

短链脂肪酸肠道转运吸收研究进展

杨立娜^{1,2}, 李丽^{1,2}, 王胜男^{1,2}, 朱力杰^{1,2}, 蔚彦平³, 宋虹^{1,2}, 何余堂^{1,2}, 刘贺^{1,2*}

(¹渤海大学食品科学与工程学院 辽宁锦州 121013

²辽宁省粮食类食品生物高效转化工程研究中心 辽宁锦州 121013

³阜新和润生物技术有限公司 辽宁阜新 123000)

摘要 短链脂肪酸(SCFAs)是肠道内碳水化合物发酵的主要代谢产物。虽然质子化形式的扩散是 SCFAs 转运的重要途径,但是载体介导机制仍是阴离子形式的 SCFAs 进入结肠上皮细胞的主要途径。SCFAs 通过在肠道的转运吸收发挥各种生理作用。本文综述 SCFAs 的来源、检测方法、生理功能及其在肠道转运的分子机制,以期 SCFAs 在食品营养领域的研究奠定基础。

关键词 短链脂肪酸; 肠道转运; 生理功能

文章编号 1009-7848(2022)07-0335-10 **DOI**: 10.16429/j.1009-7848.2022.07.034

肠道是人体重要的消化器官,更是微生物聚集数量、种类最多的区域^[1],拥有超过 100 万亿个细胞和 500 万个编码酶的独特基因,从先天免疫到食欲、能量代谢,对人体健康的许多方面都有重要影响^[2]。近年来,越来越多的研究证明肠道菌群与人体健康有着密切的联系,如果两者之间的平衡被打破,就可能导致肠道炎症、代谢紊乱和癌症的发生^[1-2]。

短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs)是由未消化的碳水化合物在肠道内通过肠道菌群发酵而产生的主要代谢产物^[3]。它能够有效改善肠道功能,缓解体内炎症,调节细胞增殖分化,同时为结肠细胞提供优先能量来源^[2,4]。SCFAs 在人体肠道内多以离子的形式存在^[4-5],在吸收和转运过程中以转运体为媒介^[6],其主要吸收途径为:①穿过细胞间隙直接扩散;②通过 SCFA-2HCO₃⁻进行交换;③脂溶性被动吸收:SCFA⁻和 H⁺结合后经细胞膜直接吸收,Na⁺-H⁺在近端结肠交换耦联,K⁺-H⁺在远端结肠交换耦联^[7]。本文主要总结 SCFAs 的来源、种类、检测方法及生理功能,阐述 SCFAs 在肠道转运的分子机制,为今后更好地解决器官、组织和细胞在平衡吸收 SCFAs 与维持体内稳态需求时所面临的问题提供参考。

1 短链脂肪酸的概况

1.1 短链脂肪酸的来源及种类

SCFAs 是碳原子数小于等于 6 的饱和脂肪酸,主要包括乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸和异己酸^[8],结构如图 1 所示。8 种 SCFAs 主要以相应的盐类形式存在,在维持结肠稳态中起着关键作用^[9]。肠道中 SCFAs 的来源主要有 2 个途径,一是外源性物质直接对 SCFAs 进行补充,另一个是通过宿主肠道微生物酵解肠道中的碳水化合物产生 SCFAs^[10-11]。肠道菌群发酵生成的 SCFAs 大多是乙酸、丙酸和丁酸,占人体肠道内 SCFAs 的 86%左右,三者比例相对固定,为 3:1:1^[12],而异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸和异己酸含量较低^[13]。

乙酸盐由拟杆菌属、双歧杆菌属、真杆菌属等通过乙酰-CoA 或 Wood-Ljungdahl 途径由丙酮酸产生^[14],也是蛋白质、氨基酸降解发酵的主要产物^[15];同时还参与大脑、心脏、脾脏和肌肉的新陈代谢^[13,16](表 1)。

丙酸盐是由拟杆菌属、梭菌属发酵的产物。它通过琥珀酸途径或丙二醇途径以乳酸为前体从琥珀酸转化为甲基丙二酰-CoA^[17],与肠道脂肪酸受体作用可抑制胆固醇合成,调节糖质新生和饱足信号^[18],通过结肠吸收后主要由肝脏代谢能量(表 1)。

丁酸盐是拟杆菌属、真杆菌属、厚壁菌门等发酵产生的重要代谢物,由丁酰-CoA 通过磷酸转丁

收稿日期: 2021-07-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(31901680)

作者简介: 杨立娜(1987—),女,博士,副教授

通信作者: 刘贺 E-mail: liuhe2069@163.com

酰酶和丁酸激酶或乙酸-CoA 转移酶途径产生^[19], 或由乳酸、乙酸盐或蛋白质通过赖氨酸途径合成^[19-20]。丁酸盐主要参与糖异生、酮体生成及三酰甘油合成等,对糖类和脂类代谢有一定影响,被结

