

· 新进展 ·

基于短链脂肪酸防治代谢性疾病的研究进展



扫描二维码
查看原文

曾霖¹, 张鹏翔¹, 黄倩¹, 王高祥², 李惠林^{3*}

【摘要】 短链脂肪酸(SCFAs)是一类含有1~6个碳原子的饱和脂肪酸,主要由肠道内特定菌群通过发酵膳食纤维产生,对维持肠道内环境稳态发挥重要作用。近年来研究表明SCFAs可调节糖脂代谢、调节能量平衡、维持肠道屏障、减轻炎症反应,并通过上述多途径参与2型糖尿病、肥胖、脂代谢紊乱、非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病的发生与发展。本文总结了SCFAs调控代谢的机制及其防治代谢性疾病的研究进展,旨在为代谢性疾病的防治提供更多参考资料。

【关键词】 脂肪酸类;短链脂肪酸;代谢疾病;胃肠道微生物组;综述

【中图分类号】 R 344.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.135

曾霖,张鹏翔,黄倩,等.基于短链脂肪酸防治代谢性疾病的研究进展[J].中国全科医学,2022,25(9):1141-1147. [www.chinagp.net]

ZENG L, ZHANG P X, HUANG Q, et al. Research progress of the prevention and treatment of metabolic diseases based on short chain fatty acids [J]. Chinese General Practice, 2022, 25(9): 1141-1147.

Research Progress of the Prevention and Treatment of Metabolic Diseases Based on Short Chain Fatty Acids ZENG

Lin¹, ZHANG Pengxiang¹, HUANG Qian¹, WANG Gaoxiang², LI Huilin^{3*}

1.The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China

2.Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3.Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033, China

*Corresponding author: LI Huilin, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: szcmlhl@163.com

【Abstract】 Short chain fatty acids (SCFAs) are a class of saturated fatty acids containing 1-6 carbon atoms, which are mainly produced by specific flora in the intestine through the fermentation of dietary fiber, and play an important role in maintaining the homeostasis of the intestinal environment. Recent studies have shown that SCFAs can regulate glucose and lipid metabolism, regulate energy balance, maintain the intestinal barrier and reduce inflammatory responses, eventually participating in the occurrence and development of metabolic diseases such as type 2 diabetes mellitus, obesity, lipid metabolic disorders and nonalcoholic fat liver disease through the above multiple pathways. This article summarizes the mechanism of SCFAs regulating metabolism and the research progress in the prevention and treatment of metabolic diseases, in order to provide more reference materials for the prevention and treatment of metabolic diseases.

【Key words】 Fatty acids; Short chain fatty acids; Metabolic diseases; Gastrointestinal microbiome; Review

随着社会经济的发展和人们饮食结构的调整,2型糖尿病(T2DM)、肥胖、脂代谢紊乱、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)等代谢性疾病的发病率日益增高。肠道菌群与代谢性疾病的相关性已得到证实,短链脂肪酸(SCFAs)作为肠道菌群的主要代谢产物,近年来诸多证据表明SCFAs是肠道菌群调控宿主代谢的重要信号分子,参与维持宿主能量平衡,调节宿主

糖脂代谢^[1],基于SCFAs防治代谢性疾病已经成为目前研究热点。本文就近年来基于SCFAs防治T2DM、肥胖、脂代谢紊乱、NAFLD等代谢性疾病的研究进展进行综述,旨在为防治代谢性疾病的新机制提供理论依据。

1 SCFAs的产生和吸收

绝大多数SCFAs的产生部位为近端结肠和盲肠,主要由厚壁菌门和拟杆菌门糖酵解不可消化糖而生成,乙酸、丁酸、丙酸为结肠中主要的SCFAs,其浓度比约为3:1:1^[2],乙酸主要由拟杆菌类、双歧杆菌类、链球菌类、消化链球菌类、梭菌类、瘤胃球菌类产生,丁酸主要由拟杆菌类、真杆菌类、梭菌类产生,丙酸主要由梭菌类产生。肠腔内的SCFAs主要以阴离子形式(98%)和解离形式(2%)存在^[3],通过3种模式由结肠上皮细胞吸收^[4]:(1)解离形式的SCFAs经自

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81774225, 81704002);广东省基础与应用基础研究基金项目(2020A1515010775)

1.518033 广东省深圳市,广州中医药大学第四临床医学院

2.210023 江苏省南京市,南京中医药大学

3.518033 广东省深圳市,深圳市中医院

*通信作者:李惠林,教授,博士生导师;

E-mail: szcmlhl@163.com

本文数字出版日期:2021-12-30

由扩散进入胞质；(2)阴离子形式的 SCFAs 经由单羧酸转运蛋白 1 和钠离子耦合单羧酸转运蛋白易化扩散进入胞质；(3)阴离子形式的 SCFAs 经由腺瘤下调因子易化扩散进入胞质，最终经由门静脉和下腔静脉汇入体循环。SCFAs 被摄取后主要以 3 种方式为机体所用：(1)大部分丁酸作为底物为肠道上皮细胞供能；(2)大部分乙酸和少量丁酸经肝细胞摄取后促进糖异生；(3)少量乙酸经肌细胞摄取后氧化供能。

2 SCFAs 调控代谢的机制

SCFAs 调控宿主反应的主要机制为：(1)抑制组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 调控基因的表达；(2)通过 G 蛋白偶联受体 (GPCRs)，如 GPR41、GPR43、GPR109A 等传递信号^[1]。基于以上 2 种途径，SCFAs 可通过维持能量平衡、调节糖脂代谢、维持肠道屏障、减轻炎症反应以调控宿主代谢。

