

短链脂肪酸在妊娠期高血压疾病中的作用和机制研究进展

李晶晶^{1,2}, 孙晓彤^{2*}, 柳婷婷^{1,2}, 李振英^{1,2}, 张一凡^{1,2}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2022年10月16日; 录用日期: 2022年11月10日; 发布日期: 2022年11月18日

摘要

作为肠道细菌代谢的产物, 短链脂肪(Short-chain fatty acids, SCFAs)代谢变化与孕产妇健康密切相关。最常见的研究种类包括丁酸、丙酸和乙酸, 它们的比例因饮食、年龄、并存疾病和其他因素而异。SCFA作为信号分子, 不仅通过改变组蛋白乙酰化(histone deacetylases, HDAC)作为表观基因组的重要调节器, 而且还作为G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptors, GPRs)的内源性配体, 介导机体的多种反应, 因此, 孕期短链脂肪酸代谢紊乱对孕产妇健康至关重要。在这篇综述文章中, 我们总结了目前关于SCFA的知识, 它们对妊娠期母体高血压的潜在影响和可能的作用机制。

关键词

肠道菌群, 短链脂肪酸, 妊娠期高血压疾病, 高血压

Research Progress on the Role and Mechanism of Short Chain Fatty Acids in Hypertensive Disorders of Pregnancy

Jingjing Li^{1,2}, Xiaotong Sun^{2*}, Tingting Liu^{1,2}, Zhengying Li^{1,2}, Yifan Zhang^{1,2}

¹The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Oct. 16th, 2022; accepted: Nov. 10th, 2022; published: Nov. 18th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 李晶晶, 孙晓彤, 柳婷婷, 李振英, 张一凡. 短链脂肪酸在妊娠期高血压疾病中的作用和机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10333-10341. DOI: 10.12677/acm.2022.12111490

Abstract

As a product of intestinal bacteria metabolism, the metabolic changes of short-chain fatty acids (SCFAs) are closely related to maternal health. The most commonly studied categories include butyric, propionic, and acetic acids, whose proportions vary with diet, age, coexisting diseases, and other factors. As a signaling molecule, SCFA not only acts as an important epigenome regulator by changing histone deacetylases (HDAC), but also acts as an endogenous ligand of G protein-coupled receptors (GPRs). It mediates various responses of the body. Therefore, the disorder of short chain fatty acid metabolism during pregnancy is very important for maternal health. In this review article, we summarize the current knowledge about SCFA, their potential effects on maternal hypertension during pregnancy and possible mechanisms of action.

Keywords

Intestinal Flora, Short Chain Fatty Acids, Hypertensive Disorders of Pregnancy, Hypertension

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)是附着在肠道表面的菌群代谢的主要终产物。SCFAs 是具有 1~6 个碳的脂肪酸[1], 包括: 乙酸(C2: 0)、丙酸(C3: 0)、丁酸(C4: 0)、戊酸(C5: 0)和己酸(C6: 0), 其中丁酸、乙酸和丙酸在人类生物体内含量最丰富[2]。肠腔中产生约 90%~95%的 SCFA 通过肠粘膜吸收, 5% 被排出体外在粪便中[2]。但目前关于短链脂肪酸在妊娠期高血压疾病中的作用机制尚不清晰, 因此决定收集现有的文献对 SCFA 在妊娠期高血压疾病中的作用机制进行综述, 可以更好地定义两者间的联系。

2. 短链脂肪酸含量及种类

短链脂肪酸在胃肠道中的产生的量各不相同, 这取决于饮食、宿主肠道微生物群的种类和丰度, 以及在胃肠道中的停留的时间[3]。观察到人体大肠中的 SCFA 浓度分布存在差异, 与结肠远端和粪便相比, 结肠近端的浓度更高, 在结肠的远端部分浓度较低, 在近端部分较高, 且乙酸、丙酸和丁酸摩尔比相对稳定比例分别为 60:20:20, 这与结肠近端部分与远端部分相比碳水化合物和水的可用性增加有关[4]。不同的肠道细菌分泌 SCFA 的量不同: 革兰氏阴性菌(拟杆菌属)主要产生乙酸和丙酸, 革兰氏阳性菌(厚壁菌门)主要产生丁酸。有研究表明子宫胎盘 GPR41 (G protein-coupled receptor 41, GPR41)和 GPR43 (G protein-coupled receptor 43, GPR43)受体的存在及其在妊娠和分娩期间炎症过程中的作用, 可能是 SCFA 影响母体代谢规划的途径[5], 目前 SCFA 的代谢和参与其产生的肠道微生物种群的类型, 以及它们在妊娠中的作用, 还没有被充分了解。