肠上皮细胞吸收利用的同时也为其提供能量^[17], 还能够维持肠道平衡,抑制肿瘤细胞增殖分化,调节基因表达^[13](表 1)。

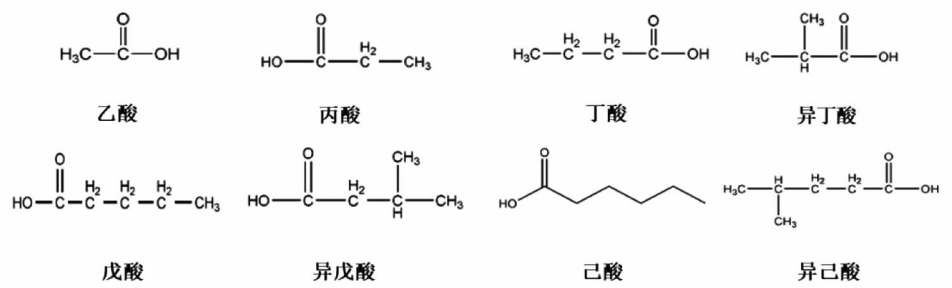


图 1 SCFAs 化学结构式

Fig.1 Chemical structure of SCFAs with the formula

表 1 SCFA 的产生、途径、分布

Table 1 SCFAs production, pathway, distribution

SCFAs	参与菌属	途径	分布	生理功能	参考文献
乙酸盐	真杆菌属、双歧杆菌属、拟杆菌属、梭菌属、链球菌属、瘤胃球菌属、消化链球菌属	乙酰-CoA 途径通过肠道细菌产生; Wood-Ljungdahl 通路由产乙酸菌产生	肠道循环 (小肠、大肠)	维持肠道微生态平衡,改善肠道微循环,为宿主提供能量;促进肠血液和氧的摄取;用于脂类和氨基酸的合成	[16], [20], [21]
丙酸盐	拟杆菌属、梭菌属	琥珀酸盐途径; 丙烯酸酯途径; 丙二醇通路	肠道循环 (小肠、大肠)	抑制胆固醇的合成	[18], [22], [23]
丁酸盐	厚壁菌门、梭菌属、真杆菌属、梭菌属	磷酸/丁酸激酶途径; 丁酰辅酶 A/乙酰辅酶 A 转移路线	肠道 (结肠和盲肠)	维持肠道微生态平衡,为肠道提供大量能量;缓解体内炎症,抑制肠道炎症因子的产生;促进肠道黏膜及其功能恢复,被上皮细胞吸收利用,抑制结肠肿瘤细胞增殖;加速体外培养的结肠癌细胞的凋亡,促进机体对钠的吸收	[17], [24], [25]

1.2 短链脂肪酸的检测方法

1.2.1 样品的预处理方法

SCFAs 广泛存在于生物体内,然而由于生物样品含量较少,易挥发,组成成分复杂,因此预处理的方法也不尽相同。常通过粪便、血液、唾液、脑脊液、呼出气、瘤胃液、肠内容物等作为生物样品提取 SCFAs。目前可通过离心、蒸馏、萃取和超滤的方式对粪便内的固体多相混合物进行分离预处理;而血液中蛋白含量较高,去蛋白是血液样品预处理过程中重要的一部分;

尽管尿液中 β -羟丁酸、2-羟异戊酸、乙酰乙酸等短链有机酸含量较高,但 SCFAs 含量较低。

1.2.2 SCFAs 的检测方法

分析检测生物样品中 SCFAs 有不同的方法,包括气相色谱、高效液相色谱、质谱分析^[26]、电化学检测^[27]或气相色谱-质谱检测^[28],如表 2 所示。此外,毛细管电泳也被用于 SCFAs 的定量检测中^[28]。在这些方法中,气相色谱-质谱是生物样品中最常用的测量方法,它具有较高的灵敏度。然而,直接进行气相色谱-质谱分

析具有较低的回收率^[29],有可能污染气相色谱柱,Zhang 等^[30]建立了一种改进的低温衍生化气相色谱-质谱方法分析小鼠粪便和血清样品中的 SCFAs,该方法克服了以往衍生化方法的缺点,具有高灵敏度、高回收率、高重复性和低检出限等优点,适用于分析复杂、小批量的生物样品(如小鼠粪便和血清样品)中的 SCFAs 和其它挥发性化合

物。Wang 等^[31]成功建立了一种简单、快速的定量气相色谱法,用于准确、有效地测定大鼠血浆样品中短链脂肪酸的浓度。谭力等^[32]建立了一种灵敏度较高,适用于 C1-C10 的脂肪酸,用荧光剂 9-(2-羟乙基)咪唑进行预处理后,无需再次提取,直接通过乙腈稀释后,直接进入液相色谱进行分离检测的方法。

表 2 短链脂肪酸检测方法^[5,24,33]

Table 2 Short chain fatty acid detection methods^[5,24,33]

检测方法	特点	局限性
气相色谱法(GC 法)	进样前需衍生化处理;样品用量少;效率高;速度快;灵敏度高;应用广泛	SCFAs 中羧基与色谱柱产生吸附作用,影响色谱柱的重现性
高效液相色谱法(HPLC 法)	检测条件温和、重现性好、结果准确度高	样品衍生化操作复杂
毛细管电泳法(CE 法)	样品用量少、简便、快速、反应条件温和	对样品的水溶性要求较高;灵敏度虽较高但其分离范围较窄
离子交换色谱法(IC 法)	适用于生物样品中短链脂肪酸的分析	
气相色谱-质谱联用(GC/MS)	定量及定性研究同时进行;方法精密度及回收率高	