2.1 调控能量平衡

SCFAs 主要通过减少摄食、增加产热 2 个途径调控能量平衡。SCFAs 可通过作用于肠道内分泌细胞上的 GPR41、GPR43，促进胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 和肽 YY (PYY) 释放，通过“脑-肠轴”降低食欲，增加饱腹感^[5]。丁酸和丙酸可刺激脂肪组织释放瘦素，抑制饥饿感，减少摄食^[6]。另外，口服丁酸可抑制下丘脑中表达神经肽 Y 的促食欲神经元的活性，减少食物摄入^[7]，但目前关于 SCFAs 对食欲的调控仍存在争议，FROST 等^[8]研究表明乙酸可通过升高小鼠脑内 γ -氨基丁酸抑制食欲。Shulman 研究团队^[9]发现高脂饮食可增加大鼠体内乙酸盐含量，乙酸盐通过激活副交感神经促进胃泌素的分泌，导致大鼠食欲增加。

SCFAs 也可增加机体产热，KIMURA 等^[10]通过动物实验发现 GPR43 缺陷小鼠在正常饮食下也呈现肥胖状态，而 GPR43 特异性高表达小鼠即使给予高脂饮食也呈现瘦弱状态，由此表明 GPR43 为感知膳食能量的传感器。LU 等^[11]研究发现丁酸通过作用于 GPR43，上调棕色脂肪组织 (BAT) 中的过氧化物酶体增殖激活受体 γ 共激活因子 -1 α (PGC-1 α) 的表达，后者作为线粒体生物发生和呼吸的关键调控因子，可通过上调解偶联蛋白 1 (UCP-1) 的表达刺激 BAT 产热。赖氨酸特异性脱甲基酶 (LSD1) 在 UCP-1 介导的产热过程中发挥重要作用^[12]，而在 BAT 和白色脂肪组织 (WAT) 中，LSD1 的表达明显下调。WANG 等^[13]发现普通小鼠在注射丁酸后，BAT 和 WAT 减少，UCP-1、LSD1 在 BAT 和 WAT 中的表达显著上调，呼吸交换率降低，而接受丁酸注射的脂肪特异性 LSD1 敲除小鼠，其 BAT 和 WAT 中 UCP-1 的表达未见明显上调，能量消耗未见明显变化，由此表明 LSD1 介导了丁酸诱导的产热过程。SCFAs 也可通过提高交感神经兴奋性增加产热，KIMURA 等^[10]在研究 GPR43 与能量调控的关系时发现丙酸可通过提高交感神经兴奋性增加产热，但未阐明其机制。BO 等^[14]研究发现低温暴露可通过改变盲肠菌群结构升高 SCFAs 和去甲肾上腺素水平，通过肾上腺素受体通路，促进 UCP-1 的表达以增加产热，由此表明肠道菌群与去甲肾上腺素互作调控冷适应性产热。后续研究表明长爪沙鼠粪便中丙酸的浓度随环境发生周期性波动，经抗生素处理的长爪沙鼠不能耐受低温环境，补充丙酸可以使其保持恒定的体温^[15]。

2.2 调控糖代谢

SCFAs 通过调节 β 细胞功能、改善胰岛素抵抗以调控糖代谢。研究表明相比糖尿病自身抗体阴性的儿童，糖尿病自身抗体阳性的儿童显示出较低丰度的产丁酸菌^[16]。LI 等^[17]研究发现丁酸盐可抑制高脂饮食诱导的 β 细胞凋亡。HDAC 过表达可阻碍 β 细胞分化以及抑制胰岛素基因的转录、抑制 HDAC 活性、促进胰岛素分泌^[18-19]。丁酸为 HDAC 的天然抑制剂，既往研究表明丁酸可通过 p38/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 信号通路及凋亡途径保护 β 细胞，调节葡萄糖稳态^[20-21]。胰腺高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 可通过激活 Toll 样受体激活核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路，引起炎症因子释放，进而损伤胰腺 β 细胞，丁酸可抑制胰腺 HMGB1，下调 NF- κ B 介导的炎症通路，保护 β 细胞功能^[22]。

动物实验已表明 SCFAs 能改善胰岛素敏感性^[23]。MOLLIKA 等^[24]研究表明肝脏线粒体是丁酸类化合物改善胰岛素抵抗的重要靶点，丁酸类化合物可上调肝脏组织中葡萄糖转运体 2 的表达，激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路，增强胰岛素敏感性。SCFAs 对胰岛素抵抗的影响存在争议，TIROSH 等^[25]研究发现丙酸盐可升高小鼠血清中胰高血糖素浓度，引起代偿性高胰岛素血症，加重胰岛素抵抗，敲除肝脏胰高血糖素受体的小鼠可抵抗丙酸的上述作用。

肠道糖异生 (IGN) 对维持葡萄糖稳态发挥重要作用^[26]。丁酸可在不依赖 GPCRs 的基础上直接上调葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 1 的表达，通过环磷酸腺苷 (cAMP) 依赖机制刺激 IGN 反应，使肠道内葡萄糖释放增加，门静脉葡萄糖传感器将此信号传递至下丘脑，进而减少食物摄入及肝脏葡萄糖生成，维持葡萄糖稳态^[27]。

