

The Mechanism and Application of Short-Chain Fatty Acids in Diabetes Mellitus

Bo Pang, Junli Ren, Xiuli Yang, Yujuan Shan

Harbin Institute of Technology, Harbin Heilongjiang
Email: 928243066@qq.com

Received: Nov. 3rd, 2018; accepted: Nov. 15th, 2018; published: Nov. 22nd, 2018

Abstract

Prebiotics, such as dietary fiber (DF) and resistant starch, are fermented into SCFAs in the colon by certain communal bacterial species. The main product of fermentation is short-chain fatty acids. SCFAs can have a beneficial impact on diabetes in many ways. Gut microbiota is strongly associated with diabetes development. Gut bacteria play a crucial role in the host immune system, extraction of energy from the host diet and alterations of human gene expression. The review aims at the role of total colon microbiota and short-chain fatty acids in diabetes to promote the use of prebiotics and probiotics to prevent and treat the development of comprehensive strategies for these metabolic disorders.

Keywords

Short-Chain Fatty Acid, Diabetes, Microbiota, Immune, Prebiotics

短链脂肪酸对糖尿病的调节机制及应用

庞 博, 任军丽, 杨修利, 单毓娟

哈尔滨工业大学, 黑龙江 哈尔滨
Email: 928243066@qq.com

收稿日期: 2018年11月3日; 录用日期: 2018年11月15日; 发布日期: 2018年11月22日

摘 要

膳食纤维(dietary fiber, DF)或抗性淀粉(resistant starch, RS)等益生元在肠道中被肠道细菌发酵, 主要

产物为短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs)。短链脂肪酸可以通过多种途径对糖尿病产生有益的影响。肠道微生物群也与糖尿病发病机制密切相关,其在宿主免疫系统、饮食中的能量摄入以及人类基因表达的改变方面都起着至关重要的作用。本综述旨在总结肠道微生物群和短链脂肪酸在糖尿病中的作用来促进使用益生元和益生菌来预防和治疗这些代谢紊乱疾病综合策略的发展。

关键词

短链脂肪酸, 糖尿病, 肠道菌群, 免疫, 益生元

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM),常胰岛素相对或绝对不足,导致因碳水化合物、脂肪以及蛋白质代谢紊乱引起的一系列并发症,如糖尿病肾病、眼部病变及神经病变等等;其特点是血液中持续的高糖含量,属于一种多因素代谢性疾病,世界范围内的发病率一直在攀升。除遗传因素外,糖尿病还与肥胖、饮食结构、炎症免疫以及运动等有关。膳食纤维摄入不足以及摄入较多加工的碳水化合物被认为是糖尿病的主要危险因素[1]。流行病学研究显示,膳食纤维摄入量与糖尿病、炎症性肠病和结肠癌发病风险呈负相关。膳食纤维包括可溶性膳食纤维和不可溶性膳食纤维,通过调节肠道微生物进而对机体产生有益影响。人类干预研究表明,膳食纤维和全谷物摄入会增加肠道微生物多样性。在哺乳动物胃肠道内含有1000多种微生物菌种。这些共生微生物菌不仅有助于宿主调控免疫反应和体内平衡,还参与食物和细菌的能量代谢[2]。未被消化的膳食纤维以及蛋白质或肽类,都可以在盲肠和结肠中被微生物发酵。这些发酵的产物主要是短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),即少于6个碳的脂肪酸,包括甲酸(C1)、乙酸(C2)、丙酸(C3)、丁酸(C4)和戊酸(C5)。肠道中的SCFAs主要是乙酸、丙酸和丁酸,约占所有SCFAs的95%以上[3]。通常,乙酸可由丙酮酸通过乙酰-CoA或者Wood-Ljungdahl途径形成。丙酸主要通过琥珀酸由琥珀酸途径或由乳酸通过丙烯酸酯途径产生。丁酸主要由乙酰-CoA和丁酰-CoA以及乙酸盐和乳酸盐形成。目前研究认为SCFAs可通过多种不同的下游调控机制来发挥其功能,包括G-蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptor, GPR)、组蛋白脱乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)和代谢整合[4]。GPR43、GPR41、GPR109A和Olf78已经被确认为是SCFAs受体。GPR43和GPR41可被乙酸、丙酸和丁酸激活,GPR109A是由丁酸和烟酸激活,Olf78则被乙酸和丙酸激活。此外,这些SCFAs受体的表达仅限于特定的细胞类型,如肠上皮细胞(GPR43和GPR41)、肠内分泌细胞(GPR43和GPR41)、脂肪细胞(GPR41)、肾内皮细胞(Olf78)和某些特定的树突细胞和巨噬细胞(Olf78)[5]。本文主要综述短链脂肪酸对糖尿病调节作用及可能机制,并初步展望膳食纤维等益生元应用于改善糖尿病的潜力。