2 短链脂肪酸在肠道转运的分子机制

2.1 分子机制

SCFAs 具有较小的相对分子质量和较高的水溶性、水解率,相比于其它脂肪酸更容易在肠道消化、吸收。SCFAs 主要通过分布在结肠细胞和小肠细胞上的羧酸转运体和钠偶联羧酸转运体被吸收^[34],在人体内的吸收与代谢如图 2 所示,其中乙酸盐进入门静脉后参与大脑、心脏、脾脏及肌肉的新陈代谢;丙酸盐到达后可被肝脏吸收利用;少部分丁酸盐通过门静脉参与体循环,大部分被结肠

上皮细胞吸收^[11,15]。

结肠肠腔内游离阴离子(SCFA⁻)大部分通过肠黏膜直接在结肠吸收^[36]。在正常的生理条件下,SCFAs 以离子和非离子的形式被吸收,并以非离子的形式扩散通过上皮细胞^[37]。

在没有转运蛋白的纯脂双分子层顶端摄取未解离的酸(Undissociated acid,HSCFA)内流后,HCO³⁻和其它缓冲溶液发生质子化迅速解离^[38]。在一个没有 CO₂ 损失的封闭体系中,缓冲液释放质子并与 H₂CO₃ 相互转化提供基底外侧射流所需的质子。流出必须与流入相等,在具有相同渗透性膜的转运模型中,HSCFA 在细胞根尖膜上扩散的浓度梯度必须与在基底外侧膜上扩散的浓度梯度相同^[38-39]。因此,为了维持细胞内渗透性,基底外侧膜对 SCFAs 的渗透性必须比根尖膜强得多^[40]。就酸碱平衡而言,HSCFA 的扩散流出(图 3a①)、SCFA⁻交换 HCO³⁻(图 3b②)和 SCFA⁻与 H⁺的共运输(图 3b③)都导致了相同的 pH 值变化和 HCO³⁻的减少,因此细胞质酸碱稳态是相同的。只有渠道介导的流出(图 3b④)是根本不同的^[41]。在封闭和开放缓冲系统中,只有当 HSCFA 的浓度梯度在根尖和

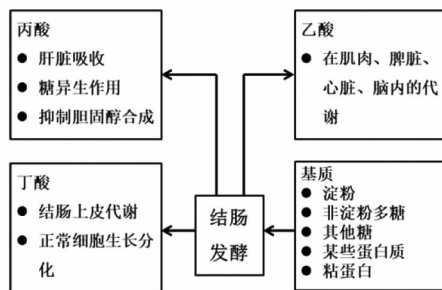
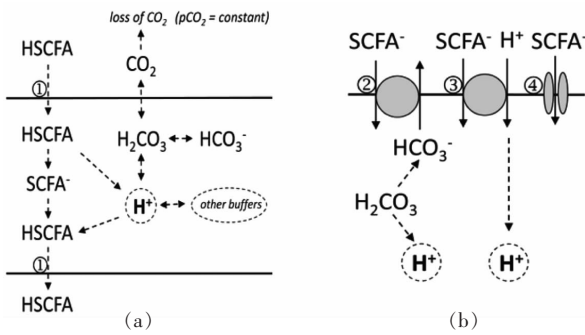


图 2 SCFAs 的吸收与代谢^[35]

Fig.2 Short chain fatty acid absorption and metabolism^[35]



注:①HSCFA 的扩散流出;②SCFA⁻交换 HCO₃⁻;③SCFA⁻与 H⁺的共输运;④有渠道介导时 SCFA⁻流出。

图 3 SCFAs 转运吸收模型(无转运蛋白纯脂双分子层)^[38-41]

Fig.3 SCFAs transport uptake model (transporter free pure lipid bilayer)^[38-41]

基底外侧膜上相等时,才能达到流入等于流出的平衡条件。这导致细胞质中 SCFAs 的大量积累,

这与细胞生存不相容。SCFAs 的基底外侧外排必须通过转运蛋白来促进^[38-41]。

在结肠和盲肠中,主要的阴离子是 SCFA⁻而不是 Cl⁻。SCFA 的根尖可能以未解离酸 HSCFA (图 4③)的形式;通过顶端阴离子交换剂 DRA(图 4①)或单羧酸转运体 MCT1 (图 4④)吸收转运^[42-43],这 3 种途径均会导致细胞质的酸化。当丁酸被广泛代谢时,有效的外排机制,如基底外侧表达的主要阴离子交换剂 AE1 和 AE2 (图 4⑨)或 MCT4(图 4②),需要调解乙酸和丙酸的外排^[40]。基底侧转运蛋白 NHE1(图 4⑩)和 NBCe1(图 4⑦)在结肠细胞的 pH 稳态中发挥重要作用^[43]。由于这些蛋白质摄取的 Na⁺通过电解质消耗(图 4⑧,图 4⑤),SCFA⁻阴离子的流出也必然与电解质有关,可能与基底外侧膜中的 VRAC 的表达有关(图 4⑥)^[40,43-44]。