2.3 调控脂代谢

SCFAs 可通过多种途径调控脂代谢。第一，SCFAs 可增加瘦素分泌，抑制宿主摄食活动。第二，SCFAs 促进 GLP-1 和 PYY 分泌，降低食欲。第三，SCFAs 可促进脂质氧化，多项研究表明丁酸可通过产热作用增加 BAT 中脂肪酸氧化^[24, 28-29]。DEN BESTEN 等^[23]研究显示过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ) 是丁酸在肝脏中发挥生理作用的重要调节因子，丁酸可下调 PPAR γ 的表达，上调 UCP2 的表达，促进线粒体质子外运，进而激活 AMPK 通路，降低脂质合成，增加脂质氧化^[30]。在骨骼肌中，丁酸可通过上调 PGC-1 α 的表达，诱导糖酵解型肌纤维向氧化型转化^[31]。此外，丁酸通过诱导核小体在线粒体基因内重新定位，增加肌肉中氧化型纤维的百分比^[32]。Sansonetti 团队^[33]研究发现大肠埃希菌产生的乙酸盐被肠道上皮细胞吸收后可通过上调 AMPK/PGC-1 α /PPAR α 信号通路促进脂质氧化。

2.4 维持肠道屏障和减轻炎症反应

正常的肠黏膜屏障是维持肠道功能的基础，有研究表明肠道屏障受损与肥胖症、T2DM 等代谢性疾病有关，SCFAs 维持正常肠黏膜屏障的机制主要为：(1)促进肠上皮增殖，减少肠上皮细胞的凋亡^[34]；(2)升高肠道跨上皮电阻，减少脂多糖 (LPS) 生成，从而上调紧密连接蛋白的表达，减少肠黏膜的通透性，缓解肠道屏障紊乱^[35]。代谢性疾病常伴有免疫细胞浸润以及炎症因子释放，SCFAs 可调节免疫细胞趋化性，如丁酸可抑制 Nod 样受体蛋

白3 (NLRP3) 炎性小体的激活, 促进 Treg 细胞的分化, 进而抑制免疫应答^[36]。乙酸通过激活 GPR43 作用于中性粒细胞, 增强先天免疫反应, 主要体现在加速中性粒细胞向炎症部位募集^[37]。研究表明在代谢性疾病人群中, 低丙酸水平与 Treg/ 辅助性 T 细胞 (Th) 17 失调有关, 而通过外源性补充丙酸可增强 Treg 细胞的功能, 提高 Treg 细胞的抑制活性, 恢复 Treg/Th17 平衡^[38], 但丙酸是否增加 Treg 细胞数量仍存在争议^[39]。

SCFAs 亦可促进炎症因子释放, 首先 SCFAs 可抑制 NF- κ B 信号通路, 减少白介素 (IL) -6、IL-12 等促炎因子的释放, 其次 SCFAs 可下调多种趋化因子的表达, 进而增加 IL-10、IL-4 等抗炎因子的释放。另外肠黏膜屏障受损也可导致炎症的产生, SCFAs 可通过维持肠道屏障稳定性而抑制乙醇等有毒物质的转运, 降低血液中 LPS 的浓度, 减轻炎症反应^[40]。

3 基于 SCFAs 防治代谢性疾病的中西医研究进展

3.1 T2DM 常见的降糖药物可通过调节肠道菌群, 调控 SCFAs 的产生, 进而影响宿主能量代谢, 最终发挥降糖作用。二甲双胍是治疗 T2DM 的一线用药, 但其降糖机制仍不明确。2015 年 Oluf Pedersen 团队^[41]首次通过对来自中国、丹麦、瑞典的 784 例不同糖代谢状态的患者肠道菌群进行测序分析, 结果发现二甲双胍可明显升高糖尿病患者 SCFAs 菌的丰度, 限制二甲双胍的使用可以使上述肠道菌群的丰度下降。后续两项临床研究也得出了一致的结论^[42-43], 提示肠道菌群可能是二甲双胍作用的主要靶点^[44]。ZHANG 等^[45]研究显示阿卡波糖可升高肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌属等产 SCFAs 的细菌的丰度, 稳定肠道内环境, 减轻炎症, 改善糖代谢。西格列汀可升高肠道中拟杆菌门和变形杆菌的相对丰度, 在属水平上影响 SCFAs 产生菌^[46]。经沙格列汀干预的高脂喂养大鼠, 其粪便中含有较丰富的乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*), 别样棒菌属 (*Allobaculum*) 和苏黎世杆菌属 (*Turicibacter*)^[47]。LIAO 等^[48]研究发现, 西格列汀和沙格列汀可增加拟杆菌等 SCFAs 的丰度, 将经过二肽基肽酶-4 (DDP-4) 抑制剂治疗的 T2DM 患者的肠道菌群移植给无菌鼠, 可改善受体鼠的糖代谢。

膳食纤维可经肠道菌群发酵生成 SCFAs, 对人体健康有重要作用。 β -葡聚糖为存在于酵母、真菌和谷物细胞壁中的一类葡萄糖聚合物, 具有改善糖代谢、抗炎、调节免疫的作用, 研究表明 β -葡聚糖发挥上述作用的机制为改变肠道菌群和产生 SCFAs^[49]。ZHANG 等^[50]通过菌群组学和代谢组学研究表明蕉芋 RS3 型抗性淀粉可显著降低糖尿病大鼠血糖, 减轻病理损伤; 在恢复健康肠道菌群结构特征的作用上强于二甲双胍, 且可显著增加产 SCFAs 菌丰度, 增加粪便中乙酸和丁酸浓度。LIU 等^[51]研究发现南瓜多糖可增加 T2DM 大鼠拟杆菌属 (*bacteroidetes*)、普雷沃氏菌属 (*Prevotella*)、 δ -变形菌纲 (*deltaproteobacteria*)、颤螺旋菌属 (*oscillospira*)、韦荣氏菌属 (*Veillonellaceae*)、考拉杆菌属 (*phascocarbacterium*)、萨特氏菌属 (*Sutterella*)、嗜胆菌属 (*bilophila*) 等产 SCFAs 菌的丰度, 改善胰岛素抵抗。NIE 等^[52]研究表明阿拉伯木聚糖可增加 T2DM 大鼠卵形拟杆菌 (*bacteroides ovatus*)、外

