

· 综述 ·

# 短链脂肪酸及免疫调节与脓毒症关系的研究进展

车立媛, 于占彪, 邹涵志

河北大学附属医院重症医学科, 河北 保定 071000

**摘要:**短链脂肪酸是一类由特定肠道菌群产生的饱和脂肪酸,具有维持肠道稳态、参与免疫调节等多种功能。近年来短链脂肪酸与炎症性疾病的关系逐渐成为研究的热点,众多研究表明,短链脂肪酸与脓毒症的发生及发展具有一定关联,可通过调控机体免疫细胞进而影响脓毒症患者的病情进展及预后。本文将短链脂肪酸及免疫调节与脓毒症的关系作一综述,以期对脓毒症的防治提供参考。

**关键词:**短链脂肪酸;免疫调节;脓毒症;组蛋白去乙酰化酶;G蛋白偶联受体;芳香烃受体;肠道菌群

**中图分类号:**R459 **文献标识码:**A **文章编号:**1674-8182(2024)06-0939-04

## Research progress of short-chain fatty acids and the relationship between immune regulation and sepsis

CHE Liyuan, YU Zhanbiao, ZOU Hanzhi

Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China

Corresponding author: YU Zhanbiao, E-mail: haohaoxuexi1022@163.com

**Abstract:** Short-chain fatty acids are saturated fatty acids produced by specific intestinal flora, which have various functions such as maintaining intestinal homeostasis and participating in immune regulation. In recent years, the relationship between short-chain fatty acids and inflammatory diseases has gradually become a hot topic of research. Numerous studies have shown that short-chain fatty acids are associated with the occurrence and development of sepsis, and can affect the progression and prognosis of sepsis patients by regulating the body's immune cells. This article reviews the relationship between short-chain fatty acids, immune regulation and sepsis, in order to provide reference for the prevention and treatment of sepsis.

**Keywords:** Short chain fatty acids; Immune regulation; Sepsis; Histone deacetylase; G protein-coupled receptor; Aryl hydrocarbon receptor; Intestinal microbiota

**Fund program:** Hebei Medical Science Research Project (20231498)

脓毒症是一种机体对感染过度反应的临床综合征,病情复杂多变,患者常面临较高的急性器官功能障碍和死亡风险,被WHO认定为全球卫生工作的优先事项<sup>[1]</sup>。目前,关于脓毒症患者的治疗多为液体复苏、抗生素及血管活性药物的使用等,而针对患者炎症过度反应的治疗较为少见。肠道菌群参与许多生化途径及特定代谢物的分解过程,在改善肠-血屏障、减少炎症反应、抵抗致癌物等多个方面具有重要作用<sup>[2]</sup>。有研究显示,肠道菌群与脓症患者全身炎症反应、免疫及代谢紊乱关系密切,脓症患者由于炎症因子过度表达及抗生素的使用等原因,常会发生肠道菌群紊乱及易位,使得患者肠道屏障功能遭到破坏,进而通过多种病理生理过程对病情及预后产生影响<sup>[3]</sup>。短链脂肪酸是肠道菌群消化碳水化合物、

蛋白质后的最终产物,可稳定肠道内环境平衡,对炎症性疾病的免疫调节至关重要<sup>[4]</sup>。越来越多的研究显示,短链脂肪酸在器官保护及调节肠道通透性方面具有重要作用,参与维持全身免疫稳态及肠道黏膜健康,可通过多种途径影响宿主对感染的易感性<sup>[5]</sup>。鉴于此,本文对近年来短链脂肪酸及免疫调节与脓毒症的相关研究进展作一综述,以期对临床脓毒症患者的诊治提供新的思路。

### 1 短链脂肪酸概述

短链脂肪酸是碳链长度小于6的饱和脂肪酸,包括甲酸、乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸等,其中乙酸、丙酸及丁酸是最主要的短链脂肪酸,占全部短链脂肪酸的95%以上。短链脂肪酸