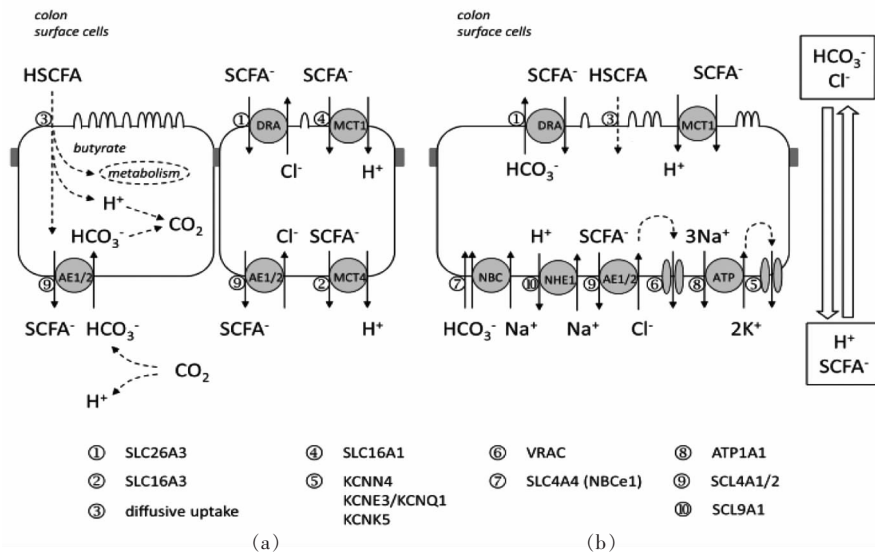


图 4 介导 Cl⁻ 运输的转运蛋白在体内吸收 SCFAs^[16,40,42-44]

Fig.4 Transporters mediating Cl⁻ transport take up SCFAs *in vivo*^[16,40,42-44]

大多数 SCFAs 被 Na⁺吸收作为反阳离子,从而促进 SCFAs 的运输^[40]。根据经典模型,SCFAs 被脂膜吸收,脂膜被微绒毛放大^[45]。HSCFA 在细胞质内解离后,通过 NHE3 顶端挤压质子(图 5②),恢复细胞质内的 pH 稳态,创造出一个酸性环境,进一步供 SCFAs 质子化吸收^[46-47]。Na⁺通过 Na⁺/K⁺-ATPase(图 5⑧)消耗并对 K⁺(图 5⑤)进行循环利

用。为了保持电荷平衡,SCFA⁻阴离子也必须在电解质过程中离开。由于膜电位是一种驱动力,且不发生饱和效应,因此通过 VRAC 射流是最有效的选择(图 5⑥)。由于 SCFA⁻的基底外侧射流是由 Na⁺的电荷耦合驱动的^[37],因此整个过程是电中性的,不会产生电流。SCFA⁻通过 DRA(图 5①)和 MCT1(图 5④)刺激 NHE3(图 5②)。在远端结肠,

结肠 K^+/H^+ ATPase 可能会介入 NHE(图 5⑩),屏障形成紧密连接蛋白,如 claudin-1 可防止 Cl^- 从

细胞旁流入和 SCFA-阴离子的流出(图 5⑦)^[40,45-47]。

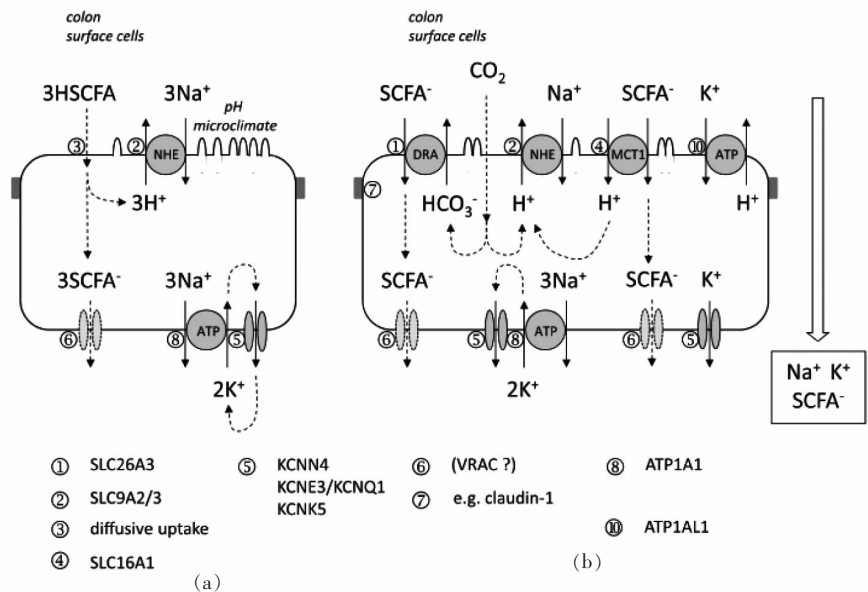


图 5 Na^+ 与 $SCFA^-$ 的吸收^[40,45-47]

Fig.5 Na^+ uptake with $SCFA^-$ ^[40,45-47]

2.2 体外模型

体外模型可以有效帮助识别肠道微生物和肠道转运机制,尽管哺乳动物结肠 SCFAs 的吸收机制仍有争议,如使用顶膜囊泡研究肠道运输可能不足以反映肠道吸收过程,在一定生理条件下,各种驱动力如 pH 值、无机离子和膜电位对载体功能的激活作用很难通过体外研究来评估^[48]。Caco-2 细胞是一种人结肠腺癌细胞,在适宜的培养条件下,可以分化为肠上皮细胞并形成连续的单层,与小肠细胞吸收的生理功能相似,能够更好的体现研究结果^[49],该细胞系在肠道吸收研究中能形成分化良好的上皮细胞,并表现出多种功能特性,如载体介导的转运系统、受体和顶膜酶活性^[50]。虽然体外细胞模型不能完全模拟生物体内的转运、吸收和代谢过程,但可以通过控制培养条件在细胞和分子水平上研究营养物质的吸收、转运及代谢机制,为机理研究提供便利和保障。