阴拟杆菌 (*bacteroides vulgates*)、发酵乳杆菌 (*lactobacillus fermentum*) 等产 SCFAs 菌的丰度, 改善糖脂代谢。后续有学者研究发现由阿拉伯木聚糖、 β -葡聚糖、纤维素、抗性淀粉、低聚糖组成的富含纤维素的饮食可增加 T2DM 患者假链状双歧杆菌 (*bifidobacterium pseudocatenulatum*)、普拉梭菌 (*faecalibacterium prausnitzii*)、直肠真杆菌 (*eubacterium rectal*)、柔嫩梭菌 (*clostridium leptum*) 等产 SCFAs 菌的丰度, 升高 GLP-1、PYY 及胰岛素水平^[53]。

中药可增加胰岛素敏感性、保护 β 细胞、刺激胰岛素分泌, 对 T2DM 具有较好的治疗效果。中药单体是中药发挥药理作用的主要成分之一, 诸多研究表明中药单体可通过调节肠道菌群, 增加 SCFAs 的生成, 进而改善 T2DM。桑黄多糖提取物可改善肠道菌群失调, 增加肠道中的产 SCFAs 菌的丰度, 提高肠道中 SCFAs 浓度, 改善胰岛素抵抗^[54]。LIU 等^[55]从黄芪废渣中提取并分离一种新型多糖, 此多糖可改善 T2DM 小鼠肠道菌群紊乱, 提高丁酸水平, 改善胰岛素抵抗。YAO 等^[56]研究发现, 服用青钱柳多糖后 T2DM 患者粪便样本中疣微菌 (*ruminococcaceae*) 和毛螺菌 (*lachnospiraceae*) 丰度有所增加, 上述两种菌群被证明与 SCFAs 的产生密切相关, 具备分泌 SCFAs 的能力, 由此表明青钱柳多糖可通过改善 T2DM 患者的肠道菌群促进 SCFAs 的分泌, 进而缓解 T2DM。GU 等^[57]研究显示黄精多糖可通过调节产 SCFAs 菌如双歧杆菌 (*bifidobacterium*)、链球菌属 (*streptococcus*)、劳特氏菌 (*Blautia*), 调节肠道菌群多样性, 促进 SCFAs 分泌, 改善糖脂代谢紊乱。ZHU 等^[58]利用菠萝蜜多糖干预小鼠 2 周, 结果发现小鼠粪便菌群的产 SCFAs 菌数量有所增加, 进而增加乙酸、丙酸、正丁酸等 SCFAs 的产生。PANG 等^[59]发现小檗碱可通过下调厚壁菌属 (*firmicutes*) 丰度和上调拟杆菌属 (*bacteroidetes*) 丰度, 促进 SCFAs 分泌, 改善糖脂代谢。大黄蒽醌苷能上调乳杆菌属 (*lactobacillus*)、罗斯拜瑞菌属 (*roseburia*) 和嗜黏蛋白阿克曼氏菌 (*akkermansiamuciniphila*) 菌群丰度, 通过促进 SCFAs 分泌而激活 GLP-1/cAMP 信号途径, 改善胰岛素抵抗^[60]。

葛根芩连汤为临床上治疗 T2DM 的常用中药复方之一, XU 等^[61]研究表明葛根芩连汤可使粪杆菌属、罗斯氏菌属等产丁酸盐菌的富集, 并可使肠道菌群结构恢复正常, 增加粪便中的 SCFAs 水平。后续研究发现经黄芩-黄连药对治疗的 T2DM 大鼠, 拟杆菌目 S24-7 菌属 (*bacteroidales S24-7 group_norank*)、副沙门氏菌 (*para Sutterella*)、普雷沃氏菌科 UCG-001 菌属 (*Prevotellaceae UCG-001*)、瘤胃梭菌属 (*ruminoclostridium*) 等产 SCFAs 菌在肠道中富集^[62]。TONG 等^[63]研究发现, 由知母、苦瓜、黄连、丹参、红曲米、芦荟、五味子和干姜组成的中药复方可通过改变肠道菌群结构, 增加劳特氏菌 (*Blautia*)、粪杆菌属 (*faecalibacterium*)、罗斯拜瑞菌属 (*roseburia*) 等产 SCFAs 菌的菌群丰度, 改善 T2DM 患者的血脂、血糖代谢和胰岛素抵抗, 进而缓解 T2DM 疾病程度。黄连解毒汤通过上调副拟杆菌 (*parabacteroides*)、劳特氏菌 (*Blautia*) 和嗜黏蛋白阿克曼氏菌 (*akkermansiamuciniphila*) 菌群丰度, 调节肠道菌群结构, 促进 SCFAs 分泌, 可明显改善 T2DM 大鼠的高血糖和炎症反应^[64]。泻心汤常用来