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.06.025

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20231498)

通信作者:于占彪, E-mail: haohaoxuexi1022@163.com

数字出版日期:2024-05-07 15:24:11

数字出版网址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1811.R.20240507.1336.002.html>

由肠道微生物产生,对维持肠道内环境稳态发挥重要作用,可通过调控多种信号转导过程参与维持宿主机体能量平衡。短链脂肪酸主要通过自由扩散及易化扩散进入细胞,通过作为底物供能、促进糖异生及氧化供能等方式为机体所用<sup>[6]</sup>。另外,短链脂肪酸也是调控宿主代谢的重要信号分子,在调控能量平衡、糖脂代谢及维持肠道屏障中具有重要作用。Kim等<sup>[7]</sup>研究显示,短链脂肪酸可通过刺激脂肪组织释放瘦素控制饥饿感,进而减少食物的摄入。在一项动物实验中,研究者则发现短链脂肪酸可通过提高交感神经的兴奋性增加产热,进而对小鼠的能量消耗进行调控<sup>[8]</sup>。在糖脂代谢方面的调控中,Ikeda等<sup>[9]</sup>发现,短链脂肪酸中的丁酸可抑制 $\beta$ 细胞的凋亡,促进胰岛素的分泌。短链脂肪酸中的丙酸则被发现可通过提升胰高血糖素浓度来刺激糖原分解,加重胰岛素抵抗,进而促进肥胖和代谢异常。除了通过上述增加瘦素分泌实现调控外,短链脂肪酸还可通过促进线粒体质子外运、激活腺苷酸活化蛋白激酶通路、诱导糖酵解型肌纤维转化为氧化型等形式促进脂质氧化,从而对宿主体中的脂代谢进行调节<sup>[10]</sup>。林杨凡等<sup>[11]</sup>发现,短链脂肪酸在维持肠道完整性方面具有重要作用,可通过协调肠道屏障相关的蛋白促进肠上皮细胞的紧密连接,从而增强肠道屏障对病原体的抵抗作用。据Liu等<sup>[12]</sup>报道,短链脂肪酸与肠上皮细胞抗菌肽的产生有关,其可通过诱导抗菌肽的表达从而参与抵御病原体入侵。另外,短链脂肪酸还对胰高血糖素样肽-2的分泌具有促进作用,胰高血糖素样肽-2可增强肠道营养作用,降低肠道的跨细胞通透性,对肠道屏障功能提升具有重要意义<sup>[13]</sup>。

短链脂肪酸还与许多免疫及炎症疾病的发生及发展关系密切。短链脂肪酸不仅可以稳定肠道屏障功能发挥抵抗炎症的作用,而且还可通过淋巴循环及体液循环进入机体其他部位,作为信号分子调控促炎介质及抗炎介质的表达及分泌。短链脂肪酸可通过抑制小胶质细胞活化,减少促炎因子的分泌,从而抑制过度免疫反应,减轻脑卒中患者神经炎症严重程度及神经损伤<sup>[14]</sup>。有研究认为,短链脂肪酸可通过介导氧化还原调节机体的氧化应激反应,从而减轻脑血管内皮的损伤,改善患者脑血管功能障碍<sup>[15]</sup>。短链脂肪酸还可改善糖尿病等慢性疾病进展,Rosli等<sup>[16]</sup>指出,短链脂肪酸用作二甲双胍的辅助剂时,可有效增加2型糖尿病患者的葡萄糖管理。近年来短链脂肪酸还被发现具有潜在的抗癌作用。在一项有关结肠癌的研究中,研究者发现,短链脂肪酸可调控组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)的活性直接抑制癌细胞增殖<sup>[17]</sup>。而在一项有关乳腺癌细胞的体外研究中,短链脂肪酸被认为与癌细胞应力纤维含量的降低有关,表明短链脂肪酸可能具有抑制癌细胞侵袭及转移的能力,从而间接发挥抗癌作用<sup>[18]</sup>。除此之外,短链脂肪酸在心血管疾病、抑郁症、哮喘等疾病中也被发现发挥了重要作用。由此可见,短链脂肪酸与人类健康密不可分,挖掘其潜在作用机制也可帮助拓展多种疾病的诊疗思路。