2.1. 乙酸

乙酸是人类结肠中最丰富的 SCFAs, 占 SCFAs 含量的 50%~60%以上[6], 它主要由双歧杆菌属和乳杆菌属的肠道细菌产生, 也包括 Akkermansia 菌属等[7]。乙酸的产生由能够从 H₂ 和 CO₂ 产生乙酸的乙酸菌介导, 它在饮食中的来源是乳制品, 进食后产乙酸纤维发酵, 从而增加近端结肠中乙酸的产生[8]。另

外乙酸是胆固醇合成的主要底物。它可以转化为乙酰辅酶 A，并包含在外周组织的三羧酸循环中[6]，有研究发现乙酸通过与人结肠中存在的 G 蛋白耦联受体结合，GPCRs (也称为游离脂肪酸受体 FFARs)包括七个跨膜结构域，能够结合细胞外环境中的配体，在微生物群和免疫系统之间传递信息而起作用[9]。

2.2. 丙酸

丙酸的主要生产者是非杆菌属、鞭毛菌属和链球菌科的细菌，后者也能产生丁酸，这取决于底物。丙酸的临床作用表现为降低血压和影响脂质代谢；它还具有抗癌和抗炎活性[10]。丙酸参与降压机制的过程也在之前得到了证明动物实验发现，通过给予丙酸盐能够使血管紧张素 II 诱导的高血压大鼠血压下降，推测这可能是通过激活位于血管内皮的 GPR41 达到降压效果[11]。通过动物实验了解 GPR41 与血压关系，将小鼠 GPR41 基因敲除与正常小鼠进行比较，发现 GPR41 基因敲除小鼠使收缩压单独升高，且对此类小鼠外源性补充丙酸盐，其降压效果明显减弱[12]，故认为丙酸盐可通过 GPR41 来调控部分血压。

2.3. 丁酸

丁酸由粪肠杆菌属、直肠真杆菌属和玫瑰杆菌属的肠道细菌产生。尽管与乙酸和丙酸相比，丁酸产生的量最少，但它对细胞能量代谢和肠道稳态具有显著的有益作用，是结肠细胞的主要能量来源[13]。生产丁酸的底物是膳食纤维，由于细菌发酵，膳食纤维经历两条代谢途径。首先丁酰辅酶 A 磷酸化为丁酰磷酸，然后通过激酶转化为丁酸[14]，其次丁酰辅酶 A 的辅酶 A 部分受到丁酰辅酶 A 酶的影响：乙酸辅酶 A 转移酶通过乙酸转化为丁酸和乙酰辅酶 A [15]。证明了丁酸通过影响细胞因子和趋化因子的释放在调节免疫和炎症反应中的重要作用[16]。研究证明，丁酸通过抑制组蛋白脱乙酰酶，抑制内毒素诱导的革兰氏阴性菌 - 脂多糖(LPS)诱导的促炎细胞因子(IL-6 和 IL-12)的产生，这是通过 GPCRs 的独立途径实现[17]。

2.4. 其他

随着肠道微生物群落多样性的增加，产生了其他 SCFA，如戊酸和己酸，以及支链 SCFA：异丁酸、异戊酸和异己酸，这被认为是菌株定居的标志[18]。研究表明，戊酸以及丙酸和丁酸通过抑制 NF-KB 反式激活和白细胞介素-8 分泌来抑制炎症过程[19]。很少有关于长链和支链短链脂肪酸在怀孕期间的作用和代谢途径的报道，需要后期进一步研究。

3. 短链脂肪酸的合成与代谢

饮食中底物的供应是短链脂肪酸合成的最重要变量，肠道微生物群及代谢产物可以迅速对改变的饮食做出反应；植物性食物合成 SCFA 以糖为底物，通过糖苷水解酶及其肠道菌群将膳食纤维降解为单糖，主要是戊糖和己糖，然后通过糖酵解或戊糖磷酸途径生成 SCFA、H₂ 和 CO₂ 的线性产生[20]。通过碳链延伸途径合成 SCFA,还可以通过 Wood-Ljungdahl 途径合成。某些肠道细菌如 *Blautia hydrogenotrophica* 可以使用 H₂ 和 CO₂ 作为底物来合成乙酸[21]。而动物性食物合成 SCFA 以氨基酸或蛋白质的发酵为底物合成 SCFA、H₂、CO₂、CH₄、酚类和胺类。短链脂肪酸的吸收是一个复杂的过程，SCFA 优先从三酰甘油分子中水解，并直接从肠道转移到血液中，而肠道绝大部分 SCFA 要专门的转运蛋白才能被机体吸收，大部分 SCFA 主要通过单羧酸转运蛋白 1 和钠偶联单羧酸转运蛋白 1，这两种受体蛋白介导的主动运输穿过粘膜通道[4]。而肠道中只有一小部分联合形式存在的 SCFA 可直接穿过上皮屏障，而丙酸和乙酸到达肝脏，通过线粒体 β -氧化快速代谢，并可用作产生能量的三羧酸循环的底物，有效代谢产生葡萄糖，成为机体的快速能量来源[21]。最后，小部分 SCFA 通过小肠、升结肠、横结肠吸收后依次进入肠系膜上动脉、门静脉系统转运到外周循环从而作用于肝脏和外周组织。

