

· 综述与专论 ·

短链脂肪酸在神经退行性疾病中的相关机制研究进展



扫描二维码
查看原文

朱莉¹, 幸佳佳¹, 魏娟芳¹, 王文春², 张安仁^{3*}

【摘要】 神经退行性疾病是中枢神经系统中神经元功能或结构进行性丧失而导致的一组疾病, 虽然神经退行性疾病的身体或精神症状可通过联合治疗来缓解, 但目前还没有直接减缓或预防神经退行性疾病的策略。近年来对肠道微生物群-肠-脑轴研究发现, 肠道微生物群及其代谢产物在神经系统疾病的发生、发展中发挥着重要作用, 而短链脂肪酸作为肠道微生物群的主要代谢产物, 是肠-脑沟通的关键递质, 对神经退行性疾病具有神经保护作用, 但其具体机制尚不清楚。本文主要综述了短链脂肪酸对神经退行性疾病的作用机制, 得出通过改变饮食习惯增加膳食纤维的摄入量、补充益生菌与外源性短链脂肪酸等方法从而改变体内短链脂肪酸水平, 可能会成为神经退行性疾病安全有效的防治新靶点, 以期对神经退行性疾病的治疗提供参考。

【关键词】 神经变性疾病; 短链脂肪酸; 氧化应激; 线粒体功能; 神经炎症; 小胶质细胞

【中图分类号】 R 742 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0783

【引用本文】 朱莉, 幸佳佳, 魏娟芳, 等. 短链脂肪酸在神经退行性疾病中的相关机制研究进展[J]. 中国全科医学, 2023, 26(24): 3061-3066. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0783. [www.chinagp.net]

ZHU L, XING J J, WEI J F, et al. Research advances in the mechanism of short-chain fatty acids in neurodegenerative diseases [J]. Chinese General Practice, 2023, 26(24): 3061-3066.

Research Advances in the Mechanism of Short-chain Fatty Acids in Neurodegenerative Diseases ZHU Li¹, XING Jiajia¹, WEI Juanfang¹, WANG Wenchun², ZHANG Anren^{3*}

1.School of Health Preservation and Rehabilitation, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

2.Department of Rehabilitation Medicine, Chinese People's Liberation Army Western Theater General Hospital, Chengdu 610083, China

3.Department of Rehabilitation Medicine, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China

*Corresponding author: ZHANG Anren, Chief physician/Doctoral supervisor; E-mail: anren0124@tongji.edu.cn

【Abstract】 Neurodegenerative diseases are a group of conditions caused by the progressive loss of the function or structure of neurons in the central nervous system. Although the physical or mental symptoms of neurodegenerative diseases can be alleviated by combined therapy, there is no strategy to directly slow down or prevent neurodegenerative diseases. Recent studies on the microbiota-gut-brain axis have found that gut microbiota and their metabolites play an important role in the occurrence and development of nervous system diseases. As the main metabolites of gut microbiota, short-chain fatty acids (SCFAs), are the key transmitter involved in gut-brain communication and have neuroprotective effect on neurodegenerative diseases, but the specific mechanism is not clear. This article mainly reviews the mechanism of SCFAs in neurodegenerative diseases. It is concluded that improving the level of SCFAs in vivo by changing dietary habits via increasing dietary fiber intake and supplementing probiotics and exogenous SCFAs, may become a new safe and effective target for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases, which may provide guidance for the treatment of neurodegenerative diseases.

【Key words】 Neurodegenerative diseases; Short-chain fatty acids; Oxidative stress; Mitochondrial function; Neuroinflammation; Microglia

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973927)

1.610075 四川省成都市, 成都中医药大学养生康复学院

2.610083 四川省成都市, 中国人民解放军西部战区总医院康复

医学科

3.200434 上海市, 同济大学附属上海市第四人民医院康复医学科

*通信作者: 张安仁, 主任医师/博士生导师;

E-mail: anren0124@tongji.edu.cn

本文数字出版日期: 2022-12-30

神经退行性疾病, 如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's diseases, HD)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS), 是一组以大脑特定区域神经元进行性和不可逆转丧失为特征, 最终导致运动和/或认