## 2 短链脂肪酸及免疫调节与脓毒症的关系

短链脂肪酸是肠道菌群最丰富的代谢产物。脓毒症患者

常会存在不同程度的肠功能紊乱及肠道菌群变化,肠道菌群结构的改变不仅能直接导致器官损伤,而且还会提高不良预后结局的发生风险<sup>[19]</sup>。脓毒症患者的肠道共生菌占比下降,而具有一定致病特性的菌属则过度扩张,进而增加患者病情严重程度,引发多种并发症<sup>[20]</sup>。短链脂肪酸作为肠道菌群的重要代谢物,被发现与脓毒症的发生及发展具有一定关联。脓毒症患者常伴随全身失控的炎症反应,由过度的免疫激活发展至免疫麻痹或抑制,造成全身组织和细胞的广泛性损伤。短链脂肪酸作为重要的免疫信号分子,可通过改变免疫细胞的基因表达、增殖及凋亡等形式参与免疫调节,进而影响机体免疫反应的发生及发展。短链脂肪酸主要是通过抑制HDAC、激活G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPR)及芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)三种途径调节免疫应答。

**2.1 抑制 HDAC** HDAC 是一类蛋白酶,可通过改变组蛋白及非组蛋白的染色质构象或转录因子活性进而介导相关基因表达,被发现参与多种炎症疾病的发生及发展过程。HDAC及其抑制剂共同调节DNA的多样性表达,破坏两者平衡将导致多种促炎反应基因持续转录,从而形成慢性炎症循环。近年来研究发现,短链脂肪酸对HDAC具有一定抑制作用。Li等<sup>[21]</sup>研究发现,短链脂肪酸可通过抑制HDAC降低免疫细胞分泌促炎因子水平,从而维持免疫稳态。一项动物实验显示,脓毒症诱导急性肾损伤大鼠在经过丁酸盐治疗后,其肾脏细胞中的HDAC活性下降,提示丁酸盐具有抑制HDAC的作用<sup>[22]</sup>。另一项研究显示,丁酸盐可通过抑制HDAC增强巨噬细胞组蛋白乙酰化,并组成多种复合物抑制巨噬细胞分泌白细胞介素-6及白细胞介素-12,进而抑制肠道感染和炎症<sup>[23]</sup>。除了丁酸盐外,Du等<sup>[24]</sup>发现短链脂肪酸中的丙酸也具有抑制HDAC的作用,可通过抑制调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)中HDAC的活性影响组蛋白乙酰化程度,促进叉头转录因子3的表达,调节机体免疫耐受。

**2.2 激活 GPR** GPR 是几乎表达于所有免疫细胞的游离脂肪酸受体,可调控T淋巴细胞及B淋巴细胞的分化,从而在机体免疫应答中发挥免疫调节作用。据报道,GPR中的GPR41、GPR43、GPR109等受体可与短链脂肪酸结合并被激活,并在免疫应答中发挥作用。Liao等<sup>[25]</sup>发现在饮用水中添加乙酸的脓毒症小鼠,其炎症反应明显较未添加乙酸的脓毒症小鼠轻,而具有GPR43基因缺陷的小鼠在饮用添加乙酸的水后则无明显变化。Jin等<sup>[26]</sup>发现,GPR41和GPR43可在肠上皮细胞中表达,并被乙酸盐和丙酸盐激活,促使这些细胞产生趋化因子和细胞因子,从而介导小鼠对细菌感染和组织炎症的保护性免疫。多项研究指出,乙酸盐和丙酸盐也可经由体液循环进入中性粒细胞及Tregs细胞中,进而刺激这些免疫细胞中的GPR41和GPR43进行表达,其中,GPR43可抑制中性粒细胞的迁移活性,减少中性粒细胞的易位,从而降低炎症小鼠模型中的组织炎症;而在Tregs细胞中,GPR43及GPR41的激活可诱导细胞转移至肠道,进而促进小鼠肠道稳态和健康<sup>[27-28]</sup>。Huang等<sup>[29]</sup>则发现,短链脂肪酸与肠上皮细