2. 短链脂肪酸对糖尿病的调节作用

膳食纤维或抗性淀粉在结肠中会被某些细菌物种如拟杆菌属等发酵为SCFAs。膳食纤维或SCFAs会改变肠道共生菌,使某些细菌具有疾病的调节作用[5]。丁酸能激活胚胎干细胞中调控胰腺早期发育的基因,从而增加胰岛 β 细胞分化和胰岛素基因的表达。Sabbir等报道丁酸盐可抑制在幼年糖尿病大鼠HDAC的来调节p38/ERK MAPK信号通路从而防止 β 细胞凋亡并改善葡萄糖稳态。有学者认为丁酸盐可

能是治疗 DM 的最有希望的一种化学物[6]。肠腔内的 SCFAs 会被肠细胞吸收, 最终到达血液循环。血液循环中的 SCFAs 会影响葡萄糖在肌肉、肝脏和脂肪中的储存。例如, 乙酸(C2)进入大脑后, 会降低食欲以减少食物摄入。所有这些作用都可以对 II 型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)产生有益的影响。

此外, 膳食纤维和抗性淀粉可以丰富某些肠道共生菌群从而抑制 I 型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)的发生; 其内在调控机制仍不清楚。越来越多的证据表明, 肠道微生物群与糖尿病的发展密切相关。SCFAs 通过促进细胞保护因子的分泌以及紧密连接蛋白的表达, 加强上皮屏障功能。SCFAs 的这种效应还可以通过降低抗原呈递细胞和 T 细胞的激活阈值, 间接抑制自身免疫疾病反应的发生[7]。肠道微生物群与先天性肠道免疫系统之间的相互作用被认为是可以改变 T1D 易感性的表观遗传因素[8]。此外, SCFAs 可以直接调节免疫细胞, 诱导耐受性巨噬细胞和树突状细胞的优先分化。Tregs 可以抑制迁移到胰腺并诱导组织破坏的自身免疫性 T 细胞的生成。SCFAs 还可以促进 Th1 和 Th17 细胞的生成, 从而有效介导组织的炎症反应[7]。

3. 短链脂肪酸调节糖尿病机制

3.1. 短链脂肪酸调节肠道免疫功能

SCFAs 主要通过三种途径进入细胞。第一种是被动扩散, 第二种是激活细胞表面的 G-蛋白偶联受体(GPR), 第三种是通过扩散或特定载体蛋白转运的形式进行吸收, 比如载体蛋白 SLC16a1 和 SLC5a8 [4]。SCFAs 可以通过激活几乎表达于所有免疫细胞(如上皮细胞, 嗜中性粒细胞和巨噬细胞)上的 GPR 来调节免疫应答[9]。另一方面, SCFAs 通过抑制 HDAC 来参与能量代谢[5]。SCFAs 还可以通过糖酵解和线粒体的氧化磷酸化途径, 促进淋巴细胞分裂增殖而激活免疫反应[10]。