陈婷婷^[51]采用体外建立的 Caco-2 上皮肠屏障功能模型,发现抗性淀粉、低聚果糖、高粱和玉米阿拉伯木聚糖 4 种不同支链结构的膳食纤维发酵产物对屏障功能的影响与其 SCFAs 浓度呈正相关,适当浓度的 SCFAs 传递给含有高丁酸盐比例

的上皮细胞缓慢发酵可能会改善肠道的屏障功能^[52]。Yufeng 等^[21]通过 Caco-2 细胞模型初步论证了 7,8-二羟基黄酮的跨皮转运机制,在不同环境因素,如时间、浓度、pH 值和代谢抑制剂等的双向渗透环境下,均会对 7,8-二羟基黄酮运输过程产生影响。Li 等^[53]也通过 Caco-2 细胞模型研究生物黏附性辅料对总黄酮吸收的影响。

3 短链脂肪酸的生理功能

3.1 维持肠道微生态平衡

SCFAs 是肠道微生物的重要代谢产物,可为肠上皮细胞提供营养及能量,改善肠道功能^[54]。据报道,乙酸或丁酸的发酵产物可为肠黏膜上皮细胞提供 60%~70%的能量,乙酸是通过血液进入肝脏,并代谢能量给周围组织;丁酸可被上皮细胞吸收和利用,这是人类结肠和盲肠最重要的能源^[13]。李可洲等^[55]通过观察小肠黏膜形态学变化,发现 SCFAs 对肠黏膜有较强的促生长作用。Moen 等^[56]通过对服用大麦及燕麦成长期猪仔的肠道微生物及 SCFAs 进行分析发现,服用经过处理过的大麦谷物可显著降低粪便中肠道菌群的种类及数量,而丁酸盐可以显著提高乳酸杆菌及双歧杆菌的

数量。

3.2 缓解机体内炎症

SCFAs 对机体内炎症反应也有一定的调控作用,包括预防肠道炎症,降低结肠癌风险^[57]。Tedelind 等^[58]研究发现,丙酸和丁酸可通过 IL-6 蛋白调节肠道微生物治疗肠道炎症,也可以抑制 TNF- α 因子释放,因此 SCFAs 能够调控机体内的肠道炎症^[57-58]。Chander 等^[59]采用 SCFAs 诱导巨噬 T 细胞及病原菌,研究发现,SCFAs 可显著降低巨噬细胞及病原菌的数目,诱导机体内巨噬细胞发生凋亡,破坏病原菌,抑制伤寒的发生。Zuriguelt 等^[60]也发现 SCFAs 能够有效改善溃疡性结肠炎症状。

3.3 调节细胞增殖、分化及衰亡

肠道肿瘤可以通过 SCFAs 抑制肿瘤细胞的增殖,诱导其凋亡分化,其中丁酸是最主要的抗肿瘤物质^[61];SCFAs 不仅能够保护肠黏膜,还对结肠上皮细胞增殖和黏膜生长有促进作用^[52]。陈宗元等^[62]研究发现,SCFAs 类药物可以抑制肿瘤细胞周期,诱导细胞凋亡并减少肿瘤细胞增殖。丁酸盐也可以减少 IL-6 和 TNF- α 分泌刺激原代小鼠胶质细胞^[63];SCFAs 通过 LPS 刺激原代单核细胞,减少单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 的分泌^[64]。Tong 等^[38]发现丙酸和丁酸等可通过增加 AMP 活化蛋白激酶的活性,来增加肠上皮细胞中紧密连接蛋白 ZO-1,或增强肠黏膜机械屏障功能从而抑制肠道通透性^[65]。由于 SCFAs 特有的多种生理功能,近年来 SCFAs 的开发利用已成为研究热点,以期将 SCFAs 用于临床。

SCFAs 在调节能量代谢以及胰岛素敏感性中起着重要作用^[66]。膳食中的 SCFAs 似乎是“间接营养素”,可以调节脂肪代谢和免疫。徐俊科^[67]采用 Caco-2 细胞培养体系,研究了不同膳食长链脂肪酸对肠道上皮细胞脂肪酸转运相关基因的影响,发现随着长链脂肪酸浓度升高,脂肪酸转运相关基因 (*PPAR α* , *L-FABP*, *DGAT*, *MTP*) mRNA 的表达量显著上调。

4 展望

人们逐渐认识到 SCFAs 在人体健康和疾病预防中的重要作用,发现饮食与肠道微生物群的

多样性和功能之间的关系,及其对人类健康的重要性是目前的研究重点。SCFAs 作为肠道菌群的代谢产物,具有许多重要的功能,如维持肠道平衡和宿主健康,预防多种疾病等。许多科学报告都证实了 SCFAs 与炎症性肠病、肠易激综合征、2 型糖尿病、肥胖、自身免疫性疾病或癌症等疾病有一定联系,而使用益生菌来预防和缓解肠道生态失调,使得结肠中 SCFAs 的增加,似乎是进一步研究的重要方向。因此,研究 SCFAs 在肠道中的转运吸收机制,并提出新的治疗思路及方法,对相关食品的开发及临床研究具有借鉴意义。