胞中的 GPR109 受体结合可增加钙离子外流,并激活炎性小体,进而改变抗菌肽的分泌水平,调控肠道菌群的比例,增强肠道稳态,巩固肠道屏障功能。此外,短链脂肪酸还可通过促进 GPR 表达抑制炎性 T 淋巴细胞的增殖,减少炎症细胞因子的表达,从而缓解机体炎症反应<sup>[30]</sup>。可见,短链脂肪酸可通过激活 GPR 参与多种形式的免疫应答,在调节免疫细胞及炎症反应方面发挥着重要作用。

**2.3 激活 AhR** AhR 是一种在多种免疫细胞内表达的转录因子,在受到内源或外源配体激活后,其可介导多种信号通路,从而对机体的氧化应激及炎症进行调节。Merchak 等<sup>[31]</sup>在一项有关肠损伤小鼠模型的研究中发现,具有 AhR 缺陷的小鼠往往表现出更严重的临床症状和更高的死亡率,提示 AhR 在维持肠道屏障功能方面具有一定作用。另一项敲除 AhR 基因的动物研究中,研究者发现基因敲除小鼠表现出较高的疾病易感性,可见 AhR 对免疫稳态具有一定促进作用<sup>[32]</sup>。短链脂肪酸作为 AhR 的配体,可通过激活 AhR 调节肠道免疫。Madella 等<sup>[33]</sup>发现,AhR 的活化与丁酸盐之间存在较强的正相关关系,丁酸盐可直接作为 AhR 的配体驱动 AhR 在蛋白质水平层面的上调。而 Meynier 等<sup>[34]</sup>发现丁酸盐及丙酸盐可通过激活 B 淋巴细胞中的 AhR 抑制细胞分化,从而直接或间接的改变 B 淋巴细胞亚群组成。另外,Abdulla 等<sup>[35]</sup>证实短链脂肪酸激活 AhR 是独立于 HDAC 及 GPR 之外的激活作用,短链脂肪酸与 AhR 的结合可诱导 Tregs 细胞的增殖、抑制白细胞介素-17 的产生,从而改善炎症反应,减弱具有迟发型超敏反应小鼠的临床症状。目前有关 AhR 与短链脂肪酸的研究较少,因此深入研究 AhR 与短链脂肪酸相互的作用机制可能对改善脓毒症患者炎症反应具有一定帮助。

### 3 短链脂肪酸对脓毒症患者的防治

近年来,针对脓毒症患者肠道菌群的靶向治疗逐渐成为研究的热点。针对脓毒症患者短链脂肪酸水平进行早期纠正具有重要意义,或许是改善患者临床症状及预后结局的重要手段。Okumura 等<sup>[36]</sup>研究表明,通过注射短链脂肪酸制剂可促进小鼠肠道中丁酸盐的产生,对改善脓毒症小鼠肠道屏障功能具有一定帮助。HDAC 抑制剂被认为是很有潜力的抗炎药物,Kühne 等<sup>[37]</sup>设计了一种生物相容性丙戊酸偶联纳米颗粒,可迅速被细胞吸收,并发挥 HDAC 抑制剂作用,经实验显示其在巨噬细胞中具有良好的抗炎作用,可减少炎症因子的表达及分泌,减弱机体产生的炎症反应。Licciardi 等<sup>[38]</sup>认为,益生菌联合短链脂肪酸治疗脓毒症比单一使用短链脂肪酸效果更佳,但也有学者得出了相反的结论,可能是研究中所用的益生菌的种类及剂量存在差异所致<sup>[39]</sup>。粪菌移植是近年来新兴的脓毒症靶向治疗方法,通过将筛选出的菌种移植到患者体内,可帮助脓毒症患者预防及改善肠道屏障功能障碍,但目前这项技术尚未发展成熟,菌群的选择、使用剂量、长期安全性等仍需进行大量的研究与讨论。

