



[3] 陈有容, 杨凤琼. 降低腌制蔬菜亚硝酸盐含量方法的研究进展 [J]. 上海水产大学学报, 2004, 13 (1): 67-71.

[4] 黄承钰. 医学营养学 [M]. 北京, 人民卫生出版社, 2004: 207.

[5] ARCHER D L. Evidence that ingested nitrate and nitrite are beneficial to health [J]. Journal of Food Protection, 2002, 65 (5): 872-875.

[6] 蒋江虹, 肖永华, 李静娜. 武汉市部分食品中亚硝酸盐含量调查 [J]. 光谱仪器与分析, 2010 (3): 185-187.

[7] 蒲朝文, 夏传福, 谢朝怀等. 酱腌菜腌制

过程中亚硝酸盐含量动态变化研究及消除措施的研究 [J]. 卫生研究, 2001, 30 (6): 127.

[8] 姚春霞, 陈振楼, 陆利民等. 上海市郊菜地土壤和蔬菜硝酸盐含量状况 [J]. 水土保持学报, 2005, 19 (1): 85-88.

[9] 张磊, 刘肖, 赵云峰等. 离子色谱法测定食品中硝酸盐和亚硝酸盐 [J]. 中国食品卫生杂志, 2008, 20 (4): 294-297.

[10] Aydin A, Ercan O, Tascioglu S. A novel method for the spectrophotometric determination of nitrite in water [J]. Talanta, 2005, 66 (5): 1181-1186.

短链脂肪酸功效及其机制的研究进展

刘小华 李舒梅

(赣南医学院 预防医学系, 江西 赣州 341000)

摘要: 短链脂肪酸是由不易消化的碳水化合物在结肠中酵解的产物, 主要包括乙酸、丙酸和丁酸等。文章综述了短链脂肪酸在调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤及调控基因表达方面的作用及其机制。

关键词: 短链脂肪酸; 功效; 机制; 研究进展

Research Progress on Effect and Mechanism of Short-chain Fatty Acid

LIU Xiao-hua LI Shu-mei

(Department of Preventive Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi, China)

Abstract: Short-chain fatty acids are the ferment products of indigestible carbohydrate in colon. They are including ethylic acid, propionic acid, butyric acid and so on. This article summed up effect and mechanism of short-chain fatty acids on adjusting the balance of bacteria in intestinal tract, improving the functions of intestinal tract, anti-inflammation, anti-tumour, and regulating expression of gene.

Key words: Short-chain fatty acid; Effect; Mechanism; Research progress

脂肪是由一分子甘油和三分子脂肪酸酯化而成, 根据碳链的长短, 可将脂肪酸分为短链、中链及长链脂肪酸。短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 是指碳链中碳原子数目小于 6 个的有机脂肪

酸, 主要由膳食纤维、抗性淀粉、低聚糖等不易消化的碳水化合物在结肠受乳酸菌、双歧杆菌等有益菌群酵解产生, 主要包括乙酸、丙酸和丁酸等^[1]。在膳食中植物性食品或动物性食品对人体肠道内

SCFA 的含量、种类均有影响,其中大豆低聚糖添加在动植物平衡膳食模式和高动物性食物膳食模式下肠道短链脂肪酸增加效果更好^[2]。近年研究发现,短链脂肪酸不仅仅具有氧化供能的作用,还有调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤及调控基因表达等重要作用。现将短链脂肪酸主要功效及其机制作一综述。

1 调节肠道菌群平衡作用

伤寒沙门菌是重要的肠道致病菌,属胞内寄生菌,可引起伤寒等严重疾病。巨噬细胞是人体主要的吞噬细胞,在许多病原体的清除和破坏中起重要作用。刘婷婷等^[3]为了解伤寒沙门菌及其短链脂肪酸作用菌诱导人巨噬细胞凋亡的差异,使用流式细胞术检测 SCFA 作用菌及原菌诱导巨噬细胞 2、4、8、12 及 24 h 的细胞凋亡率。结果表明,SCFA 作用菌及原菌均能诱导巨噬细胞发生凋亡,与对照组比较差异均有统计学意义;SCFA 组不同时间诱导细胞凋亡率均高于原菌组。因此,SCFA 可促进伤寒沙门菌诱导巨噬细胞凋亡、破坏病原菌以达到肠道菌群平衡。进一步的研究发现,通过 SCFA 来增加肠道沙门菌亚硝酸盐和降低超氧化物歧化酶的量可能是诱导巨噬细胞凋亡的机制之一^[4]。