知功能障碍的疾病^[1]。据报道,超过10亿人受到神经退行性疾病的影响,全球每年约有700万人死于这些疾病。目前,神经系统疾病已经成为全球第二大死亡原因^[2]。既往研究提出,神经退行性疾病与蛋白质聚集、神经元氧化应激、线粒体功能障碍、神经炎症和肠道微生物群失调等机制密切相关^[3]。并且,越来越多的临床证据表明,肠道微生物群与神经退行性疾病的大多数常见机制广泛相交。研究发现,由饮食变化等因素引起的肠道微生物群失调会导致机体内平衡被打破,这将促进神经退行性疾病的进展^[4]。尽管潜在的机制目前仍然未知,但肠道微生物群的代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)通过肠-脑轴影响神经退行性疾病的假设已受到越来越多的关注。

本文文献检索策略:以“short-chain fatty acids, SCFAs, neurodegenerative diseases, oxidative stress, mitochondrial function, neuroinflammation, microglia, mitochondrial autophagy, mitochondrial biogenesis”为英文关键词检索PubMed、Medline、Web of Science、SCI-Hub;以“短链脂肪酸、神经退行性疾病、氧化应激、线粒体功能、神经炎症、小胶质细胞、线粒体自噬、线粒体生物发生”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2022-07-20。纳入标准:已发表的文献;排除标准:数据信息少、重复发表、无法获得全文或质量差的文献。

1 神经退行性疾病与 SCFAs

SCFAs 又称挥发性脂肪酸,是含6个或6个以下碳原子的饱和脂肪酸,是结肠中膳食纤维和抗性淀粉等难消化的多糖经细菌发酵产生的主要代谢产物^[5],主要有乙酸、丙酸、丁酸、戊酸和己酸(通常以阴离子的形式存在)。乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐是最丰富的 SCFAs,约占人体总 SCFAs 的95%,其中乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐的比例分别为60:20:20^[6]。肠道微生物群产生的特定类型的 SCFAs 主要取决于微生物群亚群的相对数量,即微生物群组成。例如,厚壁菌门中的微生物主要产生丁酸盐,而双歧杆菌属主要合成乳酸和乙酸^[7]。

SCFAs 是肠道微生物群的主要代谢产物,是调节人体稳态的重要因子,具有重要的生物学功能,如提供能量^[8]、抗炎作用^[9]、免疫调节和维持肠道完整性^[10]。已有研究证实,SCFAs 参与多种疾病如炎症性肠病、1型和2型糖尿病、代谢综合征、肥胖症、结肠癌和神经退行性疾病等病理过程^[11]。在多种神经退行性疾病中,SCFAs 混合物及其相关肠道微生物群的浓度发生了显著变化。PD 患者结肠中产生 SCFAs 的细菌数量显著减少^[12],而粪便中的 SCFAs 混合物的浓度和单个乙酸、丙酸和丁酸的绝对浓度也显著下降^[13]。AD 中 SCFAs 也有类似的表现,AD 小鼠的大脑和粪便中丙酸和丁酸

含量低于野生型小鼠^[14-15]。此外,MS 患者的粪便和血液中的乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐也显著减少^[16],基于以上证据表明,SCFAs 与神经退行性疾病的病理过程存在一定的关系,因而揭示 SCFAs 在神经退行性疾病中的作用机制对临床治疗神经退行性疾病有着一定的参考价值。

2 SCFAs 在神经退行性疾病中的相关机制

2.1 SCFAs 与蛋白质异常聚集 虽然每种神经退行性疾病均有其不同的临床表现和选择性神经元丢失,但许多神经退行性疾病均有共同的特征,即异常蛋白沉积,蛋白质异常沉积包括蛋白质不正确的折叠以及蛋白质聚集形成的神经元内包涵体,如在 AD 中,细胞外沉积的 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, $A\beta$)和细胞内过度磷酸化的 tau 聚集形成纤维缠结;PD 中 α 突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的广泛沉积,进而形成的细胞内包涵体(路易小体);ALS 中错误折叠的核转录因子 TAR DNA 结合蛋白 43(TDP-43)和超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1)蛋白的异常聚集^[17-18]。错误折叠蛋白质的沉积会进一步诱导神经元功能的失调乃至死亡,并且有些异常沉积的蛋白质同时还具有神经毒性,进一步导致神经退行性疾病的发生。