SCFAs 激活肠上皮细胞上的 GPR43, 促进免疫细胞因子, 如 IL-1、IL-6、IL-12 和 IL-18 的产生[11]。所有主要的 SCFAs, 如 C2、C3 和 C4, 都能诱导 T 细胞产生 IL-10 [12]。此外, SCFAs 还促进了 T 细胞, 如 Th1 和 Th17 细胞的生成。淋巴细胞中缺乏 SCFAs 受体, SCFAs 的 HDAC 抑制功能是通过调节基因表达来调节 T 和 B 细胞的关键[5]。在炎症反应过程中, SCFAs 通过 GPR43 受体促进嗜中性粒细胞聚集到炎症反应部位, 并促进其活性氧的产生和吞噬作用。丁酸盐和丙酸盐可抑制协同刺激分子 CD40 的表达和 IL-6、IL-12p40 的分泌来抑制 BMDC(来源于骨髓细胞的树突状细胞)的活化。在细胞水平, SCFAs 以细胞特异性方式影响增殖和免疫应答。由于它们的多效性和细胞类型依赖性的作用, SCFAs 的作用机制尚不明确[12]。肠道上皮细胞的微生物相关分子模式(MAMP)受体(主要是 Toll 样受体有关)与糖尿病发病有关, 这种 Toll 样受体会激活核因子 NF- κ B 途径的前炎症反应。活化的 Toll 样受体等 MAMP 受体将介导细胞因子、趋化因子和抗菌产物的产生。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)在肠道中的多种细胞中大量表达, 并根据其特定功能区域或空间进行排列。TLR5 在结肠中可以识别大多数运动细菌的鞭毛蛋白并诱导先天性和适应性的免疫反应[12]。肠内存在的其他 TLR 包括识别革兰氏阴性菌细胞壁脂多糖成分的 TLR4 和识别细菌脂蛋白和脂磷壁酸的 TLR2。通过 TLR 来测定微生物组分诱导促炎性转录-细胞因子和趋化因子的释放, 以及适应性免疫应答的激活。总之, 这些数据表明 SCFA-感应 GPCR 受体在免疫和炎症的调节中起重要作用。

3.2. 短链脂肪酸对食欲和能量平衡的调节

脑-肠轴和外周激素参与的食欲调控已成为近几年的研究热点, 并且在调控摄食和能量平衡的分子信号通路方面的研究已有了巨大进展。胃肠道由中枢神经系统(central nervous system, CNS)、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)共同支配。大脑接收传入信息, 整合后经自主神经和神经-内分泌系统将调控信息传递到胃肠道内的神经丛或直接作用于胃肠道平

滑肌细胞, 这种将大脑 CNS、ENS 及 ANS 连接的神经双向通路称为脑-肠轴。脑-肠轴系统能充分感应机体的营养状况, 同时释放的脑肠-肽及相关神经递质共同参与对食物摄取的调节, 以维持机体的能量稳态[13]。已经证明在动物的饮食中添加可发酵的碳水化合物(Fermentable carbohydrates, FC)可减少能量摄入。Byrne 等在小鼠的日常饮食中添加锰标记过的碳水化合物后发现, 锰增强磁共振成像信号在下丘脑食欲中枢的表达增强, 提示发酵碳水化合物可提升饱腹感。另外, 在食物中添加 FCs 以及 SCFAs 还可增加循环血中厌食性胃肠道激素, 如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和肽 YY (PYY)的水平[14]。在肠内分泌 L 细胞中, GLP-1 和 PYY 的分泌过程中伴随有 GPR41 和 GPR43 受体的协同表达, 提示在结肠中检测到的 SCFAs 可能是触发这些肠激素释放的原因。另外, 丙酸可以刺激野生型(WT)鼠结肠隐窝原代培养物中 GLP-1 和 PYY 的分泌, 然而这种作用在 GPR41 基因敲除(Knock Out, KO)小鼠培养物中显著降低。另外, 在结肠中输注丙酸盐增加了颈静脉血浆中的 GLP-1 和 PYY 水平, 而在 GPR41 KO 小鼠中没有这种现象。越来越多的证据支持 FCs 可以刺激 GLP-1 和 PYY 的分泌。Byrne 等发现膳食补充 FC 菊粉会显著降低能量摄入和体重增加。采用正电子发射断层扫描计算机技术, 发现静脉注射和结肠内注射 ^{11}C -乙酸盐后, 有少量 ^{11}C -醋酸示踪剂穿过血脑屏障(大约为 3%)而被脑部吸收; 随后证实腹腔注射乙酸盐可诱导下丘脑弓形核中的神经元活化, 提示乙酸盐本身是厌食的信号[14]。Isken 等发现, 在平衡了实验组和对照组的膳食能量摄入因素受, 长期(45 w)食用可溶性瓜尔胶纤维可显著增加糖尿病小鼠的体重和胰岛素抗性标志物。可见, 啮齿类动物中 SCFAs 产量的增加对能量的消耗有积极的影响, 可能超过了消耗可溶性纤维的短期有益效应[15]。Nilsson 等人表明, 食用由 FC 组成的晚餐大大增加了次日晨起循环血中 PYY 浓度, 同时显著降低了生长素释放肽(一种促进食欲的激素)的浓度。经研究, 健康人群每天补充低聚果糖(16~30 g/d)持续 11 周, 可见 PYY 曲线下总面积增加、生长素释放肽曲线下总面积减少、饱腹感增加而饥饿感降低, 能量摄入显著减少。Remely 等的一项研究表明, 肥胖和 II 型糖尿病患者的血液中 GPR43 基因的启动子区域的甲基化状态低于正常个体, 推测是由于肠道微生物群的成分差异以及不同的 SCFAs 特征所致。尽管大量的证据表明 SCFAs 对降低食欲和能量平衡有益, 但是由于大部分研究来自动物模型, 所以还需要人群实验的数据来支持这些结论。