治疗脾胃系统疾病,临床也常用于治疗 T2DM,有研究指出,经泻心汤治疗的 T2DM 大鼠肠道菌群中拟普雷沃氏菌属 (*allo Prevotella*)、巴恩斯氏菌属 (*Barnesiella*)、凸腹真杆菌 (*eubacteriumventriosum*)、普雷沃氏菌科 UCG-001 菌属 (*Prevotellaceae* UCG-001) 等产 SCFAs 菌的丰度明显增加,而阿德勒克罗伊茨菌属 (*adlercreutzia*) 和劳特氏菌 (*Blautia*) 菌群丰度则降低,表明泻心汤通过调节肠道菌群上调 SCFAs 的分泌,抑制炎症反应,进而改善胰岛素抵抗^[65]。金芪降糖片是临床治疗 T2DM 的中成药,但具体机制尚未完全明确,有研究指出,低剂量的金芪降糖片通过上调阿克曼氏菌阿克曼氏菌 (*Akkermansia muciniphila*) 菌群丰度而促进 SCFAs 特别是丁酸的分泌,维持肠黏膜完整,抑制炎症反应,改善胰岛素抵抗^[66]。

运动是管理 T2DM 的重要手段,研究表明对运动应答良好的 T2DM 群体,干预后其肠道菌群合成 SCFAs 的能力增强^[67],由此可见通过干预肠道菌群及其代谢产物有助于将运动的益处最大化。

3.2 肥胖 一项分析了肥胖人群肠道菌群特征的研究表明,相较于正常人群,肥胖人群的肠道菌群丰度更低,而菌群类别无明显差异^[68]。STANISLAWSKI 等^[69]研究发现低肠道菌群 α 多样性与高体质指数 (BMI) 密切相关。MUELLER 等^[70]研究表明,接受二甲双胍治疗可增加肥胖成年人血液中丁酸、乙酸和戊酸水平。红茶多酚可升高高脂喂养的 C57BL/6J 小鼠肠道内假丁酸弧菌属 (*pseudobutyrvibrio*) 的相对丰度,增加 SCFAs 水平,激活 AMPK 信号通路,增加能量消耗,从而发挥减重作用^[71]。SANG 等^[72]研究发现从破壁灵芝孢子粉中提取的多糖可抑制高脂饮食诱导的肥胖小鼠脂肪积累,其机制主要为改善肠道菌群失调,维持肠道屏障功能,增加粪便 SCFAs 水平,上调白色脂肪组织中的 GPR43 表达。WANG 等^[73]合成 14 种灵芝杂萜 Ganomycin I 衍生物,并在体外鉴定出一种稳定、高效、安全性好的 α -葡萄糖苷酶和 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶双重抑制剂,在体外研究发现上述双重抑制剂可减少饮食诱导的肥胖小鼠模型的体质量,改善脂代谢,其治疗效果主要依赖于增加毛螺菌科 (*lachnospiraceae*) 和减少变形菌门 (*proteobacteria*) 的丰度。

3.3 脂代谢紊乱 WANG 等^[74]研究发现各浓度 (0.05%、0.20%、0.80%) 的绿茶多酚均可明显降低高脂饲料诱导的人源菌群小鼠血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、葡萄糖和胰岛素水平,且呈剂量依赖性;绿茶多酚显著增加小鼠中的乙酸和丁酸水平,菌群分析显示中、高剂量组梭菌属 (*clostridia*) 丰度降低,拟杆菌属 (*bacteroides*) 丰度升高,低剂量组苏黎世杆菌属 (*turicibacter*) 和毛螺菌属 (*lachnospira*) 丰度升高。DING 等^[75]研究发现厚朴酚可通过调节肠道菌群而降低脂代谢紊乱。LU 等^[76]通过对雄性小鼠补充高剂量厚朴酚发现小鼠肠道内阿克曼氏菌 (*Akkermansia muciniphila*)、拟杆菌属 (*bacteroides*) 等产 SCFAs 菌的菌群丰度增加,由此可见厚朴酚可能通过调控 SCFAs 的产生而改善脂代谢。

3.4 NAFLD SCFAs 改善 NAFLD 的机制主要为^[77]: (1) 通过肝-肠轴减少肝脏脂肪堆积; (2) 减少肝脏炎症反应; (3)

减轻胰岛素抵抗,改善肝脂肪变性。HONG 等^[78]通过同笼实验表明黄芪多糖通过调节肠道菌群缓解小鼠 NAFLD,宏基因组学和代谢组学分析显示黄芪多糖通过增加肠道普通脱硫弧菌 (*D.vulgaris*) 丰度,促进乙酸生产,进而发挥抗 NAFLD 作用。QIAO 等^[79]通过给 fa/fa 大鼠口服灵芝杂萜衍生物,发现后者可通过增强脂质氧化、减少脂质新生、抑制肝脏输出极低密度脂蛋白,缓解 NAFLD,菌群分析显示产丁酸菌明显增多,可能介导了上述单体的抗 NAFLD 作用。

4 小结

综上所述,肠道菌群与代谢性疾病关系密切,SCFAs 作为肠道菌群的主要代谢产物,从调节糖脂代谢、调节能量平衡、维持肠道屏障、减轻炎症反应等多途径调控宿主代谢,可能是防治 T2DM、肥胖、脂代谢紊乱、NAFLD 等代谢性疾病的重要靶点。

然而诸多研究尚停留在细胞、动物水平,仍缺少大样本、多中心的临床随机对照研究,目前面临的难题如下: (1) 难以区分肠道菌群以及各菌群代谢产物之间的相互作用; (2) 菌群移植存在诸多尚不能有效控制的弊端; (3) 难以鉴定中药复方调控 SCFAs 的具体有效成分; (4) 尚无有效手段鉴定外源性摄取对肠道菌群代谢产物的潜在作用。在精准医学时代,依托最新技术,根据宿主的遗传背景和饮食习惯,开展大量基于 SCFAs 防治 T2DM、肥胖、脂代谢紊乱、NAFLD 等代谢性疾病的基础和临床研究,有望延缓代谢性疾病的发生发展,为防治代谢性疾病提供更多可靠手段。

