

# 短链脂肪酸在脓毒症中的研究进展

史星宇, 于湘友\*

新疆医科大学第一附属医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月26日

## 摘要

脓毒症死亡率居高不下, 并且会导致机体器官不同程度的损伤, 因此其治疗尤为重要, 大量研究发现短链脂肪酸可通过抗炎抗氧化在脓毒症机体的发生发展中起着重要作用。本文通过阐述短链脂肪酸的产生及在各个系统中的作用, 为短链脂肪酸在脓毒症防治中的进一步研究提供参考。

## 关键词

短链脂肪酸, 脓毒症, 肠道菌群

# Research Progress of Short-Chain Fatty Acids in Sepsis

Xingyu Shi, Xiangyou Yu\*

Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2024; accepted: Feb. 16<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 26<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Sepsis has a high mortality rate and can lead to different degrees of organ damage, so its treatment is particularly important. A large number of studies have found that short-chain fatty acids can play an important role in the occurrence and development of sepsis through anti-inflammatory and antioxidant. In this paper, the production of short-chain fatty acids and their functions in various systems are described, so as to provide reference for further research on the prevention and treatment of sepsis.

\*通讯作者。

## Keywords

### Sepsis, SCFAs, Intestinal Flora

Copyright © 2024 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

脓毒症(sepsis)是由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍。脓毒症及脓毒性休克每年影响世界各地数百万人,并且六分之一至三分之一的脓毒症患者死亡[1]。2000多年前,被誉为现代医学之父的希腊医生希波克拉底(Hippocrates)说过“所有疾病始于肠道”[2]。脓毒症也与肠道息息相关,肠道菌群移位可谓是脓毒症发生发展及转归的发动机[3]。肠道菌群的代谢产物也通过多种方式去影响疾病。短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)是肠道菌群分解膳食纤维或淀粉而产生的代谢产物。它可作为结肠内能量的来源,除此之外,还影响着心血管系统、呼吸系统、泌尿系统等。因此 SCFA 越来越受到重视,相关研究层出不穷。但 SCFA 对患者具体是有益还是有害,仍有争论。现就 SCFA 对机体的影响研究进展进行综述。

## 2. 短链脂肪酸的代谢

短链脂肪酸是一类挥发性有机酸,其碳原子数目小于7,由1~6个碳的羧酸加脂肪组成,包括乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、异丁酸、异戊酸和己酸等,其中最丰富的为乙酸、丙酸和丁酸,约占肠道中总 SCFA 的95%左右,摩尔比值为3:1:1[4]。SCFA 的产生主要是在肠道菌群分解不易消化的碳水化合物,其中产生部位主要是在结肠和盲肠中,SCFAs 浓度最高处位于盲肠和近端结肠,在远端结肠中 SCFAs 浓度有所下降[5][6]。其中乙酸盐由双歧杆菌属、乳酸杆菌属、嗜粘蛋白阿尔曼氏菌、普氏菌属、瘤胃球菌属等生成,主要通过丙酮酸通过乙酰辅酶 A、伍德-永达宁途径(Wood-Ljungdahl)通路合成。