盲瘁综合征是小肠瘁的内容物淤滞、细菌过度繁殖而造成的吸收不良综合征。谭力等^[5]建立大鼠盲瘁综合征模型,将大鼠分为对照组(假手术组)和实验组(盲瘁组),于术后第 1、2、3 和 4 周分批处死大鼠,取肠液行细菌培养计数,取静脉血行短链脂肪酸检测。结果发现,实验组血浆短链脂肪酸水平随着时间延长而显著上升,在第 4 周时显著高于对照组;肠液菌落数 4 周后达 $1.1 \times 10^9/\text{mL}$ 。认为盲瘁综合征大鼠血浆短链脂肪酸水平明显升高,能较好地反映肠液菌群的增殖程度。

2 改善肠道功能作用

完全胃肠外营养(TPN)是临床营养支持的重要手段,但肠外营养时,肠道缺乏食糜的有效刺激,肠蠕动减慢,门静脉血流减少,同时胃肠道激素及胰液、胆汁也减少,因而促进肠粘膜的生长作用减弱;TPN 也对肠粘膜有直接的抑制作用。上述多种因素导致肠粘膜萎缩及肠功能下降^[6]。国外研究表明,通过口服或直肠途径给予 SCFA 能刺激肠道上皮细胞的增殖^[7]。国内也有研究^[8]采用近交系 Wistar 大鼠行异位全小肠移植后第 2 天开始给予全肠外营养(TPN)至第 10 天,对照组行常规 TPN 支持,

SCFA 组行常规 TPN 支持加用 SCFA,观察移植肠形态学及吸收功能。结果发现,SCFA 组移植肠绒毛高度、隐窝深度、粘膜厚度及绒毛面积均明显超过对照组;肠上皮细胞偶见线粒体肿大及部分线粒体嵴紊乱、变短变小,超微结构明显好于对照组;并且该组大鼠血浆甘氨酸丰度在 1 h、2 h、3 h 均明显高于对照组。说明短链脂肪酸能维持大鼠移植小肠粘膜形态,减轻移植肠上皮细胞超微结构损伤,具有保护肠粘膜机械屏障的作用,并能改善移植肠对氨基酸的吸收能力。

丁亚萍等^[9]采用 30 只 SD 大鼠在无渣饮食 2 天后建立 TPN 和结肠吻合模型,术后随机分为 TPN 对照组(对照组)、化疗+TPN 组(化疗组)、化疗+SCFA 组(SCFA 组),每组 10 只。进行实验 5 d,术后第 6 d 留取标本采用流式细胞术分析结肠粘膜细胞周期,观察其增殖情况。结果表明,化疗组结肠粘膜细胞增殖期百分比显著低于对照组和 SCFA 组;化疗组结肠粘膜细胞的增殖指数显著低于其他 2 组。因此,添加 SCFA 的 TPN 能促进术后化疗大鼠结肠粘膜细胞的增殖。还有研究^[10]为探讨肠内 SCFA 水平对老龄小鼠肠屏障功能的影响及其机制,将老龄小鼠随机分为禁食和正常进食组,以不同月龄(6、10 和 14 月龄)成年小鼠为对照。采用高效液相色谱法检测小鼠肠内容物 SCFA 含量,鲎试剂法检测血浆内毒素,改良酶法检测血浆 D-乳酸水平。结果发现,成年小鼠 SCFA 水平并不随月龄增加而降低,但老龄小鼠的 SCFA 水平明显低于成年小鼠,禁食组小鼠 SCFA 水平较正常进食组虽有下降,但差异无统计学意义。老龄小鼠的血浆内毒素和 D-乳酸水平均明显高于成年小鼠。这说明老龄小鼠肠内容物 SCFA 水平下降预示肠屏障功能下降,内毒素和 D-乳酸易位入血增加,其机制与肠道内低水平 SCFA 降低肠黏膜细胞的正常功能有关。