研究表明,SCFAs 可以调节蛋白质的错误折叠和积累,从而对神经退行性疾病产生积极影响。HO 等^[19]研究发现,戊酸盐可以防止 $A\beta$ 的聚集。研究者用不同的 SCFAs 处理单体 $A\beta$ 肽,发现在不同浓度下,戊酸可直接抑制 $A\beta$ 1-40和 $A\beta$ 1-42二聚体和三聚体的形成(丁酸和丙酸也起相同作用,但效果差于戊酸),且戊酸还可以阻碍单体 $A\beta$ 1-40和 $A\beta$ 1-42向 $A\beta$ 纤维的转化。在 AD 小鼠模型中,口服丁酸盐可降低脑内 $A\beta$ 水平并改善认知记忆表现,研究显示脑 $A\beta$ 沉积水平与血液脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、乙酸盐、戊酸盐和促炎细胞因子水平呈正相关^[20],而与丁酸盐和白介素(IL)-10水平呈负相关^[21]。QIAO 等^[22]研究表明,丁酸钠可以通过 Atg5 依赖性和 PI3K/Akt/mTOR 相关的自噬途径使 PD 模型中 α -syn 降解。HOU 等^[23]研究发现,丁酸钠和高剂量乙酸钠可减少 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的 PD 小鼠模型中黑质致密部 α -syn 的积累,从而减轻小鼠的运动功能障碍。综上所述,SCFAs 与神经退行性疾病中蛋白质的异常聚集关系密切,通过补充或者调节 SCFAs 可改善蛋白质的异常聚集,发挥神经保护作用。

2.2 SCFAs 与氧化应激 氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,当氧气代谢产生的氧自由基超过细胞抗氧化剂的内源性清除能力时,即会发生氧化应激^[24]。过量的氧自由基会破坏细胞脂质、蛋白质和 DNA,从而抑制其正常功能。并且,在脑组织中含有大

量不饱和脂肪酸和高浓度脂质,抗氧化能力较弱,因此大脑更容易受到氧自由基的破坏性影响^[25]。

既往研究表明,在AD等神经退行性疾病中,大脑区域内受到不同程度的氧自由基损伤^[26]。氧化应激在AD和PD等神经退行性疾病的常见病理生理学中起着核心作用,所以抗氧化疗法是治疗神经退行性疾病的可行方法之一。研究表明SCFAs可以通过介导氧化还原的多种途径来调节氧化应激。

2.2.1 SCFAs作为Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)-核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)防御途径的激活剂调节细胞氧化还原的稳态 Nrf2是控制200多个基因的细胞抗氧化防御的主要调节因子^[27]。正常生理情况下,Nrf2主要与其抑制剂Keap1结合,在泛素蛋白酶体途径作用下迅速降解,以保持生理状态下Nrf2的低转录活性。然而,在氧化应激或在亲电性外源物存在的情况下,Keap1的活性降低,Nrf2在细胞核中积累,并与小Maf蛋白结合成异质二聚体后与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,上调抗氧化酶的转录活性以抵抗氧化应激^[28-29]。SCFAs中的丁酸盐通过抑制组蛋白去乙酰酶(histone deacetylases, HDAC)来激活Nrf2,并且丁酸盐还诱导了与协同抗氧化作用相关的Nrf2启动子的表观遗传修饰,从而抵挡氧化应激^[30]。DUMITRESCU等^[31]研究确定了AD中氧化应激与A β 产生和聚集之间的相互关系,氧化应激增强A β 沉积,而A β 触发氧化反应。SZCZECOWIAK等^[32]研究表明SCFAs可以激活Nrf2,从而防止A β 积累。另一项关于丁酸盐降低AD患者中 β 位点淀粉样前体蛋白裂解酶1(BACE1)的表达水平和A β 积累的研究,揭示了细胞通过钠偶联单羧酸转运蛋白1(sodium-coupled monocarboxylate transporter-1, SMCT1)吸收丁酸盐后,在Sp1乙酰化激活细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1(p21)/Nrf2通路后,通过抑制NADPH氧化酶2(NADPH Oxidase 2, NOX2)和上调SOD1来防止过多的氧自由基产生,进而减轻氧化应激^[33]。HOYLES等^[34]通过体外血-脑脊液屏障(BBB)模型——hCMEC/D3细胞,采用丙酸盐进行干预后发现丙酸盐能激活Nrf2,调节细胞氧化还原的稳态,减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)的释放,进而保护BBB免受氧化应激损伤。以上研究也直接或间接表明SCFAs通过Nrf2信号传导对神经退行性疾病产生积极作用。