乙酰辅酶 A 途径是糖酵解产生丙酮酸,丙酮酸通过丙酮酸脱氢酶、铁氧化还原蛋白氧化还原酶或甲酸裂解酶的催化形成乙酰辅酶 A,乙酰辅酶 A 通过磷酸转乙酰酶生成乙酰磷酸,乙酰磷酸通过乙酸激酶生成乙酸。伍德-永达宁途径(Wood-Ljungdahl)通过两个分支合成乙酸,1) 将二氧化碳还原为甲酸盐;2) 将二氧化碳还原一氧化碳,一氧化碳与甲酸盐合成生成乙酰辅酶 A,最终生成的乙酰辅酶 A 通过磷酸转乙酰酶和乙酸激酶生成乙酸。丙酸盐通过拟杆菌门、厚壁菌门、毛罗菌克等生成,丙酸可由琥珀酸经琥珀酸途径生成甲基丙二酰辅酶 A 生成,也可丙二醇途径、丙烯酸酯途径合成。琥珀酸途径中经三羧酸循环所产生的琥珀酸经琥珀酰辅酶 A 合成酶生成琥珀酰辅酶 A,琥珀酰辅酶 A 经甲基丙二酰辅酶 A 变位酶生成甲基丙二酰辅酶 A,经丙酰辅酶 A 羧化酶生成丙酰辅酶 A。丙烯酸酯途径是先将丙酸转化为乳酸,乳酸经过丙酰辅酶 A 转移酶生成乳酰辅酶 A,再经乳酰辅酶 A 脱水酶生成丙烯酰辅酶 A,丙烯酰辅酶 A 经丁酰辅酶 A 脱氢酶和脂酰辅酶 A 氧化酶形成丙酰辅酶 A。丙二醇途径是由葡萄糖、果糖等己糖生成1,2-丙二醇,通过交叉喂养利用经丙二醇脱水酶生成丙醛,丙醇经丙醇脱氢酶生成丙酰辅酶 A。上述生成的丙酰辅酶 A 均丙酸。丁酸盐由普氏栖粪杆菌、直肠真杆菌、罗斯氏菌属生成,由三羧酸循环所产生的乙酰辅酶 A 合成为乙酰乙酰辅酶 A,经缩合后生成巴豆酰辅酶 A,巴豆酰辅酶 A 也可由氨基酸生成(如丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等)。巴豆酰辅酶 A 在烯酰还原酶的作用下生成丁酰辅酶 A,丁酰辅酶 A 可通

过两种途径生成丁酸: 1) 经乙酰辅酶 A 转移酶生成; 2) 经磷酸转丁酰酶生成丁酰磷酸, 再由丁酸激酶生成丁酸[6] [7]。相关研究发现, 乙酸主要在外周循环中含量最为丰富, 丙酸在肝脏中代谢, 因此外周中含量较低, 丁酸盐是结肠细胞的能量来源的至关重要物质, 往往结肠中便被消耗[8]。

### 3. 短链脂肪酸与消化系统

肠道作为脓毒症累积的器官, 常常引起黏膜上皮的病变及坏死, 导致肠道功能的受损; 在另一方面, 肠道的受损也极易引起细菌、内毒素的移位, 可加重或诱导脓毒症的发生, 因此肠道即使脓毒症的发动机也是其受害者[9]。肠上皮的受损和屏障功能的破坏在疾病发生发展中起着至关重要的作用, 肠粘膜屏障包括生物屏障、化学屏障、机械屏障和免疫屏障。

生物屏障主要由寄生于肠道中正常的菌群, 在肠道中相互作用, 构成一种平衡状态, 因此也成菌群屏障。生物屏障中, SCFAs 起着调控肠道菌群的作用, SCFAs 可促进双歧杆菌及乳酸菌等有益菌的增长, 同时粪便中乙酸盐的含量与小鼠对大肠杆菌感染的抵抗力成正相关[10] [11]。Yu Anne Yap 的研究中发现, 高乙酸饮食可抑制柠檬酸杆菌的生长[12]。乙酸盐可通过抑制蛋氨酸的合成组织大肠杆菌的生长, 丙酸盐可通过翻译后修饰基因 *HilD* 抑制沙门氏菌的繁殖[13]。乙酸盐通过抑制 *UvrY* 依赖性 1 型菌毛的表达, 使粘附 - 侵袭性大肠埃希菌侵袭效率降低和肠道定植减弱[14]。

化学屏障是由粘液层构成(其中包括肠道分泌的消化酶、黏多糖、胆汁、抗菌肽、溶菌酶、防御素及细胞因子等), 其主要作用是保证食物的消化与吸收, 同时抵抗毒素。肠道黏液体蛋白(mucus proteins, MUC)是一种分泌型黏蛋白, 由肠道杯状细胞分泌, 分为跨膜型和分泌型两类, 其中 MUC2 是肠道共生菌的黏附位点, 也是 sIgA 和抗菌肽的储存场所。在 Nanda BURGER-VAN PAASSEN [15]的研究中发现, 低浓度的丁酸盐会刺激 MUC2 的表达, 从而使肠上皮屏障功能增强, 而中高浓度丁酸盐抑制 MUC2 黏蛋白, 可能会削弱肠屏障功能。也有文献提出, SCFAs 可激活 GPCRs 促进 IgA 的释放, 维持肠道化学屏障的稳定性, 并且诱导肠上皮细胞分泌粘液[16]。虽有争议, 但 SCFAs 在低浓度下, 对肠道化学屏障仍然起到保护作用。