4. 妊娠期肠道微生物群的变化

成人肠道中至少有 1800 个属, 大约 15~36,000 种细菌。大多数分离出的微生物(94%~98%)属于四类细菌: 厚壁菌门(64%)、拟杆菌门(23%)、变形菌门(8%)和放线菌门(3%)。其余的(约 2%), 虽然数量不多, 但构成了一组非常多样的分类学[4]。人体大多数微生物群体寄居于肠道, 称为肠道菌群, 参与食物的降解、代谢, 其代谢产物及相互作用构成了肠道微生态[22]。随着研究的深入发现妊娠会影响母体肠道微生物群的组成, 在怀孕的前三个月, 肠道微生物的组成与健康的未怀孕女性相似, 然而从妊娠第一至第三个孕期, 肠道微生物群落的组成发生了显著变化[23]。在孕期, 双歧杆菌、变形菌和产乳酸细菌的数量增加, 而产丁酸细菌的数量减少, 妊娠晚期妇女的肠道微生物区系显示与炎症相关的变形菌门菌株比例较高[24]。在一项对雌性小鼠进行肠道菌群的研究中, 在妊娠晚期, 观察到体重增加和胰岛素抵抗, 反映了在孕妇中观察到的糖尿病性变化, 上述结果可能表明, 妊娠期间肠道微生物区系的变化有助于发生妊娠特有的代谢变化, 炎症标记物和能量含量增加[18]。

5. 妊娠期高血压疾病

妊娠期高血压疾病(hypertension disorder in pregnancy, HDP)是一种威胁孕产妇及围生儿生命安全的严重产科并发症, 占中国孕产妇死亡原因的 10.4% [25]。炎症反应是影响 HDP 的关键病理生理过程[26], 具体包括胎-母交界面局部的异常炎症反应诱导细胞活化、凋亡、血管内皮损伤等过程, 影响滋养细胞的侵袭及血管重构, 导致胎盘发育不良及缺血缺氧; 胎盘缺血缺氧加重局部炎症反应, 大量的促炎因子释放入血, 继而导致全身小动脉痉挛, 同时缺血缺氧程度进一步加重[27]。SCFA 在维持肠道稳态的过程中发挥重要作用, 并具有调节机体炎症反应程度、能量摄入及代谢、血管收缩及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)等生理功能[28]。机体 SCFA 水平改变可能影响其发挥正常的生理功能, 进而导致 HDP, 并加重 HDP 的病理生理过程。

6. SCFAs 在动脉高血压中的作用

6.1. SCFAs 调节血压的 GPCR 途径

G 蛋白耦联受体在高血压发展中起重要作用, SCFA 通过与 G 蛋白耦联受体相互结合传递生物化学信号, 在各种生理过程中起关键调控作用[29]。GPRs 由众多成员组成, 其共同特征为七次跨膜 α 螺旋结构, 与 SCFA 特异性结合的 GPRs 主要包括 G 蛋白耦联受体 41、G 蛋白耦联受体 43、G 蛋白耦联受体 109A (G protein-coupled receptor 109A, GPR109A)和嗅觉受体 78 (olfactory receptor 78, Olfr78), 其中 GPR43 及 GPR41 在人体多种细胞中广泛表达, 如上皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等, 对乙酸、丙酸、丁酸均敏感[30]。研究表明, 对野生小鼠 Olfr78 基因敲除小鼠静脉注射丙酸盐, 发现野生小鼠血压降低、Olfr78 基因敲除小鼠对丙酸盐的降压敏感性增强(相较于野生小鼠), 表明丙酸盐可通过 Olfr78 升压[31], 由此可知, 丙酸盐至少可部分通过 Olfr78 调节肾素水平升高血压。这些 GPRs 在不同细胞中的表达水平差异可能受肠道菌群的调控, 但缺乏直接证据。

6.2. SCFAs 调节血压的免疫-炎症调节途径

现有研究表明, 肠道菌群可通过辅助 T 细胞 17、调节性 T 细胞等介导的免疫炎症反应影响血压[23], 动物实验表明, SCFAs 促进 GPR43 介导的 IL-10 增加, 进而减轻肠道的炎症反应[32], 对 Ang II 诱导的高血压大鼠外源性补充丙酸盐能够产生降压、抗炎和抗动脉硬化作用, 这可能与 Th17、Treg 和 IL-10 介导的免疫-炎症反应有关, 当腹腔内注射抗体耗竭脾脏内 Treg 时, 丙酸盐的心脏保护作用消失, 说明