2.2.2 SCFAs介导氧化应激 NURRAHMA等^[35]的一项研究中,使用益生菌(唾液乳酸杆菌)以及该益生菌的代谢物处理由单侧6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine hydrobromide, 6-OHDA)诱导的PD老鼠,发现补充该益生菌以及其产生的代谢产物对多巴胺能神经元具有神

经保护作用,其机制之一就是通过增加抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和SOD活性,减少ROS的产生,且主要发挥作用的代谢产物是SCFAs。在过氧化氢诱导的小鼠单核巨噬细胞氧化损伤的体外模型中,丙酸钠干预可以上调细胞中血红素氧合酶1(heme oxygenase, HO-1)与锰超氧化物歧化酶(MnSOD)等抗氧化酶的表达,从而减轻细胞模型的氧化应激^[36]。AGUILAR等^[37]使用丁酸盐可以降低动脉粥样硬化进展过程中的氧化应激,其机制是SCFAs降低了NADPH氧化酶的活性使ROS的产生减少,从而减少了ROS对血管内皮细胞的攻击,减轻了动脉粥样硬化。而在多种神经退行性疾病中,脑组织受损的最主要原因是脑血管内皮遭受氧化应激损伤,造成脑血管功能障碍,因此SCFAs对神经退行性疾病的治疗机制很有可能是通过介导氧化应激酶而发挥作用。

2.3 SCFAs与线粒体功能障碍 线粒体是存在于真核生物细胞质中双层膜结构的多任务细胞器,是许多代谢途径的关键枢纽。线粒体内膜中的线粒体呼吸链是线粒体的主要功能和结构之一,其由复合物I、II、III、IV、V组成,通过氧化磷酸化途径产生细胞功能所需的大部分三磷酸腺苷(ATP)^[38]。与其他系统相比,中枢神经系统(CNS)有着更大的能量需求,因此CNS很大程度上取决于线粒体的功能,大量证据表明,线粒体参与了多种神经退行性疾病的发病机制。

线粒体的功能障碍会影响线粒体的生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬,会使线粒体电子传递链功能障碍,ROS生成增加,钙离子浓度失衡,最终导致神经细胞的凋亡或坏死,从而导致神经系统的损害,并与多种神经退行性疾病直接相关。因此对线粒体的功能和内环境稳态的干预,也是神经退行性疾病可能的治疗靶点。

2.3.1 SCFAs影响线粒体自噬从而影响神经退行性疾病的发生、发展 线粒体自噬是指衰老、受损伤的线粒体会被线粒体自噬机器吞噬,然后被溶酶体清除。线粒体自噬减少将会使得功能障碍的线粒体增多,ATP产生降低,ROS增多,最终直接或者间接导致神经退行性疾病的发生^[39]。TANG等^[40]研究表明,丙酸盐可通过诱导有缺陷的线粒体自噬降解,抑制促凋亡因子的释放从而阻碍了凋亡级联的激活。ROSE等^[41]使用丁酸盐对自闭症儿童的细胞模型进行干预,研究表明丁酸盐可以在生理应激和/或线粒体功能障碍的情况下增强线粒体功能,从而改善疾病状态下的能量代谢,而其中可能机制是丁酸盐干预上调了参与线粒体自噬的基因(PINK1、LC3、PTEN),促进线粒体自噬,从而调节了自闭症细胞模型的线粒体功能。

2.3.2 SCFAs影响线粒体生物发生、改善线粒体功能障碍从而影响神经退行性疾病的发生、发展 ROSE等^[41]研究中同样发现丁酸钠的干预上调了参与线粒体生物发

生的基因-共激活因子-1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator lalpha, PGC-1 α), PGC-1 α 可以调控线粒体生成相关基因的转录和表达, 如核呼吸因子 1/2 (nuclear respiratory factor 1/2, NRF1/2), 线粒体转录因子 (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 以及细胞核编码线粒体基因, 促进线粒体的生物发生, 从而改善线粒体功能障碍导致的能量代谢障碍。WANG 等^[42] 研究表明, 丁酸钠处理 AD 小鼠模型后, 会增加 AD 小鼠星形胶质细胞中 PGC-1 α 的表达水平, 从而增加线粒体生物发生以维持星形胶质细胞中的正常线粒体功能, 使星形胶质细胞与神经元之间的能量交换增强, 改善 AD 小鼠的认知障碍。LIU 等^[43] 在研究间歇饮食干预糖尿病后认知功能障碍时, 发现补充 SCFAs 可以增加糖尿病小鼠大脑中的线粒体生物发生从而改善小鼠的认知障碍。DUSCHA 等^[44] 研究发现给 MS 患者补充丙酸 14 d 后, 患者调节性 T (Treg) 细胞显著且持续增加, 而辅助性 T 细胞 (Th) 1 和 Th17 细胞显著减少, 且发现 Treg 细胞中线粒体的呼吸功能和形态恢复至正常水平。MS 是一种针对白质的慢性自身免疫性疾病, 通常导致 CNS 内神经轴突周围的髓鞘破坏, 其特征是促炎性自身反应性 T 细胞增加, 即 Th17 和 Th1, 以及 Treg 细胞数量减少和功能受损。综上所述, SCFAs 可以通过调节线粒体的功能产生积极影响, 从而直接或间接影响神经退行性疾病。