机械屏障由完整的肠上皮细胞和相邻肠上皮细胞之间的连接构成。SCFAs 中的丁酸盐可为结肠上皮细胞提供能量。除此之外, 丁酸盐具有上调非免疫防御的所有组分的表达, 包括回肠中的粘蛋白、宿主防御肽和紧密连接蛋白, 同时还改善肠通透性, 加强肠道屏障防御[17]。

免疫屏障由免疫细胞及肠黏膜相关淋巴组织构成, 通过分泌淋巴因子和 SIgA、IgE、IgM, 阻断病原体粘附于肠黏膜, 起到清除病菌的作用。SCFA 在调控炎症反应中也起着重要作用, 一方面丁酸盐和丙酸盐通过抑制树突状细胞分泌 IL-12, 在调节 CD8 T 细胞活化中发挥关键作用[18]; 另一方面, SCFAs 可以直接促进 T 细胞分化为产生白细胞介素 17 (IL-17)、干扰素- $\gamma$  和/或 IL-10 的 T 细胞[19]。

在脓毒症中, SCFAs 可以调节厚壁菌门、变形菌门、大肠杆菌志贺菌和乳酸杆菌等细菌的丰度, 使其恢复到与健康相当的水平, 同时增加结肠中 Occludin 蛋白的表达, 下调了 NLRP3 和 GSDMD-N 蛋白质的表达, 并减少了炎症因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的释放[20]。

除肠道之外, SCFAs 对其他消化器官也会产生影响, SCFAs 通过肝 - 肠轴诱导肝脏细胞脂肪合成酶 (SCD1) 的表达, SCD1 能够为肝脏细胞的再生提供足够的膜磷脂, 促进肝脏的再生[21]。喂食高纤维饮食的小鼠的 SCFAs 浓度增加, 并且免受炎症和癌症的影响, 但也有不同的观点, 过量的丁酸盐可促进肝脏肿瘤生产的微环境形成, 这可能取决于 SCFAs 是否超过宿主的阈值[22]。但总体来说 SCFAs 在一定浓度下对肝脏起到了促进肝细胞增殖和肝再生能力。在 Fons F van den Berg [23]等人的研究中发现, 与健康者相比, 急性胰腺炎患者的丁酸盐生成物减少, 在口服和全身补充丁酸盐的情况下, 降低了坏死性胰腺炎的死亡率、细菌传播, 并逆转了肠道微生物群的变化。胰岛的  $\beta$  细胞可产生组织蛋白酶相关的抗菌肽

(cathelicidin related antimicrobial peptide, CRAMP), CRAMP 可诱导胰岛中的调节性免疫细胞, SCFAs 可调控  $\beta$  细胞产生 CRAMP, 从而减轻胰腺局部炎症[24]。

脓毒症因缺血缺氧可导致肠粘膜坏死, 肠上皮细胞损伤, 损伤肠道粘膜屏障, 同时由于体内炎症较重也会损伤肝脏及胰腺, 而 SCFAs 可在一定程度上帮助患者修复损伤的肠道屏障, 同时促进肠上皮细胞的再生与增殖, 促进肝细胞的再生, 降低胰腺的炎症, 促进患者消化系统的恢复, 从而促进患者痊愈。