作者贡献: 曾霖负责文章的构思和设计、文献整理、撰写论文; 张鹏翔、黄倩负责文献收集; 王高祥负责论文修订; 李惠林负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

本文检索策略:

以“Short Chain Fatty Acids, SAFAs, butyrate, acetate, propionate, gut microbiome, type 2 diabetes mellitus, T2DM, Hyperlipidemia, lipid metabolic disorders, obesity, nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD, metabolic disorders”为英文关键词检索 PubMed、Medline、Web of Science、SCI-hub; 以“短链脂肪酸、丁酸、乙酸、丙酸、肠道菌群、代谢性疾病、2 型糖尿病、脂代谢紊乱、高脂血症、肥胖、非酒精性脂肪肝病”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网及中国生物医学文献服务系统。检索时间为建库至 2021-10-12。文献纳入标准: 基于短链脂肪酸防治代谢性疾病的临床研究、基础研究及文献研究。文献排除标准: 重复发表、数据记录不详细、文献年代久远、文献质量差。

参考文献

- [1] KIMURA I, ICHIMURA A, OHUE-KITANO R, et al. Free fatty acid receptors in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(1): 171-210. DOI: 10.1152/physrev.00041.2018.
- [2] KOH A, DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key

- bacterial metabolites [J]. *Cell*, 2016, 165 (6): 1332–1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
- [3] STUMPF F. A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids [J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470 (4): 571–598. DOI: 10.1007/s00424-017-2105-9.
- [4] 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. DOI: 10.1002/cphy.c170014.
- [5] PSICHAS A, SLEETH M L, MURPHY K G, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents [J]. *Int J Obes: Lond*, 2015, 39 (3): 424–429. DOI: 10.1038/ijo.2014.153.
- [6] NARAOKA Y, YAMAGUCHI T, HU A, et al. Short chain fatty acids upregulate adipokine production in type 2 diabetes-derived human adipocytes [J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2018, 14 (3): 287–293. DOI: 10.4183/aeb.2018.287.
- [7] LI Z, YI C X, KATIRAEI S, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit [J]. *Gut*, 2018, 67 (7): 1269–1279. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314050.
- [8] FROST G, SLEETH M L, SAHURI-ARISOYLU M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3611. DOI: 10.1038/ncomms4611.
- [9] PERRY R J, PENG L, BARRY N A, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2016, 534 (7606): 213–217. DOI: 10.1038/nature18309.
- [10] KIMURA I, OZAWA K, INOUE D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1829. DOI: 10.1038/ncomms2852.
- [11] LU Y Y, FAN C N, LI P, et al. Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37589. DOI: 10.1038/srep37589.
- [12] SAMBEAT A, GULYAEVA O, DEMPERSMIER J, et al. LSD1 interacts with Zfp516 to promote UCP1 transcription and brown fat program [J]. *Cell Rep*, 2016, 15 (11): 2536–2549. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.019.
- [13] WANG D, LIU C D, LI H F, et al. LSD1 mediates microbial metabolite butyrate-induced thermogenesis in brown and white adipose tissue [J]. *Metabolism*, 2020, 102: 154011. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154011.
- [14] BO T B, ZHANG X Y, WEN J, et al. The microbiota-gut-brain interaction in regulating host metabolic adaptation to cold in male Brandt's voles (*Lasiopodomys brandtii*) [J]. *Isme J*, 2019, 13 (12): 3037–3053. DOI: 10.1038/s41396-019-0492-y.
- [15] KHAKISAHNEH S, ZHANG X Y, NOURI Z, et al. Gut microbiota and host thermoregulation in response to ambient temperature fluctuations [J]. *mSystems*, 2020, 5 (5): e514–520. DOI: 10.1128/mSystems.00514–20.
- [16] DE GOFFAU M C, LUOPAJÄRVI K, KNIP M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (4): 1238–1244. DOI: 10.2337/db12-0526.
- [17] LI H P, CHEN X, LI M Q. Butyrate alleviates metabolic impairments and protects pancreatic β cell function in pregnant mice with obesity [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6 (8): 1574–1584.
- [18] LUNDH M, GALBO T, POULSEN S S, et al. Histone deacetylase 3 inhibition improves glycaemia and insulin secretion in obese diabetic rats [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17 (7): 703–707. DOI: 10.1111/dom.12470.
- [19] YAMATO E. High dose of histone deacetylase inhibitors affects insulin secretory mechanism of pancreatic beta cell line [J]. *Endocr Regul*, 2018, 52 (1): 21–26. DOI: 10.2478/enr-2018-0004.
- [20] KHAN S, JENA G B. Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: study in juvenile diabetic rat [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 213: 1–12. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.02.001.
- [21] ELGAMAL D A, ABOU-ELGHAIT A T, ALI A Y, et al. Ultrastructure characterization of pancreatic β -cells is accompanied by modulatory effects of the HDAC inhibitor sodium butyrate on the PI3/AKT insulin signaling pathway in juvenile diabetic rats [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 503: 110700. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110700.
- [22] GUO Y, XIAO Z, WANG Y N, et al. Sodium butyrate ameliorates streptozotocin-induced type 1 diabetes in mice by inhibiting the HMGB1 expression [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 630. DOI: 10.3389/fendo.2018.00630.
- [23] DEN BESTEN G, BLEEKER A, GERDING A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (7): 2398–2408. DOI: 10.2337/db14-1213.
- [24] MOLLICA M P, MATTACE RASO G, CAVALIERE G, et al. Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamics in insulin-resistant obese mice [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (5): 1405–1418. DOI: 10.2337/db16-0924.
- [25] TIROSH A, CALAY E S, TUNCMAN G, et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11 (489): eaav0120. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav0120.
- [26] DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, ZITOUN C, et al. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (1): 151–157. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.06.013.
- [27] DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, GONCALVES D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits [J]. *Cell*, 2014, 156 (1/2): 84–96. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.016.
- [28] LU Y Y, FAN C N, LI P, et al. Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37589. DOI: 10.1038/srep37589.
- [29] LI Z, YI C X, KATIRAEI S, et al. Butyrate reduces appetite