Treg 起关键作用[24]。已经证明, 丁酸对 HDAC 蛋白酶的抑制作用促进了在 Foxp3 基因位点组蛋白乙酰化的 H3 反应的增强, 并在肠内诱导 Treg [33]。研究发现, 与正常孕妇相比, 子痫孕妇血清中 Th1 和 Th17 明显升高、Treg 明显降低, 且存在炎症介质 IL-8、TNF- α 和 IL-17 水平异常[34]; 将子痫前期孕妇的粪便微生物移植到妊娠前小鼠的肠道内, 引起 Th17/Treg 失衡和炎症因子增加, 怀孕后小鼠的血压会进一步升高[35], 外源补充 SCFAs 可减轻 Th17/Treg 介导的炎症反应[36], 综上, SCFAs 在免疫 - 炎症反应中的作用不可忽视, 且可以通过调节免疫细胞和炎症因子的水平影响血压。

6.3. RAAS 途径

肠道含有局部 RAAS 系统, 对于从结肠钠、水平衡以及控制肠道收缩性具有重要意义, 肠道菌群可以通过血液 RAAS 影响血压。有研究表明, 通过对无菌小鼠和常规小鼠植入微型泵以注入盐水或 Ang II 来研究其代谢产物的变化, 结果显示常规小鼠泵注盐水或 Ang II 后血浆及肠道代谢产物差异明显而无菌小鼠差异无统计学意义, 这表明 Ang II 的作用依赖于肠道菌群; 肠道补充丙酸盐可减轻 Ang II 诱导的高血压和炎症反应[24], 同时肾动脉注射 Ang II 诱导的高血压大鼠通过肾脏髓内注射丁酸盐可使平均动脉压从(129 \pm 6)降低至(108 \pm 4) mm Hg ($P < 0.01$) [37], 这些数据表明, 肠道内的 SCFAs 部分经循环系统通过 Ang II 调节血压。在肠道局部, SCFAs 可参与醛固酮调节血钠的过程, 醛固酮合成的原料部分由肠道菌群代谢产物提供, 丁酸盐可增加结肠远端醛固酮受体的水平, 使结肠上皮的钠重吸收过程能够接受醛固酮的调控, 从而改变血钠浓度。在肾脏局部亦有 SCFAs 与 RAAS 的相互作用: 研究证明, 丙酸盐能够通过 Olfr78 调节血液中肾素的分泌水平, 进而调节血压[38], 故肠道菌群及其代谢产物能够刺激宿主的 RAAS, 最终影响血压。

7. SCFAs 在妊娠期高血压中的作用

7.1. 炎症反应影响 HDP 的病理生理过程

SCFA 在炎症反应过程中发挥至关重要的作用, 首先, SCFA 通过与 GPRs 特异性结合调节免疫细胞的分化与趋化、抑制促炎因子的释放, 调控机体的炎症反应 [23]。在临床观察中发现, 子痫孕妇肠道菌群的多样性减少、粪便中丁酸和戊酸水平相较于正常孕妇显著下降, 推测子痫孕妇血压升高与 GPCR 途径部分抑制有关。孕妇中 SCFA 水平异常, 存在导致胎母交界面炎症反应过强的可能, 进而导致 HDP, 并加重其病理生理过程, 研究表明, 丁酸的抗炎作用是通过抑制转录因子的激活来介导的, 该转录因子被称为活化 B 细胞的核因子 K-轻链增强子(NF-KB), NF-KB 调节许多参与炎症过程和免疫的基因的表达 [39]。丁酸在促炎因子的下调中起着关键作用的固有层巨噬细胞的 20 种效应物中起关键作用, 并决定 T 细胞中细胞因子的表达[40]。在胎盘形成过程中, 胎母交界面的异常炎症反应导致滋养细胞的侵袭能力和成血管功能障碍, 胎盘局部的缺血缺氧导致促炎因子和生物活性物质的释放, 符合 HDP 发病机制中经典的“胎盘浅着床”学说。同时, 机体过度的炎症反应会进一步增加血管内皮及脏器损伤, 导致血压升高、蛋白尿、水肿、肝肾及其他脏器功能损伤。总之, 机体正常的 SCFA 水平对妊娠期的炎症反应具有一定调控作用, 这种平衡被破坏时, 过度的炎症反应可导致胎盘功能障碍, 并加重 HDP 的病理生理过程。