#### 4. SCFAs 与循环系统

脓毒症时机体在内毒素的刺激下产生炎症因子, 引起全身炎症反应, 会导致心血管系统稳态遭到破坏, 还损伤心肌线粒体结构和功能, 导致心肌能量代谢障碍, 而线粒体的损伤会产生活性氧, 除此之外内皮细胞、中性粒细胞的激活也会产生, 活性氧会使脂质过氧化、蛋白质、DNA 的破坏及细胞器的损伤, 导致心肌细胞收缩功能受限。乙酸盐可被心脏摄取, 作为能量来源, 心肌碳摄取的 2%, 还可通过组蛋白乙酰化用作为表观遗传修饰剂[25]。SCFA 还可以通过诱导 CX3CR1+单核细胞对心脏具有修复作用[26]。Olf78 是一种在肾脏肾小球旁循环中表达的嗅觉受体, 丙酸盐可与 Olf78 诱导肾素分泌, 从而增加血压, 同时丙酸盐通过调控 GPR41 (G-protein-coupled receptors 41, GPR41)来降低血压[27]。血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II)可加重心肌缺血再灌注的损伤, 并且与再灌注过程中心肌损伤水平呈正相关, 而丙酸通过 GPR41 抑制 Ang II 水平的增加, 从而减少小鼠的心肌损伤[28]。

#### 5. SCFAs 与呼吸系统

脓毒症肺损伤中引起损伤的因素较多, 其中炎症因子风暴的产生主要是由于病原体产物或细胞损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP)与肺上皮细胞和肺泡巨噬细胞上的模式识别受体结合激活先天免疫反应, 从而引发炎症因子风暴。中性粒细胞死亡会释放中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)、细胞外组蛋白和颗粒蛋白, 这些蛋白可扮演者 DAMP 的作用, 从而使气管上皮及内皮细胞死亡, 同时组蛋白进入血液时促进中性粒细胞聚集, 加重炎症风暴, 炎症风暴持续及加重使患者病情加重, 出现多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS) [29]。研究发现[30]在机体炎症时 SCFAs 水平会明显降低, 并且 SCFA 水平降低, 并进一步引发肺损伤和呼吸道中的几种免疫级联反应。短链脂肪酸可通过 GPR43 (G-protein-coupled receptors 43, GPR43)调节肺对肺部炎症的先天免疫, 同时 SCFAs 可通过增强巨噬细胞的吞噬作用来促进宿主免疫反应。在相关研究中报道, 在直接补充 SCFAs 或间接补充(通过补充高纤维饮食, 肠道菌群分解后产生), 调节肠道及肺部菌群结构后, 可降低气道高反应性及炎症反应[31]。在脓毒症时, 大量的炎症因子损伤肺组织, 而 SCFAs 可通过促进免疫反应, 同时降低炎症反应缓解肺部损伤。

#### 6. SCFA 与泌尿系统

在脓毒症导致肾损伤中炎症反应和氧化应激起着不可缺少的作用, 脓毒症导致大量的炎症因子及炎性递质的释放作用于肾血管内皮细胞, 导致内皮细胞的损伤甚至是坏死, 损伤及坏死的内皮细胞激活机体防御反应, 诱导炎性细胞因子释放增加, 促进趋化因子表达进一步增强, 使炎症反应加重, 同时机体自由基的生成与清除的失衡状态, 也导致活性氧生成增多, 导致线粒体的损伤[32]。SCFAs 可结合 GPR43 使 NF- $\kappa$ B 的 p65 亚基表达下降, 抑制 NF- $\kappa$ B 的活化, 降低炎症因子的表达[33]。除此之外, SCFAs 还可通过抑制细胞内丝裂原活化蛋白激酶(Mitogenactivated protein kinase, MAPK)信号通路发挥抗炎抗氧化作用, 抑制抑制组蛋白脱乙酰基酶(Histone Deacetylases, HDACs)途径, 使 MAPK 信号逆向传导, 降低肾小管的损伤[34]。综上所述, 短链脂肪酸可通过降低炎症反应及氧化应激, 保护肾血管内皮细胞及线粒体从而保护肾脏。