3.3. 短链脂肪酸和肠道微生物对糖尿病的双重调节作用

人类宏基因组范围内的关联研究显示与 T2DM 患者特定的肠道微生物、细菌基因和代谢途径显著相关[16]。肠道微生物群构成了一个由饮食、生活方式、抗生素和遗传背景所改变的动态实体。宿主健康与肠道微生物群的多样性和稳定性有关。与非糖尿病人群相比, 糖尿病患者表现出更高的乳杆菌属水平。肠道微生物群与先天性肠道免疫系统之间的相互作用被认为是可以改变 T1D 易感性的表观遗传因素[8]。Marino 等发现微生物菌群被 SCFAs 所改变, 从而抑制 T1D 的发病机制; 无菌小鼠比正常小鼠更易感 T1D, 说明肠道微生物群在抑制 I 型糖尿病方面具有积极的作用; 经饮水摄入乙酸可明显改善非肥胖型糖尿病(nonobese diabetic, NOD)小鼠的肠道屏障功能, 如闭合蛋白, IL-22 和 IL-21 等炎症因子的表达增加以及血中脂多糖水平的降低, 降低小鼠 T1D 发病率。该结果提示 SCFAs 可能通过影响微生物阻断 T1D 的发病。尽管 SCFAs 在预防炎症性疾病和调节免疫细胞方面具有多种功能, 但还不确定 SCFAs 在防治糖尿病和其他疾病中的机制是否与上述功能有关。例如, 研究发现乙酸在 II 型糖尿病人可增加免疫性 Treg 细胞的数量, 减少自身免疫 T 细胞和 B 细胞的增殖。那么乙酸对这些淋巴细胞的影响是抑制糖尿病的结果, 还是其抑制 T1D 的原因? 这些尚无定论, 需要做进一步的研究[7]。尽管在没有发现肠道菌群的功能之前, 就有研究提示 SCFAs 对糖尿病的改善作用; 但是近年来越来越多的研究提示, SCFAs 可能通过与肠道菌群的交互作用来抑制糖尿病的发生; 而其确切的作用方式、作用机制还有待于进一步研究证实。