2.4 SCFAs 与免疫炎症 神经炎症是发生在 CNS 中的炎性反应, 同时也是固有免疫的重要组成部分, 在清除病原体以及维持神经组织稳态中均发挥着关键作用。在 CNS 中, 主要发挥作用的固有免疫细胞是小胶质细胞。小胶质细胞作为 CNS 中的巨噬细胞, 在神经元发生发育、突触修剪以及大脑稳态的维持中发挥重要功能^[45]。同时小胶质细胞上存在多种模式识别受体, 能够识别 CNS 微环境中的病原体相关分子模式进而被诱导活化为 M1 型, 并释放多种促炎性免疫递质。这些促炎递质不仅能够直接诱导神经元死亡, 同时也能作用于脑内其他的固有细胞使其释放细胞因子, 促进外周免疫细胞向 CNS 募集, 引发一系列免疫炎症级联反应, 从而进一步损伤正常的神经元, 导致神经退行性疾病的发生^[46]。因此通过干预小胶质细胞介导的神经炎症从而改善神经退行性疾病是一条可行的策略。

SCFAs 可以通过抑制小胶质细胞的过度激活、恢复小胶质细胞的功能、诱导小胶质细胞的表型转化, 从而抑制炎症。HOU 等^[23] 在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型评估 3 种主要 SCFAs (乙酸钠、丙酸钠和丁酸钠) 的作用时发现, 丁酸钠可以减轻中脑黑质致密部小胶质细胞的过度激活, 从而抑制 PD 小鼠的神经炎症, 发挥神经保护作用。MATT 等^[47] 研究发现, 在 LPS 诱导的老年小鼠神经炎症模型中, 使用丁酸盐可以减轻小胶质细胞释

放促炎细胞因子 IL-1 β 和肿瘤坏死因子 (TNF), 从而减轻神经炎症。ERNY 等^[48] 研究表明, 使用混合的 SCFAs (乙酸盐、丙酸盐与丁酸盐) 可以逆转有缺陷的小胶质细胞, 使其树突长度、分段数、细胞体积恢复正常, 进而影响免疫调节和 CNS 功能。SADLER 等^[49] 研究表明, 补充混合 SCFAs (乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐) 可以通过将促炎性小胶质细胞 M1 型转化为抗炎的 M2 型, 改善卒中后晚期的皮质重组和突触可塑性, 从而改善运动障碍。LIU 等^[50] 发现在 AD 小鼠模型中, 乙酸盐可以通过抑制小胶质细胞向 M1 型转化来减少神经炎症, 进而显著降低 AD 小鼠的认知障碍。

然而 SCFAs 对小胶质细胞的生物学效应似乎很大程度上取决于特定的疾病状况。COLOMBO 等^[51] 研究表明, 给小鼠补充 SCFAs 会使小胶质细胞转录组谱发生显著改变, 小胶质细胞炎症功能相关基因与载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 显著上调。ApoE 与 A β 原纤维共聚集有助于斑块播种和斑块核心稳定, 从而进一步促进 A β 斑块负荷的沉积。ERNY 等^[52] 研究发现, 乙酸盐在神经退行性变期间调节小胶质细胞吞噬功能, 从而影响疾病进展。在无菌小鼠模型中, 小胶质细胞大多处于未成熟状态, 并且小胶质细胞线粒体 ROS 产生增加, 造成呼吸电子链功能障碍, 而加入乙酸盐之后可以逆转这一现象。同样的在 AD 无菌小鼠模型中线粒体 ROS 增加, 通过补充乙酸盐也能使其降低。但是与无菌小鼠相比, 补充乙酸盐后小胶质细胞对 A β 斑块的吞噬作用却降低, 进而 A β 斑块负荷的沉积也增加^[52]。SCFAs 对小胶质细胞转录和功能调控的详细机制尚不清楚, 并且 SCFAs 在不同疾病条件下对小胶质细胞不同的影响详细原因目前仍然未知, 需要进一步探索个性化治疗方法的潜在用途。