## 7. 总结与展望

SCFAs 作为肠道菌群产物具有多种生物学效应, 不仅仅在脓毒症疾病中受到重视, 在其他相关疾病如慢性肾脏疾病、心血管疾病、呼吸疾病中均引起反响并得到证实。同时外源性的补充 SCFAs 在脓毒症治疗中起着作用, 可为未来脓毒症治疗提供新的方向及靶点, 但目前大多数研究仍停留在细胞及动物实验, 需完善相关临床试验, 完善其机制作用并进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, **49**, E1063-E1143.
- [2] Cryan, J.F., O’Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., *et al.* (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, **99**, 1877-2013.
- [3] Deitch, E.A. (2012) Gut-Origin Sepsis: Evolution of a Concept. *Surgeon*, **10**, 350-356. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2012.03.003>
- [4] Canfora, E.E., Meex Ruth, C.R., Venema, K., *et al.* (2019) Gut Microbial Metabolites in Obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 261-273. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>
- [5] Miller, T.L. and Wolin, M.J. (1996) Pathways of Acetate, Propionate, and Butyrate Formation by the Human Fecal Microbial Flora. *Applied and Environmental Microbiology*, **62**, 1589-1592. <https://doi.org/10.1128/aem.62.5.1589-1592.1996>
- [6] Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., *et al.* (2016) From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, **165**, 1332-1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- [7] 何方, 李金星, 吴思谋. 肠源性短链脂肪酸生成机制及其饮食调控[J]. 食品科学技术学报, 2023, 41(1): 10-21.
- [8] Mittal, R. and Coopersmith, C.M. (2014) Redefining the Gut as the Motor of Critical Illness. *Trends in Molecular Medicine*, **20**, 214-223. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.08.004>
- [9] Rekha, K., Venkidasamy, B., Samynathan, R., *et al.* (2022) Short-Chain Fatty Acid: An Updated Review on Signaling, Metabolism, and Therapeutic Effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2124231>
- [10] Fukuda, S., Toh, H., Hase, K., *et al.* (2011) Bifidobacteria Can Protect from Enteropathogenic Infection through Production of Acetate. *Nature*, **469**, 543-547. <https://doi.org/10.1038/nature09646>
- [11] Chen, C.-C. and Walker, W.A. (2005) Probiotics and Prebiotics: Role in Clinical Disease States. *Advances in Pediatrics*, **52**, 77-113. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2005.03.001>
- [12] Yap, Y.A., McLeod, K.H., McKenzie, C.I., *et al.* (2021) An Acetate-Yielding Diet Imprints an Immune and Anti-Microbial Programme against Enteric Infection. *Clinical & Translational Immunology*, **10**, e1233. <https://doi.org/10.1002/cti2.1233>
- [13] Kreuzer, M. and Hardt, W.-D. (2020) How Food Affects Colonization Resistance against Enteropathogenic Bacteria. *Annual Review of Microbiology*, **74**, 787-813. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020420-013457>
- [14] Miki, T., Hoshino, Y., Sudo, N., *et al.* (2022) UvrY Deletion and Acetate Reduce Gut Colonization of Crohn’s Disease-Associated Adherent-Invasive Escherichia Coli by Decreasing Expression of Type 1 Fimbriae. *Infection and Immunity*, **90**, e0066221. <https://doi.org/10.1128/iai.00662-21>
- [15] Burger-Van Paassen, N., Vincent, A., Puiman, P.J., *et al.* (2009) The Regulation of Intestinal Mucin MUC2 Expression by Short-Chain Fatty Acids: Implications for Epithelial Protection. *Biochemical Journal*, **420**, 211-219. <https://doi.org/10.1042/BJ20082222>
- [16] Thorburn, A.N., Macia, L. and Mackay, C.R. (2014) Diet, Metabolites, and “Western-Lifestyle” Inflammatory Diseases. *Immunity*, **40**, 833-842. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.014>
- [17] Jirsova, Z., Heczko, M., Dankova, H., *et al.* (2019) The Effect of Butyrate-Supplemented Parenteral Nutrition on Intestinal Defence Mechanisms and the Parenteral Nutrition-Induced Shift in the Gut Microbiota in the Rat Model. *Bio-Med Research International*, **2019**, Article ID: 7084734. <https://doi.org/10.1155/2019/7084734>
- [18] Nastasi, C., Fredholm, S., Willerslev-Olsen, A., *et al.* (2017) Butyrate and Propionate Inhibit Antigen-Specific CD8 T Cell Activation by Suppressing IL-12 Production by Antigen-Presenting Cells. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 14516. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15099-w>
- [19] Park, J., Kim, M., Kang, S.G., *et al.* (2015) Short-Chain Fatty Acids Induce both Effector and Regulatory T Cells by