- and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit [J]. *Gut*, 2018, 67 (7): 1269-1279. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314050.
- [30] VOZZA A, PARISI G, DE LEONARDIS F, et al. UCP2 transports C4 metabolites out of mitochondria, regulating glucose and glutamine oxidation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111 (3): 960-965. DOI: 10.1073/pnas.1317400111.
- [31] GAO Z G, YIN J, ZHANG J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58 (7): 1509-1517. DOI: 10.2337/db08-1637.
- [32] HENAGAN T M, STEFANSKA B, FANG Z D, et al. Sodium butyrate epigenetically modulates high-fat diet-induced skeletal muscle mitochondrial adaptation, obesity and insulin resistance through nucleosome positioning [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172 (11): 2782-2798. DOI: 10.1111/bph.13058.
- [33] ARAÚJO J R, TAZI A, BURLIN-DEFRAUX O, et al. Fermentation products of commensal bacteria alter enterocyte lipid metabolism [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27 (3): 358-375. e7. DOI: 10.1016/j.chom.2020.01.028.
- [34] GUI H B, SHEN Z M. Concentrate diet modulation of ruminal genes involved in cell proliferation and apoptosis is related to combined effects of short-chain fatty acid and pH in rumen of goats [J]. *J Dairy Sci*, 2016, 99 (8): 6627-6638. DOI: 10.3168/jds.2015-10446.
- [35] ZHAO J B, LIU P, WU Y, et al. Dietary fiber increases butyrate-producing bacteria and improves the growth performance of weaned piglets [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66 (30): 7995-8004. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b02545.
- [36] FENG Y H, 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. DOI: 10.1159/000492853.
- [37] FACHI J L, SÉCCA C, RODRIGUES P B, et al. Acetate coordinates neutrophil and ILC3 responses against *C. difficile* through FFAR2 [J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (3): e20190489. DOI: 10.1084/jem.20190489.
- [38] DUSCHA A, GISEVIUS B, HIRSCHBERG S, et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism [J]. *Cell*, 2020, 180 (6): 1067-1080.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.035.
- [39] RAU M, REHMAN A, DITTRICH M, et al. Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease [J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6 (10): 1496-1507. DOI: 10.1177/2050640618804444.
- [40] KELLY C J, ZHENG L, CAMPBELL E L, et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17 (5): 662-671. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.005.
- [41] FORSLUND K, HILDEBRAND F, NIELSEN T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2015, 528 (7581): 262-266. DOI: 10.1038/nature15766.
- [42] WU H, ESTEVE E, TREMAROLI V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (7): 850-858. DOI: 10.1038/nm.4345.
- [43] DE LA CUESTA-ZULUAGA J, MUELLER N T, CORRALES-AGUDELO V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading Akkermansia muciniphila and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (1): 54-62. DOI: 10.2337/dc16-1324.
- [44] BRUNKWALL L, ORHO-MELANDER M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (6): 943-951. DOI: 10.1007/s00125-017-4278-3.
- [45] ZHANG X, FANG Z, ZHANG C, et al. Effects of acarbose on the gut microbiota of prediabetic patients: a randomized, double-blind, controlled crossover trial [J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8 (2): 293-307. DOI: 10.1007/s13300-017-0226-y.
- [46] YAN X F, FENG B, LI P C, et al. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2093171. DOI: 10.1155/2016/2093171.
- [47] WANG L, LI P, TANG Z, et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33251. DOI: 10.1038/srep33251.
- [48] LIAO X Y, SONG L Y, ZENG B H, et al. Alteration of gut microbiota induced by DPP-4i treatment improves glucose homeostasis [J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 665-674. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.057.
- [49] JAYACHANDRAN M, CHEN J L, CHUNG S S M, et al. A critical review on the impacts of β -glucans on gut microbiota and human health [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 61: 101-110. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.06.010.
- [50] ZHANG C, MA S, WU J, et al. A specific gut microbiota and metabolomic profiles shifts related to antidiabetic action: The similar and complementary antidiabetic properties of type 3 resistant starch from *Canna edulis* and metformin [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104985. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104985.
- [51] LIU G, LIANG L, YU G, et al. Pumpkin polysaccharide modifies the gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 115: 711-717. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.127.
- [52] NIE Q, CHEN H, HU J, et al. Arabinoxylan attenuates type 2 diabetes by improvement of carbohydrate, lipid, and amino acid metabolism [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62 (20): e1800222. DOI: 10.1002/mnfr.201800222.
- [53] ZHAO C, YANG C F, LIU B, et al. Bioactive compounds from marine macroalgae and their hypoglycemic benefits [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2018, 72: 1-12. DOI: 10.1016/j.tifs.2017.12.001.
- [54] LIU Y Y, WANG C R, LI J S, et al. *Phellinus linteus* polysaccharide extract improves insulin resistance by regulating gut