7.2. 代谢异常增加 HDP 的发病风险

研究表明过度的孕期增重与 HDP 密切相关[41]。SCFA 是调控宿主体重的决定性因素, 在能量代谢过程中起重要调节作用, 不仅能够通过多种机制控制食欲、限制总体能量的摄取, 还能改善胰岛素抵抗, 减少脂肪的堆积[9], 利于调控女性孕前体质指数及维持孕期增重在正常水平。Santacruz 等人[42]的研究证实了脂质代谢与妊娠期生物失调的关系, 他们观察到与对照组相比, 肥胖孕妇体内双歧杆菌和拟杆菌

菌株的浓度较低，而葡萄球菌、肠杆菌科和大肠杆菌的浓度较高。同时细菌总数和葡萄球菌数量的增加与血浆胆固醇浓度的增加相关，反过来类杆菌浓度的增加与 HDL-C 的增加和甘油三酯的减少相关[43]。综上，妊娠可影响肠道菌群的稳态，进而导致宿主体内 SCFA 水平异常。而异常的 SCFA 水平对机体能量摄入、脂质代谢等均存在负面影响，导致宿主的孕期代谢紊乱，进而增加 HDP 的发病风险。

7.3. RAAS 系统 - 血管收缩调节功能紊乱影响机体的血压水平

肠道微生态是维持机体生理功能稳态的主体，SCFA 可能通过调节 RAAS 及血管收缩影响宿主血压的变化，但目前针对 SCFA 直接调控血压机制的研究相对较少。SCFA 可以直接扩张血管降低血压，人体内益生菌产生的 SCFA 亦可经胃肠道吸收进入循环系统进而影响血压[43]。研究发现，在患有 PE 的孕妇中，观察到循环纤溶酶原激活物抑制剂-1 的血液水平增加及其胎盘表达增加[44]。这表明，膳食 SCFAs 诱导内皮过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR γ) 依赖的脂质代谢途径，PPAR γ 在内皮功能障碍预防中起重要作用。PPAR γ 控制内皮功能和血压稳态，并通过促进母体血管适应，提供肥胖与妊娠高血压和 PE 相关的信息[45]。总之，对内皮 PPAR γ 的干扰可能通过涉及氧化应激的机制影响 PE 中发生的血管功能障碍、炎症和衰老。SCFA 可能通过调节 RAAS 与血压调节有关；然而，目前只有少数微生物代谢物得到了检测。研究证明了地中海饮食和高纤维饮食促进了 SCFA 的产生，从而降低了 PE 的发病率。丁酸盐显著降低妊娠高血压孕妇的血压。在一项动物实验中，在 SD 大鼠妊娠尾静脉注射低剂量 LPS 诱导妊娠期高血压模型成功后，从大鼠妊娠的开始口服灌胃丁酸处理妊娠期高血压大鼠至第 19 天，在大鼠妊娠的第 20 天处死，剖宫取胎，观察到口服丁酸灌胃能显著降低妊娠期高血压孕鼠血压[46]。另一项研究中，对慢性 II 型(血管紧张素 II)输注模型中肠道微生物代谢物的变化进行无偏倚的筛查，使用了传统小鼠和无菌小鼠，这些小鼠被植入了微型泵来输注盐水或 Ang II，在常规小鼠血浆中用 Ang II 治疗显著上调的 4 种代谢物和显著下调的 8 种代谢物；这些代谢物在无菌小鼠中没有变化。同样在常规小鼠在粪便中用 Ang II 治疗后 25 种代谢物显著上调和 71 种代谢物显著下调；这些代谢物在无菌小鼠中没有变化[47]，这些数据表明，Ang II 不同调节的代谢物依赖于肠道微生物组。虽然有许多迹象表明肠道微生物区系和 SCFAs 与高血压有关，但它们对妊娠期高血压疾病的影响和对 PE 的预测仍然未知。

8. 结论

在怀孕期间，作为细菌代谢产物的短链脂肪酸负责维持女性体内的稳态，并影响免疫功能以及碳水化合物和脂质代谢。怀孕期间发生的代谢变化极大地促进了肠道微生物群系统发育多样性的变化，这在怀孕的几个阶段是不同的。肠道微生物群通过 SCFA 可以在怀孕早期和晚期调节血压。此外异常的 SCFA 水平对机体的能量摄入、消耗、代谢、血管收缩以及 RAAS 均有不同程度的影响，可进一步加重高血压的发生发展。然而，肠道细菌代谢产物在妊娠高血压疾病中的作用仍不完全清楚，需要在考虑多因素影响的大规模人群研究中得到证实。

参考文献

- [1] He, J., Zhang, P., Shen, L., Niu, L., Tan, Y., Chen, L., Zhao, Y., Bai, L., Hao, X., Li, X., Zhang, S. and Zhu, L. (2020) Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6356. <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>
- [2] Parada Venegas, D., De la Fuente, M.K., Landskron, G., González, M.J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H.J.M., Faber, K.N. and Hermoso, M.A. (2019) Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1486. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01486>
- [3] Den Besten, G., Van Eunen, K., Groen, A.K., Venema, K., Reijngoud, D.J. and Bakker, B.M. (2013) The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Host Energy Metabolism. *Journal of Lipid*