- Suppression of Histone Deacetylases and Regulation of the MTOR-S6K Pathway. *Mucosal Immunology*, **8**, 80-93. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.44>
- [20] Lou, X.R., Xue, J.F., Shao, R.F., *et al.* (2022) Fecal Microbiota Transplantation and Short-Chain Fatty Acids Reduce Sepsis Mortality by Remodeling Antibiotic-Induced Gut Microbiota Disturbances. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1063543. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1063543>
- [21] Yin, Y.H., Sichler, A., Ecker, J., *et al.* (2023) Gut Microbiota Promote Liver Regeneration through Hepatic Membrane Phospholipid Biosynthesis. *Journal of Hepatology*, **78**, 820-835. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.028>
- [22] Behary, J., Amorim, N., Jiang, X.-T., *et al.* (2021) Gut Microbiota Impact on the Peripheral Immune Response in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Related Hepatocellular Carcinoma. *Nature Communications*, **12**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20422-7>
- [23] Van Den Berg Fons, F., Van Dalen, D., Hyoju, S.K., *et al.* (2021) Western-Type Diet Influences Mortality from Necrotising Pancreatitis and Demonstrates a Central Role for Butyrate. *Gut*, **70**, 915-927. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320430>
- [24] Sun, J., Furio, L., Mecheri, R., *et al.* (2015) Pancreatic  $\beta$ -Cells Limit Autoimmune Diabetes via an Immunoregulatory Antimicrobial Peptide Expressed under the Influence of the Gut Microbiota. *Immunity*, **43**, 304-317. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.013>
- [25] Murashige, D., Jang, C., Neinast, M., *et al.* (2020) Comprehensive Quantification of Fuel Use by the Failing and Non-failing Human Heart. *Science*, **370**, 364-368. <https://doi.org/10.1126/science.abc8861>
- [26] Tang, T.W.H., Chen, H.-C., Chen, C.-Y., *et al.* (2019) Loss of Gut Microbiota Alters Immune System Composition and Cripples Postinfarction Cardiac Repair. *Circulation*, **139**, 647-659. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035235>
- [27] Jia, Q.J., Li, H., Zhou, H., *et al.* (2019) Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure. *Cardiovascular Therapeutics*, **2019**, Article ID: 5164298. <https://doi.org/10.1155/2019/5164298>
- [28] Deng, F., Zhang, L.-Q., Wu, H., *et al.* (2022) Propionate Alleviates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury Aggravated by Angiotensin II Dependent on Caveolin-1/ACE2 Axis through GPR41. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 858-872. <https://doi.org/10.7150/ijbs.67724>
- [29] Gavelli, F., Castello, L.M. and Avanzi, G.C. (2021) Management of Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Internal and Emergency Medicine*, **16**, 1649-1661. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02735-7>
- [30] Wu, T., Xu, F.M., Su, C., *et al.* (2020) Alterations in the Gut Microbiome and Cecal Metabolome during *Klebsiella pneumoniae*-Induced Pneumosepsis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1331. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01331>
- [31] Trompette, A., Gollwitzer, E.S., Yadava, K., *et al.* (2014) Gut Microbiota Metabolism of Dietary Fiber Influences Allergic Airway Disease and Hematopoiesis. *Nature Medicine*, **20**, 159-166. <https://doi.org/10.1038/nm.3444>
- [32] Fontecha-Barriuso, M., Martin-Sanchez, D., Martinez-Moreno, J.M., *et al.* (2020) The Role of PGC-1 $\alpha$  and Mitochondrial Biogenesis in Kidney Diseases. *Biomolecules*, **10**, Article No. 347. <https://doi.org/10.3390/biom10020347>
- [33] Pirozzi, C., Francisco, V., Guida, F.D., *et al.* (2018) Butyrate Modulates Inflammation in Chondrocytes via GPR43 Receptor. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **51**, 228-243. <https://doi.org/10.1159/000495203>
- [34] Li, M., Van Esch Betty, C.A.M., Henricks, P.A.J., *et al.* (2018) The Anti-Inflammatory Effects of Short Chain Fatty Acids on Lipopolysaccharide- or Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Stimulated Endothelial Cells via Activation of GPR41/43 and Inhibition of HDACs. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 533. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00533>