参 考 文 献

- [1] VALDES A M, JENS W, ERAN S, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health[J]. *BMJ*, 2018, 361: k2179.
- [2] SPANOGIANNOPOULOS P, BESS E N, CARMODY R N, et al. The microbial pharmacists within us: A metagenomic view of xenobiotic metabolism[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14(5): 273-287.
- [3] CORRÊA-OLIVEIRA R, FACHI J L, VIEIRA A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids[J]. *Clinical & Translational Immunology*, 2016, 5(4): e73.
- [4] DUNCAN S H, LOUIS P, THOMSON J M, et al. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota[J]. *Environmental Microbiology*, 2010, 11(8): 2112-2122.
- [5] 张惠华, 梁亚楠, 张蕾. 短链脂肪酸的检测方法、生理作用及其与疾病的相关性研究[J]. *当代医药论坛*, 2019, 17(15): 97-99.
ZHANG H H, LIANG Y N, ZHANG L. The detection methods, physiological effects and correlation between short chain fatty acids and diseases were studied [J]. *Contemporary Medical Symposium*, 2019, 17(15): 97-99.
- [6] MARQUES F Z, NELSON E, CHU P Y, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice clinical perspective[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 964.
- [7] 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[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12(5): 295-298.
- GENG S S, CAI D L. Short chain acids affect colon cancer cells proliferation and differentiation[J]. Parenteral & Enteral Nutrition, 2005, 12(5): 295-298.
- [8] 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.
- [9] ROEDIGER E W. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man[J]. Gut, 1980, 21(9): 793-798.
- [10] SIVAPRAKASAM S, PRASAD P D, SINGH N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2016, 164: 144-151.
- [11] 李琳琳, 杨浩, 王焯. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与2型糖尿病的关系[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(12): 1517-1521.
- LI L L, YANG H, WANG Y. Relationship between intestinal flora metabolites short chain fatty acids and type 2 diabetes[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2017, 40(12): 1517-1521.
- [12] CUMMINGS J H, POMARE E W, BRANCH W J, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood [J]. Gut, 1987, 28(10): 1221-1227.
- [13] 刘松珍, 张雁, 张名位, 等. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展[J]. 广东农业科学, 2013, 40(11): 99-103.
- LIU S Z, ZHANG Y, ZHANG M W, et al. Research progress on producing mechanism and physiological functions of intestinal short chain fatty acids [J]. Guangdong Agricultural Science, 2013, 40(11): 99-103.
- [14] RAGSDALE S W, PIERCE E. Acetogenesis and the Wood -Ljungdahl pathway of CO₂ fixation [J]. Biochimica Et Biophysica Acta Proteins & Proteomics, 2008, 1784(12): 1873-1898.
- [15] CLARKE H J, MANNION D T, O'SULLIVAN M G, et al. Development of a headspace solid-phase microextraction gas chromatography mass spectrometry method for the quantification of volatiles associated with lipid oxidation in whole milk powder using response surface methodology [J]. Food Chemistry, 2019, 292: 75-80.
- [16] 王子花, 申瑞玲, 李文全. 短链脂肪酸的产生及作用[J]. 畜牧兽医科技信息, 2007(2): 12-13.
- WANG Z H, SHEN R L, LI W Q. Production and function of short chain fatty acids[J]. Chinese Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2007(2): 12-13.
- [17] PIEKARSKA J, MIŚTA D, HOUSZKA M, et al. Trichinella spiralis: The influence of short chain fatty acids on the proliferation of lymphocytes, the goblet cell count and apoptosis in the mouse intestine[J]. Experimental Parasitology, 2011, 128(4): 419-426.
- [18] BYNDLOSS M X, ERIN E O, RIVERA-CHÁVEZ F, et al. Microbiota-activated PPAR-γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion[J]. Science, 2017, 357(6351): 570.
- [19] SCOTT K P, MARTIN J C, GILLIAN C, et al. Whole-genome transcription profiling reveals genes up-regulated by growth on fucose in the human gut bacterium "*Roseburia inulinivorans*" [J]. Journal of Bacteriology, 2006, 188(12): 4340-4349.
- [20] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [21] YUFENG C, FAN X, GUOBIN X, et al. Transepithelial transport mechanisms of 7,8-dihydroxyflavone, a small molecular TrkB receptor agonist, in human intestinal Caco-2 cells[J]. Food & Function, 2019, 10(8): 5215-5227.
- [22] TURNBAUGH P J, LEY R E, MAHOWALD M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [23] DAVID L A, MAURICE C F, CARMODY R N, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. Nature, 2014, 505(7484): 559-563.
- [24] GARCÍA-VILLALBA R, GIMÉNEZ-BASTIDA J A, GARCÍA-CONESA M T, et al. Alternative method for gas chromatography-mass spectrometry analysis of short-chain fatty acids in faecal samples[J]. Journal of Separation Science, 2012, 35(15): 1906-1913.
- [25] VADDER F D, 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.
- [26] BIANCHI F, DALL'ASTA M, RIO D D, et al. Development of a headspace solid-phase microextraction gas chromatography–mass spectrometric method for the determination of short-chain fatty acids from intestinal fermentation[J]. *Food Chemistry*, 2011, 129(1): 200–205.
- [27] KOTANI A, MIYAGUCHI Y, KOHAMA M. Determination of short-chain fatty acids in rat and human feces by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection[J]. *Analytical Sciences*, 2009, 25(8): 1007–1011.
- [28] GARCIA A, OLMO B, LOPEZ-GONZALVEZ A, et al. Capillary electrophoresis for short chain organic acids in faeces reference values in a Mediterranean elderly population[J]. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 2008, 46(2): 356–361.
- [29] ZHAO G, NYMAN M, JÖNSSON J. Rapid determination of short-chain fatty acids in colonic contents and faeces of humans and rats by acidified water-extraction and direct-injection gas chromatography[J]. *Biomedical Chromatography*, 2010, 20(8): 674–682.
- [30] ZHANG S, WANG H, ZHU M J. A Sensitive GC/MS detection method for analyzing microbial metabolites short chain fatty acids in fecal and serum samples[J]. *Talanta*, 2019, 196: 249–254.
- [31] WANG C, CHEN Y, TAIN Y, et al. Fast quantification of short-chain fatty acids in rat plasma by gas chromatography[J]. *Journal of Food Science*, 2020, 85(8): 1932–1938.
- [32] 谭力, 鞠焜先, 黎介寿. 生物样品中短链脂肪酸的提取与测定[J]. *色谱*, 2006(1): 81–87.
- TAN L, JU H X, LI J S. Extraction and determination of short-chain fatty acids in biological samples[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2006(1): 81–87.
- [33] 邵玉健, 沈红, 徐金娣, 等. 粪便中短链脂肪酸测定方法研究进展[J]. *药物分析杂志*, 2019, 39(6): 967–974.
- SHAO Y J, SHEN H, XU J D, et al. Advance in determination of short-chain fatty acids of gut bacterial metabolites in feces[J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2019, 39(6): 967–974.
- [34] 戴昕悦, 袁婷兰, 金青哲, 等. 人乳短链脂肪酸的组成、检测方法与消化代谢研究进展[J]. *中国油脂*, 2020(1): 27–30.
- DAI X Y, YUAN T L, JIN Q Z, et al. Short-chain fatty acids in human milk: Composition, detection methods and digestion metabolism[J]. *China Oils and Fats*, 2020(1): 27–30.
- [35] HAENEN D, ZHANG J, SOUZA D S, et al. A diet high in resistant starch modulates microbiota composition, SCFA concentrations, and gene expression in pig intestine[J]. *Journal of Nutrition*, 2013, 143(3): 274–283.
- [36] KRAMER T, MICHELBERGER T, GÜRTLER H, et al. Absorption of short-chain fatty acids across ruminal epithelium of sheep[J]. *Journal of Comparative Physiology B—biochemical Systemic & Environmental Physiology*, 1996, 166(4): 262–269.
- [37] 许勤, 吴文溪. 短链脂肪酸的代谢及其在肠道外科中的应用[J]. *肠外与肠内营养*, 1999(4): 218–223.
- XU Q, WU W X. Metabolism and application of short chain fatty acids in intestinal surgery[J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*, 1999(4): 218–223.
- [38] TONG L C, YUE W, WANG Z B, et al. Propionate ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis by improving intestinal barrier function and reducing inflammation and oxidative stress[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7: 253.
- [39] STUMPF F, MARTENS H, BILK S, et al. Cultured ruminal epithelial cells express a large-conductance channel permeable to chloride, bicarbonate, and acetate[J]. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 2009, 457(5): 1003–1022.
- [40] STUMPF F. A look at the smelly side of physiology: Transport of short chain fatty acids[J]. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, 2018, 470(4): 571–598.
- [41] MOSCHEN I, BRER A, GALI S, et al. Significance of short chain fatty acid transport by members of the monocarboxylate transporter family (MCT)[J]. *Neurochemical Research*, 2012, 37(11): 2562–2568.
- [42] GONÇALVES P, ARAÚJO J R, PINHO M J, et al. Modulation of butyrate transport in Caco-2 cells[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2009, 379(4): 325–336.
- [43] BINDER H J, RAJENDRAN V, SADASIVAN V, et al. Bicarbonate secretion: A neglected aspect of colonic ion transport[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2005, 39(4 Suppl 2): S53–S58.
- [44] BINDER H J. Role of colonic short-chain fatty acid