- Research*, **54**, 2325-2340. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
- [4] 杨雪, 高亚男, 王加启, 郑楠. 短链脂肪酸的功能研究进展[J/OL]. 食品科学, 1-16. <https://kns-cnki-net.webvpn.gszu.edu.cn/kcms/detail/11.2206.TS.20220930.1745.012.html>, 2022-11-13.
- [5] Soderborg, T.K., Carpenter, C.M., Janssen, R.C., Weir, T.L., Robertson, C.E., Jr, D., Young, B.E., Krebs, N.F., Hernandez, T.L., Barbour, L.A., Frank, D.N., Kroehl, M. and Friedman, J.E. (2020) Gestational Diabetes Is Uniquely Associated with Altered Early Seeding of the Infant Gut Microbiota. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 603021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.603021>
- [6] Liu, H., Wang, J., He, T., Becker, S., Zhang, G., Li, D. and Ma, X. (2018) Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Advances in Nutrition*, **9**, 21-29. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx009>
- [7] Feng, W., Ao, H. and Peng, C. (2018) Gut Microbiota, Short-Chain Fatty Acids, and Herbal Medicines. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 1354. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01354>
- [8] Hernández, M.A.G., Canfora, E.E., Jocken, J.W.E. and Blaak, E.E. (2019) The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*, **11**, Article No. 1943. <https://doi.org/10.3390/nu11081943>
- [9] Tan, J.K., McKenzie, C., Mariño, E., Macia, L. and Mackay, C.R. (2017) Metabolite-Sensing G Protein-Coupled Receptors-Facilitators of Diet-Related Immune Regulation. *Annual Review of Immunology*, **35**, 371-402. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052235>
- [10] Ziętek, M., Celewicz, Z. and Szczuko, M. (2021) Short-Chain Fatty Acids, Maternal Microbiota and Metabolism in Pregnancy. *Nutrients*, **13**, Article No. 1244. <https://doi.org/10.3390/nu13041244>
- [11] Bartolomeaus, H., Balogh, A., Yakoub, M., Homann, S., Markó, L., Höges, S., Tsvetkov, D., Krannich, A., Wundersitz, S., Avery, E.G., Haase, N., Kräker, K., Hering, L., Maase, M., Kusche-Vihrog, K., Grandoch, M., Fielitz, J., Kempa, S., Gollasch, M., Zhumadilov, Z., Kozhakhmetov, S., Kushugulova, A., Eckardt, K.U., Dechend, R., Rump, L.C., Forslund, S.K., Müller, D.N., Stegbauer, J. and Wilck, N. (2019) Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects from Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*, **139**, 1407-1421. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036652>
- [12] Natarajan, N., Hori, D., Flavahan, S., Stepan, J., Flavahan, N.A., Berkowitz, D.E. and Pluznick, J.L. (2016) Microbial Short Chain Fatty Acid Metabolites Lower Blood Pressure via Endothelial G Protein-Coupled Receptor 41. *Physiological Genomics*, **48**, 826-834. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2016>
- [13] Chen, J., Li, Y., Tian, Y., Huang, C., Li, D., Zhong, Q. and Ma, X. (2015) Interaction between Microbes and Host Intestinal Health: Modulation by Dietary Nutrients and Gut-Brain-Endocrine-Immune Axis. *Current Protein & Peptide Science*, **16**, 592-603. <https://doi.org/10.2174/1389203716666150630135720>
- [14] Louis, P. and Flint, H.J. (2020) Formation of Propionate and Butyrate by the Human Colonic Microbiota. *Environmental Microbiology*, **19**, 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [15] Trachsel, J., Bayles, D.O., Looft, T., Levine, U.Y. and Allen, H.K. (2016) Function and Phylogeny of Bacterial Butyryl Coenzyme A: Acetate Transferases and Their Diversity in the Proximal Colon of Swine. *Applied and Environmental Microbiology*, **82**, 6788-6798. <https://doi.org/10.1128/AEM.02307-16>
- [16] Nicholson, J.K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W. and Pettersson, S. (2012) Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science*, **336**, 1262-1267. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>
- [17] Chang, P.V., Hao, L., Offermanns, S. and Medzhitov, R. (2014) The Microbial Metabolite Butyrate Regulates Intestinal Macrophage Function via Histone Deacetylase Inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 2247-2252. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>
- [18] Gio-Batta, M., Sjöberg, F., Jonsson, K., Barman, M., Lundell, A.C., Adlerberth, I., Hesselmar, B., Sandberg, A.S. and Wold, A.E. (2020) Fecal Short Chain Fatty Acids in Children Living on Farms and a Link between Valeric Acid and Protection from Eczema. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 22449. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79737-6>
- [19] Tayyeb, J.Z., Popeijus, H.E., Mensink, R.P., Konings, M.C.J.M., Mokhtar, F.B.A. and Plat, J. (2020) Short-Chain Fatty Acids (Except Hexanoic Acid) Lower NF- κ B Transactivation, Which Rescues Inflammation-Induced Decreased Apolipoprotein A-I Transcription in HepG2 Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 5088. <https://doi.org/10.3390/ijms21145088>
- [20] 杨立娜, 李丽, 王胜男, 朱力杰, 蔚彦平, 宋虹, 何余堂, 刘贺. 短链脂肪酸肠道转运吸收研究进展[J]. 中国食品学报, 2022, 22(7): 335-344. <https://doi.org/10.16429/j.1009-7848.2022.07.034>
- [21] Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H.M., Larraufie, P. and Lapaque, N. (2021) SCFA: Mechanisms and Functional Importance in the Gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, **80**, 37-49. <https://doi.org/10.1017/S0029665120006916>
- [22] 刘露, 张雁, 魏振承, 邓媛元, 丘银清, 张惠娜. 肠道益生菌体外发酵山药低聚糖产短链脂肪酸的研究[J]. 食品科学技术学报, 2019, 37(4): 49-56.