- microbiota composition [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (1): 1065–1078. DOI: 10.1096/fj.201901943RR.
- [55] LIU Y M, LIU W, LI J, et al. A polysaccharide extracted from *Astragalus membranaceus* residue improves cognitive dysfunction by altering gut microbiota in diabetic mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 205: 500–512. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.10.041.
- [56] YAO Y, YAN L, CHEN H, et al. *Cyclocarya paliurus* polysaccharides alleviate type 2 diabetic symptoms by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids [J]. *Phytomedicine*, 2020, 77: 153268. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153268.
- [57] GU W, WANG Y, ZENG L, et al. Polysaccharides from *Polygonatum kingianum* improve glucose and lipid metabolism in rats fed a high fat diet [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109910. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109910.
- [58] ZHU K X, FAN H F, ZENG S J, et al. Polysaccharide from *Artocarpus heterophyllus* Lam. (jackfruit) pulp modulates gut microbiota composition and improves short-chain fatty acids production [J]. *Food Chem*, 2021, 364: 130434. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.130434.
- [59] PANG B, ZHAO L H, ZHOU Q, et al. Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 905749. DOI: 10.1155/2015/905749.
- [60] CUI H X, ZHANG L S, LUO Y, et al. A purified anthraquinone-glycoside preparation from rhubarb ameliorates type 2 diabetes mellitus by modulating the gut microbiota and reducing inflammation [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1423. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01423.
- [61] XU X, GAO Z, YANG F, et al. Antidiabetic effects of Gegen Qinlian decoction via the gut microbiota are attributable to its key ingredient berberine [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2020, 18 (6): 721–736. DOI: 10.1016/j.gpb.2019.09.007.
- [62] XIAO S, LIU C, CHEN M, et al. *Scutellariae Radix* and *coptidis rhizoma* ameliorate glycolipid metabolism of type 2 diabetic rats by modulating gut microbiota and its metabolites [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104 (1): 303–317. DOI: 10.1007/s00253-019-10174-w.
- [63] TONG X L, XU J, LIAN F M, et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial [J]. *mBio*, 2018, 9 (3): e2392–2317. DOI: 10.1128/mBio.02392-17.
- [64] CHEN M Y, LIAO Z Q, LU B Y, et al. Huang-Lian-Jie-du-decoction ameliorates hyperglycemia and insulin resistant in association with gut microbiota modulation [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2380. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02380.
- [65] WEI X Y, TAO J H, XIAO S W, et al. *Xiexin Tang* improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 3685. DOI: 10.1038/s41598-018-22094-2.
- [66] CAO Y, YAO G W, SHENG Y Y, et al. *JinQi Jiangtang* tablet regulates gut microbiota and improve insulin sensitivity in type 2 diabetes mice [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 1872134. DOI: 10.1155/2019/1872134.
- [67] LIU Y, WANG Y, NI Y Q, et al. Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention [J]. *Cell Metab*, 2020, 31 (1): 77–91.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.001.
- [68] LE CHATELIER E, NIELSEN T, QIN J J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. *Nature*, 2013, 500 (7464): 541–546. DOI: 10.1038/nature12506.
- [69] STANISLAWSKI M A, DABELEA D, LANGE L A, et al. Gut microbiota phenotypes of obesity [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2019, 5 (1): 18. DOI: 10.1038/s41522-019-0091-8.
- [70] MUELLER N T, DIFFERDING M K, ZHANG M, et al. Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: a randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (7): 1462–1471. DOI: 10.2337/dc20-2257.
- [71] HENNING S M, YANG J P, HSU M, et al. Decaffeinated green and black tea polyphenols decrease weight gain and alter microbiome populations and function in diet-induced obese mice [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57 (8): 2759–2769. DOI: 10.1007/s00394-017-1542-8.
- [72] SANG T T, GUO C J, GUO D D, et al. Suppression of obesity and inflammation by polysaccharide from sporoderm-broken spore of *Ganoderma lucidum* via gut microbiota regulation [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 256: 117594. DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.117594.
- [73] WANG K, BAO L, ZHOU N, et al. Structural modification of natural product ganomycin I leading to discovery of a α -glucosidase and HMG-CoA reductase dual inhibitor improving obesity and metabolic dysfunction in vivo [J]. *J Med Chem*, 2018, 61 (8): 3609–3625. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00107.
- [74] WANG L, ZENG B H, LIU Z W, et al. Green tea polyphenols modulate colonic microbiota diversity and lipid metabolism in high-fat diet treated HFA mice [J]. *J Food Sci*, 2018, 83 (3): 864–873. DOI: 10.1111/1750-3841.14058.
- [75] DING Y N, SONG Z H, LI H, et al. *Honokiol* ameliorates high-fat-diet-induced obesity of different sexes of mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2800. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02800.
- [76] LU Y Y, FAN C N, LI P, et al. Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37589. DOI: 10.1038/srep37589.
- [77] ZHANG S M, ZHAO J W, XIE F, et al. Dietary fiber-derived short-chain fatty acids: a potential therapeutic target to alleviate obesity-related nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Obes Rev*, 2021, 22 (11): e13316. DOI: 10.1111/obr.13316.
- [78] HONG Y, SHENG L L, ZHONG J, et al. *Desulfovibrio vulgaris*, a potent acetic acid-producing bacterium, attenuates nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1–20. DOI: 10.1080/19490976.2021.1930874.
- [79] QIAO S S, BAO L, WANG K, et al. Activation of a specific gut *Bacteroides*-folate-liver axis benefits for the alleviation of nonalcoholic hepatic steatosis [J]. *Cell Rep*, 2020, 32 (6): 108005. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108005.

(收稿日期: 2021-11-11; 修回日期: 2021-12-20)

(本文编辑: 毛亚敏)