- transport in diarrhea[J]. *Annual Review of Physiology*, 2010, 72(1): 297-313.
- [45] ARGENZIO R A, SOUTHWORTH M, LOWE J E, et al. Interrelationship of Na, HCO₃, and volatile fatty acid transport by equine large intestine[J]. *Am J Physiol*, 1977, 233(6): 469-478.
- [46] RECHKEMMER G, WAHL M, KUSCHINSKY W, et al. pH-microclimate at the luminal surface of the intestinal mucosa of guinea pig and rat[J]. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 1986, 407(1): 33.
- [47] BUGAUT M. Occurrence, absorption and metabolism of short chain fatty acids in the digestive tract of mammals[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 1987, 86(3): 439-472.
- [48] MASCOLO N, RAJENDRAN V M, BINDER H J. Mechanism of short-chain fatty acid uptake by apical membrane vesicles of rat distal colon[J]. *Gastroenterology*, 1991, 101(2): 331-338.
- [49] 李素云. 槲皮素及其糖苷在Caco-2细胞模型上的吸收和代谢研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2010.
- LI S Y. Study on absorption and metabolism of quercetin and its glycosides in Caco-2 cells[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, 2010.
- [50] STEIN J, ZORES M, SCHRÖDER O. Short-chain fatty acid (SCFA) uptake into Caco-2 cells by a pH-dependent and carrier mediated transport mechanism[J]. *European Journal of Nutrition*, 2000, 39(3): 121-125.
- [51] 陈婷婷. 茶树花多糖的提取纯化及体外活性研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2015.
- CHEN T T. Extraction purification and vitro activity of polysaccharides from the flower of tea[D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2015.
- [52] CHEN T, KIM C Y, KAUR A, et al. Dietary fibre-based SCFA mixtures promote both protection and repair of intestinal epithelial barrier function in a Caco-2 cell model[J]. *Food & Function*, 2017, 8(3): 1166-1173.
- [53] LI Y, SONG Y, ZHU C. Effect of bioadhesive excipients on absorption of total flavonoids from *Puerariae lobatae radix* transporting across Caco-2 cell monolayer[J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2019, 11(1): 78-85.
- [54] 李冉. 肠道菌群与长链脂肪酸代谢关键酶表达的相关性研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2018.
- LI R. Study on the relationship between gut microbiota and expression of key enzymes in long chain fatty acid metabolism[D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2018.
- [55] 李可洲, 李宁, 黎介寿, 等. 短链脂肪酸对大鼠移植小肠形态及功能的作用研究[J]. *世界华人消化杂志*, 2002, 10(6): 720-722.
- LI K Z, LI N, LI J T, et al. Effects of short chain fatty acids on morphology and function of small intestine transplantation in rats[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2002, 10(6): 720-722.
- [56] MOEN B, BERGET I, RUD I, et al. Extrusion of barley and oat influence the fecal microbiota and SCFA profile of growing pigs[J]. *Food & Function*, 2016, 7(2): 1024-1032.
- [57] WANG N, GUO D, TIAN X, et al. Niacin receptor GPR109A inhibits insulin secretion and is down-regulated in type 2 diabetic islet beta-cells[J]. *General & Arative Endocrinology*, 2016, 237: 98-108.
- [58] 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[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, 13(20): 2826-2832.
- [59] CHANDER H, MAJUMDAR S, SAPRU 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(3/4): 317-323.
- [60] ZURIGUEL V, CAUSSÉ E, BOUNERY J D, et al. Short chain fatty acids analysis by capillary electrophoresis and indirect UV detection or laser-induced fluorescence - ScienceDirect[J]. *Journal of Chromatography A*, 1997, 781(1/2): 233-238.
- [61] JENA P K, PRAJAPATI B, MISHRA P K, et al. Influence of gut microbiota on inflammation and pathogenesis of sugar rich diet induced diabetes[J]. *Immunome Research*, 2016, 12(1): 109-119.
- [62] 陈宗元, 冯冰虹. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂对神经胶质瘤的作用研究[J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2009, 7(2): 142-147.
- CHEN Z Y, FENG B H. Research on histone deacetylase inhibitors in glioma[J]. *Chinese Journal of Neuro-Oncology*, 2009, 7(2): 142-147.