- [23] Nuriel-Ohayon, M., Neuman, H. and Koren, O. (2016) Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Frontiers in Microbiology*, **7**, Article 1031. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031>
- [24] Koren, O., Goodrich, J.K., Cullender, T.C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H.K., Gonzalez, A., Werner, J.J., Angenent, L.T., Knight, R., Bäckhed, F., Isolauri, E., Salminen, S. and Ley, R.E. (2012) Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell*, **150**, 470-480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>
- [25] 刘兴会, 陈锰. 降低中国可避免的孕产妇死亡[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 54-56. <https://doi.org/10.19538/j.fk2020010113>
- [26] Maher, G.M., McCarthy, F.P., McCarthy, C.M., Kenny, L.C., Kearney, P.M., Khashan, A.S. and O'Keefe, G.W. (2019) A Perspective on Pre-Eclampsia and Neurodevelopmental Outcomes in the Offspring: Does Maternal Inflammation Play a Role? *International Journal of Developmental Neuroscience*, **77**, 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.10.004>
- [27] Qu, H. and Khalil, R.A. (2020) Vascular Mechanisms and Molecular Targets in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **319**, H661-H681. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00202.2020>
- [28] 宋伟, 李光辉. 与肥胖相关的短链脂肪酸水平失衡对妊娠期高血压疾病影响的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(24): 4805-4810.
- [29] Vieira-Rocha, M.S., Sousa, J.B., Rodriguez-Rodriguez, P., Morato, M., Arribas, S.M. and Diniz, C. (2020) Insights into Sympathetic Nervous System and GPCR Interplay in Fetal Programming of Hypertension: A Bridge for New Pharmacological Strategies. *Drug Discovery Today*, **25**, 739-747. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.019>
- [30] 康国彬, 李真, 苗华为, 李霞, 张铁军. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与高血压的关系和机制[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(8): 718-722. <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2021.08.005>
- [31] Pluznick, J. (2014) A Novel SCFA Receptor, the Microbiota, and Blood Pressure Regulation. *Gut Microbes*, **5**, 202-207. <https://doi.org/10.4161/gmic.27492>
- [32] Sun, M., Wu, W., Chen, L., Yang, W., Huang, X., Ma, C., Chen, F., Xiao, Y., Zhao, Y., Ma, C., Yao, S., Carpio, V.H., Dann, S.M., Zhao, Q., Liu, Z. and Cong, Y. (2018) Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Th1 Cell IL-10 Production to Maintain Intestinal Homeostasis. *Nature Communications*, **9**, Article No. 3555. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05901-2>
- [33] Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T.A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N.N., Murakami, S., Miyachi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., Clarke, J.M., Topping, D.L., Tomita, M., Hori, S., Ohara, O., Morita, T., Koseki, H., Kikuchi, J., Honda, K., Hase, K. and Ohno, H. (2013) Commensal Microbe-Derived Butyrate Induces the Differentiation of Colonic Regulatory T Cells. *Nature*, **504**, 446-450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- [34] Salazar Garcia, M.D., Mobley, Y., Henson, J., Davies, M., Skariah, A., Dambaeva, S., Gilman-Sachs, A., Beaman, K., Lampley, C. and Kwak-Kim, J. (2018) Early Pregnancy Immune Biomarkers in Peripheral Blood May Predict Preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*, **125**, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.048>
- [35] Chen, X., Li, P., Liu, M., Zheng, H., He, Y., Chen, M.X., Tang, W., Yue, X., Huang, Y., Zhuang, L., Wang, Z., Zhong, M., Ke, G., Hu, H., Feng, Y., Chen, Y., Yu, Y., Zhou, H. and Huang, L. (2020) Gut Dysbiosis Induces the Development of Pre-Eclampsia through Bacterial Translocation. *Gut*, **69**, 513-522. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319101>
- [36] Liu, Y.J., Tang, B., Wang, F.C., Tang, L., Lei, Y.Y., Luo, Y., Huang, S.J., Yang, M., Wu, L.Y., Wang, W., Liu, S., Yang, S.M. and Zhao, X.Y. (2020) Parthenolide Ameliorates Colon Inflammation through Regulating Treg/Th17 Balance in a Gut Microbiota-Dependent Manner. *Theranostics*, **10**, 5225-5241. <https://doi.org/10.7150/thno.43716>
- [37] Wang, L., Zhu, Q., Lu, A., Liu, X., Zhang, L., Xu, C., Liu, X., Li, H. and Yang, T. (2017) Sodium Butyrate Suppresses Angiotensin II-Induced Hypertension by Inhibition of Renal (pro)Renin Receptor and Intrarenal Renin-Angiotensin System. *Journal of Hypertension*, **35**, 1899-1908. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001378>
- [38] Miyamoto, J., Kasubuchi, M., Nakajima, A., Irie, J., Itoh, H. and Kimura, I. (2016) The Role of Short-Chain Fatty Acid on Blood Pressure Regulation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **25**, 379-383. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000246>
- [39] Aguilar, E.C., Leonel, A.J., Teixeira, L.G., Silva, A.R., Silva, J.F., Pelaez, J.M., Capettini, L.S., Lemos, V.S., Santos, R.A. and Alvarez-Leite, J.I. (2014) Butyrate Impairs Atherogenesis by Reducing Plaque Inflammation and Vulnerability and Decreasing NFκB Activation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **24**, 606-613. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.01.002>
- [40] Shi, L.Z., Wang, R., Huang, G., Vogel, P., Neale, G., Green, D.R. and Chi, H. (2011) HIF1α-Dependent Glycolytic Pathway Orchestrates a Metabolic Checkpoint for the Differentiation of TH17 and Treg Cells. *Journal of Experimental Medicine*, **208**, 1367-1376. <https://doi.org/10.1084/jem.20110278>