3 抗肿瘤作用

傅红等^[11]以高分化人结肠癌 Caco-2 细胞为模型,采用细胞增殖能力对数转换法检测倍增时间、结肠癌上皮刷状缘细胞分化标志物组蛋白酶 C 生化检测及转移率测定,研究 3 种 SCFA 对细胞增殖、分化及转移的影响。3 种 SCFA(醋酸盐、丁酸盐及丙酸盐)均可影响人结肠癌细胞的表型,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,并显著抑制癌细胞的转移,认为 SCFA 通过抑制癌细胞的增殖、分化及转移而起到抗肿瘤的作用;本研究还表明,不同食物纤维素中所含的



脂肪酸盐及不同脂肪酸盐的比率所产生的抗癌效果不同，应提倡摄入高丁酸盐/醋酸盐比率的膳食纤维饮食，以充分增强 SCFA 的抗结肠癌作用。

SCFA 成分中乙酸、丙酸、丁酸约为全部 SCFA 总量 83%，不同酵解底物生成的 SCFA 总量、比例不尽相同，但乙酸盐所占比例均为最高，通常混合餐酵解后生成的乙酸、丙酸、丁酸比例为 63: 22: 8。其中，丁酸在毫摩尔浓度下就能发挥抑制肿瘤细胞增殖、诱导分化和凋亡的作用，并且还能抑制肿瘤新生血管形成，在动物实验中也尚未发现可知的药物毒性，因而引起了研究者的极大兴趣。目前，丁酸钠抗肿瘤的理論已成功应用于大肠癌的预防和溃疡性结肠炎的治疗。随着对丁酸研究的进一步深入，以及肿瘤发生、分化、凋亡机制的进一步阐释，在肿瘤的预防和治疗方面，丁酸及其类似物、衍生物必将发挥更大作用^[12]。尽管丁酸盐能在肿瘤生长过程中发挥抗恶性肿瘤细胞增生的作用，但对正常上皮细胞的生长是安全的和不会造成不良后果的^[13]。

4 抗炎作用

炎症的一个重要特征就是内皮细胞活化，内皮细胞的活化使 E-选择素、细胞间粘附分子 - 1 (ICAM-1) 和血管细胞粘附分子 - 1 (VCAM-1) 等白细胞粘附分子表达上调，进而导致白细胞粘附到血管内皮，而后移向组织中。SCFA 尤其是丁酸能通过影响白细胞粘附分子的表达而起到抗炎作用。目前，SCFA 已经开始应用于肠道的炎症性疾病的治疗，一般采用口服和灌肠两种给药方式。通过增加食物中膳食纤维的含量，能有效治疗溃疡性结肠炎，控制腹部症状，并且抑制炎症的复发；应用 SCFA 溶液进行灌肠，对于远端结肠的炎症亦观察到满意效果^[14]。国外也有报道，所有的 SCFA 均对炎症反应有一定的治疗作用，能减少 IL-6 蛋白从培养器官中的释放，但在效能上存在差异，丙酸和丁酸具有等效作用，而乙酸作用较小^[15]。Takato Kawamura 等认为，虽然 SCFA 可以抑制结肠中基质金属蛋白酶的分泌，但在抗炎过程中发挥重要的作用^[16]。

5 基因表达调控作用

GPR41 和 GPR43 是 SCFA 在上皮粘膜细胞和内分泌细胞的受体蛋白，SCFA 可以刺激回肠和结肠 YY 多肽和 5-HT 的释放^[17-18]。研究表明，不同的 SCFA 及组合对 GPR41 和 GPR43 的活性有不同程度的影响。各 SCFA 对 GPR41 活性影响的强弱顺序为：丙酸 = 戊酸 = 丁酸 > 乙酸 > 甲酸；而对 GPR43 活性

影响的强弱顺序则有所不同：乙酸 = 丙酸 = 丁酸 > 戊酸 > 己酸 = 甲酸。在 SCFA 混合物调控组蛋白乙酰化作用中，丁酸和丙酸存在累加效应，而乙酸则不具备，说明生理浓度的丙酸和丁酸比其单独存在具有更加复杂的生物效能；单独使用丁酸不能上调肠上皮高血糖素原和 GLI-2 基因的表达，而 SCFA 混合物可以上调上述两个基因的表达，表明 SCFA 间具有协同调控作用。随着游离脂肪酸 G 蛋白偶联受体研究的深入，理解其分子作用机理，通过影响其信号通路来调控人和动物的营养代谢，维持内环境稳态，提高机体免疫功能等方面有着深远的意义^[19]。也有研究者总结了丁酸对细胞分化的影响与控制基因表达的关系，认为丁酸可改变多种基因的表达，如鼠红白血病细胞中的血红蛋白合成的诱导，肝细胞表皮生长因子 (EGF)，内皮细胞纤蛋白溶酶原激活物的合成，肝癌细胞的金属硫蛋白，乳腺组织细胞 EGF 等^[20]。