- [63] HUUSKONEN J, SUURONEN T, NUUTINEN T, et al. Regulation of microglial inflammatory response by sodium butyrate and short-chain fatty acids [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2004, 141 (5): 874-880.
- [64] COX M A, JACKSON J, STANTON M, et al. Short-chain fatty acids act as antiinflammatory mediators by regulating prostaglandin E₂ and cytokines [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2009, 15(44): 5549.
- [65] PENG L, LI Z R, GREEN R S, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers [J]. *Journal of Nutrition*, 2009, 139(9): 1619.
- [66] HU G X, CHEN G R, HUI X, et al. Activation of the AMP activated protein kinase by short-chain fatty acids is the main mechanism underlying the beneficial effect of a high fiber diet on the metabolic syndrome [J]. *Medical Hypotheses*, 2009, 74(1): 123-126.
- [67] 徐俊科. 不同长链脂肪酸在 Caco-2 细胞中转运及机制研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2014.
- XU J K. Mechanism in which the different LCFAs affect fatty acids transport in intestinal epithelial cells [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2014.

Research Progress on Transport and Absorption of Short Chain Fatty Acids in Intestine

Yang Lina^{1,2}, Li Li^{1,2}, Wang Shengnan^{1,2}, Zhu Lijie^{1,2}, Wei Yanping³, Song Hong^{1,2}, He Yutang^{1,2}, Liu He^{1,2*}

¹College of Food Science and Engineering, Bohai University, Jinzhou 121013, Liaoning

²Grain and Cereal Food Bio-efficient Transformation Engineering Research Center
of Liaoning Province, Jinzhou 121013, Liaoning

³Fuxin Herun Biotechnology Co., Ltd., Fuxin 123000, Liaoning)

Abstract Short chain fatty acids (SCFAs) are the main metabolites of carbohydrate fermentation in the intestine. Although the protonated form of diffusion is an important pathway for the transport of SCFAs, the carrier-mediated mechanism is still the main pathway for the anionic form of SCFAs to enter colonic epithelial cells. SCFAs can play a variety of physiological functions through transport and absorption in the intestine. This article reviews the sources, detection methods, physiological functions, and molecular mechanisms of SCFAs in the intestinal transport in order to lay the foundation for the research of SCFAs in the field of food and nutrition.

Keywords short chain fatty acids; intestinal transit; physiological function