3 小结与展望

现阶段, 临床上没有直接减缓或预防神经退行性疾病的治疗策略, 而随着肠-脑轴的研究深入, 越来越多的证据表明肠道微生物群的代谢产物 SCFAs 在神经退行性疾病中发挥着重要作用。例如 SCFAs 可以通过影响异常蛋白质的沉积, 减少细胞的氧化应激, 减轻线粒体的功能障碍, 影响小胶质细胞介导的免疫炎症等多种途径从而对多种神经退行性疾病产生积极影响。因此通过改变饮食习惯增加膳食纤维的摄入量、补充益生菌与外源性 SCFAs 等方法从而改变体内 SCFAs 水平, 可能会成为神经退行性疾病安全有效的防治新靶点。

但是在目前研究中, SCFAs 在神经退行性疾病的发病机制中也存在争议。例如, 观察到在 PD 小鼠模型中灌胃丁酸钠 (200 mg/kg, 3 周) 可缓解 PD 症状^[53], 而灌胃丁酸钠 (165 mg/kg, 1 周) 会使炎症加剧 MPTP 诱导的 PD 症状; 在 AD 患者中, 显示脑淀粉样蛋白沉积水平与乙酸盐、戊酸盐水平呈正相关, 而与丁酸盐呈

负相关^[21]。以上的差异也说明了 SCFAs 在神经退行性疾病的防治中是一把双刃剑，而如何选取合适的剂量、比例以及种类，在不同神经退行性疾病中形成个性化的治疗方案从而使 SCFAs 在其中发挥最优作用仍然需要探索。并且目前大多相关研究均为动物实验，临床研究较少，因而对 SCFAs 的临床探索仍然需要进一步完善。为了更好地研究 SCFAs 在神经退行性疾病中的长期益处，以及在临床试验中的安全性与有效性，应尝试将重点放在改变饮食习惯，补充产生 SCFAs 的益生菌等干预措施上，从而评估体内 SCFAs 水平的改变对神经退行性疾病的影响，为临床转换提供可靠的基础。