4. 益生元在治疗糖尿病中的应用潜力

益生元被定义为“选择性发酵的成分，其会导致胃肠微生物群的组成和/或活性的特定改变，从而对宿主产生益处”。益生元的食物来源是种子、全谷物、豆类、菊苣根、洋姜、洋葱、大蒜和一些蔬菜。由于益生元的先决条件是必须能够刺激肠道中有益菌生长，所以并非所有纤维都属于益生元；但大多数益生元都可归属为膳食纤维(dietary fiber, DF) [17]。益生元包括低聚果糖、低聚半乳糖、乳果糖和较大的多糖(菊粉, 抗性淀粉, 纤维素, 半纤维素, 果胶和树胶等)。在一项随机双盲、安慰剂对照试验中, 48名超重或肥胖成人(BMI > 25 kg/m²)接受了 21 g 低聚果糖或安慰剂麦芽糖糊精治疗 12 周, 发现补充低聚果糖会降低生长素释放肽和葡萄糖、胰岛素水平, 并且增加了肽 YY (PYY)的水平。Yamashita [18]等认为补充 8 g/d 低聚果糖 14 d 可改善 T2DM 患者糖代谢。他们发现空腹血糖、总胆固醇和低密度脂蛋白水平都显著降低。Jackson KG 等[19]研究结果也显示每天摄入低聚糖 10-20 g 可以使葡萄糖耐量或脂质分布正常化; 研究人员发现, 为维持双歧杆菌在体内的生长, 需要至少摄入 4 g/d 低聚果糖或菊粉, 但 14 g/d 或更多的菊粉就会引起肠道不适[20]。但是, 也有研究发现了与上述结果相反的作用, 如 54 名受试者每天摄入 10 g 菊粉或麦芽糖糊精 8 周后, 在 4 周时胰岛素浓度降低; 但与对照组相比, 没有观察到菊粉对空腹血糖浓度的改善作用[21]。抗性淀粉的消耗改善了健康受试者或代谢综合征人群的胰岛素敏感性, 并使 T2DM 女性的餐后葡萄糖或胰岛素水平降低。与摄入普通白小麦面包相比, 摄入大量含有抗性淀粉的大麦面包, 增加了空腹 SCFAs 水平、消化道激素(空腹 GLP-1, 餐后 PYY 和 GLP-2)的分泌, 并且改善了胰岛素敏感性(松田指数)。

益生元(菊粉或低聚果糖等)对葡萄糖和脂质代谢的影响机制尚不清楚, 但抗性淀粉似乎对于提高胰岛素敏感性有益。DF 和 RS 等益生元在治疗糖尿病方面非常有潜力, 其有益作用主要包括预防和治疗肥胖症和炎症、预防相关的代谢疾病如糖尿病、直接影响粘膜屏障从而阻止慢性炎症并且帮助减少饮食过量从而改善体重增加等[22]。尽管临床和实验研究揭示这些益生元在糖尿病治疗与预防中的重要潜力, 但还需要进一步的研究来阐明涉及的具体分子机制, 以开发更有效的对抗糖尿病及其并发症的益生元产品。

文中注释缩写, 如附录所示。

参考文献

- [1] Trowell, H.C. (1975) Dietary-Fiber Hypothesis of the Etiology of Diabetes Mellitus. *Diabetes*, **24**, 762-765. <https://doi.org/10.2337/diab.24.8.762>
- [2] Nicholson, J.K., Holmes, E., Kinross, J., et al. (2012) Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science*, **336**, 1262-1267. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>
- [3] Sun, M., Wu, W., Liu, Z., et al. (2017) Microbiota Metabolite Short Chain Fatty Acids, GPCR, and Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Gastroenterology*, **52**, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1242-9>
- [4] Kim, C.H., Park, J. and Kim, M. (2014) Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids, T Cells, and Inflammation. *Immune Network*, **14**, 277-288. <https://doi.org/10.4110/in.2014.14.6.277>
- [5] Kim, C.H. (2017) Microbiota or Short-Chain Fatty Acids: Which Regulates Diabetes? *Cellular & Molecular Immunology*, **15**, 88.
- [6] Khan, S. and Jena, G. (2015) The Role of Butyrate, a Histone Deacetylase Inhibitor in Diabetes Mellitus: Experimental Evidence for Therapeutic Intervention. *Epigenomics*, **7**, 669-680. <https://doi.org/10.2217/epi.15.20>
- [7] Golubeva, A., Joyce, S., Moloney, G., et al. (2017) Microbiota-Related Changes in Bile Acid and Serotonin Metabolism Are Associated with Gastrointestinal Dysfunction in a Mouse Model of Autism. *Neurogastroenterology and Motility*, **29**, 59-60.
- [8] Cerf-Bensussan, N. and Gaboriau-Routhiau, V. (2010) The Immune System and the Gut Microbiota: Friends or Foes? *Nature Reviews Immunology*, **10**, 735-744. <https://doi.org/10.1038/nri2850>
- [9] Brown, A.J., Goldsworthy, S.M., Barnes, A.A., et al. (2003) The Orphan G Protein-Coupled Receptors Gpr41 and Gpr43 Are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids. *Journal of Biological Chemistry*, **278**,