总之，SCFA 对机体具有调节肠道菌群平衡、改善肠道功能、抗炎、抗肿瘤及调控基因表达等重要作用，但国内对其功效及其机制的研究报道并不多。况且，大多数研究还停留在动物实验阶段；其作用机制方面的探讨尚需进一步深入；临床营养的应用还不普及。相信随着研究者的不懈努力，尤其是在炎症、肿瘤预防和治疗等方面，SCFA 将展现更多的应用前景。

主要参考文献

- [1] 孙长颢. 营养与食品卫生学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 31.
- [2] 孙晓红, 王娅芳, 穆秋月, 等. 不同膳食模式及添加大豆低聚糖对肠道短链脂肪酸的影响 [J]. 营养学报, 2007, 29 (3): 268 - 270.
- [3] 刘婷婷, 马丽娜, 李凤云, 等. 短链脂肪酸作用下伤寒沙门菌对巨噬细胞凋亡的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2009, 34 (12): 1060 - 1062.
- [4] Harish C, Siddarth M, Sunita S, et al. 55 kDa outer-membrane protein from short-chain fatty acids exposed *Salmonella enterica* serovar Typhi induces apoptosis in macrophages [J]. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2006, 89: 317 - 323.
- [5] 谭力, 周济宏, 王羽, 等. 盲襟综合征大鼠 D-, L-乳酸和短链脂肪酸的代谢 [J]. 肠外与肠内营养, 2007, 14 (4): 201 - 204.
- [6] 于康. 临床营养治疗学 [M]. 第 2 版.

北京：中国协和医科大学出版社，2008：386-388.

[7] Hirofumi I, Ryuzaburo S, Susumu S, et al. Gastric or Rectal Instillation of Short-Chain Fatty Acids Stimulates Epithelial Cell Proliferation of Small and Large Intestine in Rats [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2002, 47 (5): 1141-1146.

[8] 李可洲, 李宁, 黎介寿, 等. 短链脂肪酸对大鼠移植小肠作用的研究 [J]. *肠内与肠外营养*, 2000, 7 (3): 159-161.

[9] 丁亚萍, 许勤, 王建华, 等. 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 [J]. *实用临床医药杂志*, 2006, 10 (5): 38-41.

[10] 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 [J]. *上海医学*, 2008, 31 (5): 352-355.

[11] 傅红, 师英强, 莫善斌. 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 [J]. *中华消化杂志*, 2003, 23 (8): 473-475.

[12] 耿珊珊, 蔡东联. 丁酸对肿瘤细胞增殖的影响 [J]. *国外医学卫生学分册*, 2005, 32 (4): 222-226.

[13] Monica C, Elvira B, Oscar DH, et al. The effects of short-chain fatty acids on colon epithelial proliferation and survival depend on the cellular phenotype [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132: 487-497.

[14] 詹彦, 支兴刚. 短链脂肪酸的再认识 [J]. *实用临床医学*, 2007, 8 (1): 134-135.

[15] Tedelind S, Westberg F, Kjerrulf M, et al. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate; a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2007, 13 (20): 2826-2832.

[16] Takato K, Akira A, Atsushi N, et al. Inhibitory Effects of Short-Chain Fatty Acids on Matrix Metalloproteinase Secretion from Human Colonic Subepithelial Myofibroblasts [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54: 238-245.

[17] Shin-ichiro K, Retsu M, Hisayoshi H, et al. Short-chain fatty acid receptor, GPR43, is expressed by enteroendocrine cells and mucosal mast cells in rat intestine [J]. *Cell Tissue Res*, 2006, 324: 353-360.

[18] Shin-ichiro K, Hideaki T, Hisayoshi H, et al. Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon [J]. *J Mol Hist*, 2008, 39: 135-142.

[19] 曾军英, 孙志洪, 谭支良. 游离脂肪酸受体蛋白研究进展 [J]. *生命科学*, 2008, 20 (3): 474.

[20] 陈燕, 曹郁生, 刘晓华. 短链脂肪酸与肠道菌群 [J]. *江西科学*, 2006, 24 (1): 38-40, 69.