作者贡献：朱莉进行文章的构思，负责撰写论文；幸佳佳、魏娟芳负责文献/资料收集、整理；王文春进行论文修订；张安仁负责文章质量控制及审校，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CUMMINGS J. Disease modification and Neuroprotection in neurodegenerative disorders [J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 25. DOI: 10.1186/s40035-017-0096-2.
- [2] HEEMELS M T. Neurodegenerative diseases [J]. *Nature*, 2016, 539 (7628): 179. DOI: 10.1038/539179a.
- [3] DAWSON T M, GOLDE T E, LAGIER-TOURENNE C. Animal models of neurodegenerative diseases [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21 (10): 1370-1379. DOI: 10.1038/s41593-018-0236-8.
- [4] BD N, R K D, SK M. Gut microbial molecules in behavioural and neurodegenerative conditions [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21 (12): 717-731. DOI: 10.1038/s41583-020-00381-0.
- [5] MILLER T L, WOLIN M J. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1996, 62 (5): 1589-1592. DOI: 10.1128/aem.62.5.1589-1592.1996.
- [6] 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. DOI: 10.1136/gut.28.10.1221.
- [7] TAGLIABUE A, ELLI M. The role of gut microbiota in human obesity: recent findings and future perspectives [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23 (3): 160-168. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.09.002.
- [8] DONOHOE D R, GARGE N, ZHANG X X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon [J]. *Cell Metab*, 2011, 13 (5): 517-526. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
- [9] BRAHE L K, ASTRUP A, LARSEN L H. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? [J]. *Obes Rev*, 2013, 14 (12): 950-959. DOI: 10.1111/obr.12068.
- [10] BURGER-VAN PAASSEN N, VINCENT A, PUIMAN P J, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection [J]. *Biochem J*, 2009, 420 (2): 211-219. DOI: 10.1042/BJ20082222.
- [11] LU J, ZHENG J, WANG B H, et al. The human microbiota in health and disease [J]. *Engineering*, 2017, 3 (1): 71-82. DOI: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.
- [12] PEREZ-PARDO P, DODIYA H B, ENGEN P A, et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: a translational study from men to mice [J]. *Gut*, 2019, 68 (5): 829-843. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316844.
- [13] UNGER M M, SPIEGEL J, DILLMANN K U, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 32: 66-72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019.
- [14] ZHANG L, WANG Y, XIAYU X, et al. Altered gut microbiota in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60 (4): 1241-1257. DOI: 10.3233/jad-170020.
- [15] ZHENG J, ZHENG S J, CAI W J, et al. Stable isotope labeling combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry for comprehensive analysis of short-chain fatty acids [J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1070: 51-59. DOI: 10.1016/j.aca.2019.04.021.
- [16] ZENG Q, GONG J L, LIU X Y, et al. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis [J]. *Neurochem Int*, 2019, 129: 104468. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104468.
- [17] DUGGER B N, DICKSON D W. Pathology of neurodegenerative diseases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9 (7): a028035. DOI: 10.1101/cshperspect.a028035.
- [18] HUSSAIN R, ZUBAIR H, PURSELL S, et al. Neurodegenerative diseases: regenerative mechanisms and novel therapeutic approaches [J]. *Brain Sci*, 2018, 8 (9): 177. DOI: 10.3390/brainsci8090177.
- [19] HO L, ONO K, TSUJI M, et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms [J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18 (1): 83-90. DOI: 10.1080/14737175.2018.1400909.
- [20] FERNANDO W M A D B, MARTINS I J, MORICI M, et al. Sodium butyrate reduces brain amyloid- β levels and improves cognitive memory performance in an Alzheimer's disease transgenic mouse model at an early disease stage [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 74 (1): 91-99. DOI: 10.3233/JAD-190120.
- [21] MARIZZONI M, CATTANEO A, MIRABELLI P, et al. Short-chain fatty acids and lipopolysaccharide as mediators between gut dysbiosis and amyloid pathology in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78 (2): 683-697. DOI: 10.3233/JAD-200306.
- [22] QIAO C M, SUN M F, JIA X B, et al. Sodium butyrate causes α -synuclein degradation by an Atg5-dependent and PI3K/Akt/mTOR-related autophagy pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 387 (1): 111772. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111772.
- [23] HOU Y C, LI X Q, LIU C, et al. Neuroprotective effects of short-chain fatty acids in MPTP induced mice model of Parkinson's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 150: 111376. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111376.
- [24] BAGHERI F, KHORI V, ALIZADEH A M, et al. Reactive oxygen species-mediated cardiac-reperfusion injury: mechanisms and therapies [J]. *Life Sci*, 2016, 165: 43-55. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.09.013.
- [25] ADIBHATLA R M, HATCHER J F. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12 (1): 125-