11312-11319. <https://doi.org/10.1074/jbc.M211609200>

- [10] Kim, M., Qie, Y.Q., Park, J., *et al.* (2016) Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host & Microbe*, **20**, 202-214. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.001>
- [11] Kim, M.H., Kang, S.G., Park, J.H., *et al.* (2013) Short-Chain Fatty Acids Activate Gpr41 and Gpr43 on Intestinal Epithelial Cells to Promote Inflammatory Responses in Mice. *Gastroenterology*, **145**, 396-406.
- [12] 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>
- [13] Chen, J.S., Li, Y., Tian, Y.N., *et al.* (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/10.2174/13892037166666150630135720>
- [14] Byrne, C.S., Chambers, E.S., Morrison, D.J., *et al.* (2015) The Role of Short Chain Fatty Acids in Appetite Regulation and Energy Homeostasis. *International Journal of Obesity (London)*, **39**, 1331-1338. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.84>
- [15] Isken, F., Klaus, S., Osterhoff, M., *et al.* (2010) Effects of Long-Term Soluble Vs. Insoluble Dietary Fiber Intake on High-Fat Diet-Induced Obesity in C57bl/6j Mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **21**, 278-284. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.12.012>
- [16] Larsen, N., Vogensen, F.K., Van Den Berg, F.W., *et al.* (2010) Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS ONE*, **5**, e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- [17] Slavin, J. (2013) Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*, **5**, 1417-1435. <https://doi.org/10.3390/nu5041417>
- [18] Yamashita, K., Kawai, K. and Itakura, M. (1984) Effects of Fructo-Oligosaccharides on Blood Glucose and Serum Lipids in Diabetic Subjects. *Nutrition Research*, **4**, 961-966. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(84\)80075-5](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(84)80075-5)
- [19] Jackson, K.G., Taylor, G.R.J., Clohessy, A.M., *et al.* (2007) The Effect of the Daily Intake of Inulin on Fasting Lipid, Insulin and Glucose Concentrations in Middle-Aged Men and Women. *British Journal of Nutrition*, **82**, 23-30. <https://doi.org/10.1017/S0007114599001087>
- [20] Flesch, A.G.T., Poziomyck, A.K. and Damin, D.D.C. (2014) The Therapeutic Use of Symbiotics. *Brazilian Archives of Digestive Surgery*, **27**, 206-209. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202014000300012>
- [21] Gibson, G.R., Scott, K.P., Rastall, R.A., *et al.* (2010) Dietary Prebiotics: Current Status and New Definition. *Food Science & Technology Bulletin Functional Foods*, **7**, 1-19. <https://doi.org/10.1616/1476-2137.15880>
- [22] Petschow, B., Dore, J., Hibberd, P., *et al.* (2013) Probiotics, Prebiotics, and the Host Microbiome: The Science of Translation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1306**, 1-17. <https://doi.org/10.1111/nyas.12303>

附录

Table A1. Comment abbreviation list

表 A1. 注释缩写列表

名称	英文全称	英文缩写
膳食纤维	Dietary fiber	DF
抗性淀粉	Resistant starch	RS
短链脂肪酸	Short-chain fatty acid	SCFAs
糖尿病	Diabetes mellitus	DM
G-蛋白偶联受体	G Protein-Coupled Receptor	GPR
组蛋白脱乙酰化酶	Histone deacetylase	HDAC
II 型糖尿病	Type 2 diabetes	T2D
I 型糖尿病	Type 1 diabetes	T1D
Toll 样受体	Toll-like receptors	TLRs
中枢神经系统	Central nervous system	CNS
肠神经系统	Enteric nervous system	ENS
自主神经系统	Autonomic nervous system	ANS
可发酵的碳水化合物	Fermentable carbohydrates	FC
基因敲除	Knock out	KO
非肥胖型糖尿病	Nonobese diabetic	NOD

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-613X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjfn@s@hanspub.org