- [41] Frankenthal, D., Hirsh-Yechezkel, G., Boyko, V., Orvieto, R., Ron-El, R., Lerner-Geva, L. and Farhi, A. (2019) The Effect of Body Mass Index (BMI) and Gestational Weight Gain on Adverse Obstetrical Outcomes in Pregnancies Following Assisted Reproductive Technology as Compared to Spontaneously Conceived Pregnancies. *Obesity Research & Clinical Practice*, **13**, 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2018.11.239>
- [42] Santacruz, A., Collado, M.C., García-Valdés, L., Segura, M.T., Martín-Lagos, J.A., Anjos, T., Martí-Romero, M., Lopez, R.M., Florido, J., Campoy, C. and Sanz, Y. (2010) Gut Microbiota Composition Is Associated with Body Weight, Weight Gain and Biochemical Parameters in Pregnant Women. *British Journal of Nutrition*, **104**, 83-92. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000176>
- [43] Huart, J., Leenders, J., Taminiou, B., Descy, J., Saint-Remy, A., Daube, G., Krzesinski, J.M., Melin, P., de Tullio, P. and Jouret, F. (2019) Gut Microbiota and Fecal Levels of Short-Chain Fatty Acids Differ Upon 24-Hour Blood Pressure Levels in Men. *Hypertension*, **74**, 1005-1013. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12588>
- [44] Chen, Y.S., Shen, L., Mai, R.Q. and Wang, Y. (2014) Levels of microRNA-181b and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Are Associated with Hypertensive Disorders Complicating Pregnancy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **8**, 1523-1527. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1946>
- [45] Ganss, R. (2017) Maternal Metabolism and Vascular Adaptation in Pregnancy: The PPAR Link. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **28**, 73-84. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.09.004>
- [46] 常艳玲. 伴随肠道微生物改变的短链脂肪酸促进子痫前期高血压发生的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2020. <https://10.27307/d.cnki.gsjtu.2020.002007>
- [47] Cheema, M.U. and Pluznick, J.L. (2019) Gut Microbiota Plays a Central Role to Modulate the Plasma and Fecal Metabolomes in Response to Angiotensin II. *Hypertension*, **74**, 184-193. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13155>