169. DOI: 10.1089/ars.2009.2668.
- [26] BHAT A H, DAR K B, ANEES S, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 74: 101–110. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.07.025.
- [27] YAMAMOTO M, KENSLER T W, MOTOHASHI H. The KEAP1–NRF2 system: a thiol–based sensor–effector apparatus for maintaining redox homeostasis [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98 (3): 1169–1203. DOI: 10.1152/physrev.00023.2017.
- [28] MANN G E, FORMAN H J. Introduction to special issue on 'Nrf2 regulated redox signaling and metabolism in physiology and medicine [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88 (Pt B): 91–92. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.002.
- [29] TEBAY L E, ROBERTSON H, DURANT S T, et al. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 88 (Pt B): 108–146. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021.
- [30] WU J D, JIANG Z P, ZHANG H N, et al. Sodium butyrate attenuates diabetes–induced aortic endothelial dysfunction via P300–mediated transcriptional activation of Nrf2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 124: 454–465. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.034.
- [31] DUMITRESCU L, POPESCU–OLARU I, COZMA L, et al. Oxidative stress and the microbiota–gut–brain axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2406594. DOI: 10.1155/2018/2406594.
- [32] SZCZECHOWIAK K, DINIZ B S, LESZEK J. Diet and Alzheimer's dementia – Nutritional approach to modulate inflammation [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 184: 172743. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.172743.
- [33] GENG X, YANG B, LI R T, et al. Effects of docosahexaenoic acid and its peroxidation product on amyloid– β peptide–stimulated microglia [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57 (2): 1085–1098. DOI: 10.1007/s12035–019–01805–4.
- [34] HOYLES L, SNELLING T, UMLAI U K, et al. Microbiome–host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood–brain barrier [J]. *Microbiome*, 2018, 6 (1): 55. DOI: 10.1186/s40168–018–0439–y.
- [35] NURRAHMA B A, TSAO S P, WU C H, et al. Probiotic supplementation facilitates recovery of 6–OHDA–induced motor deficit via improving mitochondrial function and energy metabolism [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 668775. DOI: 10.3389/fnagi.2021.668775.
- [36] FILIPPONE A, LANZA M, CAMPOLO M, et al. The anti–inflammatory and antioxidant effects of sodium propionate [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (8): 3026. DOI: 10.3390/ijms21083026.
- [37] AGUILAR E C, SANTOS L C, LEONEL A J, et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase down–regulation in endothelial cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 34: 99–105. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.05.002.
- [38] LI H R, UITTENBOGAARD M, HAO L, et al. Clinical insights into mitochondrial neurodevelopmental and neurodegenerative disorders: their biosignatures from mass spectrometry–based metabolomics [J]. *Metabolites*, 2021, 11 (4): 233. DOI: 10.3390/metabo11040233.
- [39] 施蕴蘊, 张亮. 线粒体与神经退行性疾病 [J]. *生物学杂志*, 2022, 39 (2): 1–10.
- [40] TANG Y, CHEN Y, JIANG H, et al. Short–chain fatty acids induced autophagy serves as an adaptive strategy for retarding mitochondria–mediated apoptotic cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18 (4): 602–618. DOI: 10.1038/cdd.2010.117.
- [41] ROSE S, BENNURI S C, DAVIS J E, et al. Butyrate enhances mitochondrial function during oxidative stress in cell lines from boys with autism [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8: 42. DOI: 10.1038/s41398–017–0089–z.
- [42] WANG C, ZHENG D P, WENG F L, et al. Sodium butyrate ameliorates the cognitive impairment of Alzheimer's disease by regulating the metabolism of astrocytes [J]. *Psychopharmacology*, 2022, 239 (1): 215–227. DOI: 10.1007/s00213–021–06025–0.
- [43] LIU Z G, DAI X S, ZHANG H B, et al. Gut microbiota mediates intermittent–fasting alleviation of diabetes–induced cognitive impairment [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 855. DOI: 10.1038/s41467–020–14676–4.
- [44] 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.
- [45] LAGO–BALDAIA I, FERNANDES V M, ACKERMAN S D. More than mortar: Glia as architects of nervous system development and disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 611269. DOI: 10.3389/fcell.2020.611269.
- [46] VILLA A, VEGETO E, POLETTI A, et al. Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37 (4): 372–402. DOI: 10.1210/er.2016–1007.
- [47] MATT S M, ALLEN J M, LAWSON M A, et al. Butyrate and dietary soluble fiber improve neuroinflammation associated with aging in mice [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1832. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01832.
- [48] ERNY D, HRABE DE ANGELIS A L, JAÏTIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18 (7): 965–977. DOI: 10.1038/nn.4030.
- [49] SADLER R, CRAMER J V, HEINDL S, et al. Short–chain fatty acids improve poststroke recovery via immunological mechanisms [J]. *J Neurosci*, 2020, 40 (5): 1162–1173. DOI: 10.1523/jneurosci.1359–19.2019.
- [50] LIU J M, LI H J, GONG T Y, et al. Anti–neuroinflammatory effect of short–chain fatty acid acetate against Alzheimer's disease via upregulating GPR41 and inhibiting ERK/JNK/NF– κ B [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68 (27): 7152–7161. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c02807.
- [51] COLOMBO A V, SADLER R K, LLOVERA G, et al. Microbiota–derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A β plaque deposition [J]. *eLife*, 2021, 10: e59826. DOI: 10.7554/eLife.59826.
- [52] ERNY D, DOKALIS N, MEZÖ C, et al. Microbiota–derived acetate enables the metabolic fitness of the brain innate immune system during health and disease [J]. *Cell Metab*, 2021, 33 (11): 2260–2276.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.10.010.
- [53] LIU J M, WANG F Y, LIU S Z, et al. Sodium butyrate exerts protective effect against Parkinson's disease in mice via stimulation of glucagon like peptide–1 [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 381: 176–181. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.3235.

(收稿日期: 2022–09–15; 修回日期: 2022–12–26)

(本文编辑: 毛亚敏)