### 4 小结

脓毒症患者常存在肠道菌群紊乱的症状,肠道菌群结构

失调将影响患者体内短链脂肪酸水平。多数学者认为,肠道菌群与脓毒症之间的相互作用主要是通过短链脂肪酸实现的。短链脂肪酸通过抑制 HDAC、激活 GPR 及 AhR 三种途径调节免疫应答,进而影响脓毒症患者病情进展。目前短链脂肪酸与脓毒症之间的作用机制尚未完全明晰,仍需大量研究去不断完善,相信在精准医疗时代,深入探索基于短链脂肪酸治疗脓毒症的基础和临床研究,将为脓毒症的临床治疗提供更多可靠、有效的手段。

**利益冲突** 无

### 参考文献

- [1] Jacobi J. The pathophysiology of sepsis—2021 update: part 2, organ dysfunction and assessment[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2022, 79(6): 424–436.
- [2] Sun SL, Wang DS, Dong DF, et al. Altered intestinal microbiome and metabolome correspond to the clinical outcome of sepsis[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 127.
- [3] Zhang L, Shi XH, Qiu HM, et al. Protein modification by short-chain fatty acid metabolites in sepsis: a comprehensive review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1171834.
- [4] Liu JM, Jin YJ, Ye YL, et al. The neuroprotective effect of short chain fatty acids against sepsis-associated encephalopathy in mice[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 626894.
- [5] 杨艳青,李灿委,杨自忠,等.肠道菌群代谢物——短链脂肪酸的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(14): 1834–1837.  
Yang YQ, Li CW, Yang ZZ, et al. Research progress of short-chain fatty acids metabolites of gut microbiota[J]. *J Pract Med*, 2022, 38(14): 1834–1837.
- [6] van der Hee B, Wells JM. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids [J]. *Trends Microbiol*, 2021, 29(8): 700–712.
- [7] Kim CH. Complex regulatory effects of gut microbial short-chain fatty acids on immune tolerance and autoimmunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(4): 341–350.
- [8] O'Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 546: 111572.
- [9] Ikeda T, Nishida A, Yamano M, et al. Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune, and neurological diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108273.
- [10] Yao Y, Cai XY, Fei WD, et al. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(1): 1–12.
- [11] 林杨凡,林炫财,孔晶晶,等.短链脂肪酸调控肠道健康研究进展[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2022, 27(4): 520–524.  
Lin YF, Lin XC, Kong JJ, et al. Research progress of short-chain fatty acids regulating intestinal health[J]. *Mod Dig Interv*, 2022, 27(4): 520–524.
- [12] Liu PY, Wang YB, Yang G, et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress,

- and colonic carcinogenesis [ J ]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105420.
- [ 13 ] González-Bosch C, Boorman E, Zunszain PA, et al. Short-chain fatty acids as modulators of redox signaling in health and disease [ J ]. *Redox Biol*, 2021, 47: 102165.
- [ 14 ] 刘环环,李瑞青,苏凯奇,等.短链脂肪酸对脑卒中的保护作用机制及其与脑卒中后认知障碍关系的研究进展 [ J ]. *中国全科医学*, 2022, 25(3): 380-386.  
Liu HH, Li RQ, Su KQ, et al. Latest research on the neuroprotective mechanism of short-chain fatty acids in stroke and its relation with post-stroke cognitive impairment [ J ]. *Chin Gen Pract*, 2022, 25(3): 380-386.
- [ 15 ] Xiao WP, Su JB, Gao XJ, et al. The microbiota-gut-brain axis participates in chronic cerebral hypoperfusion by disrupting the metabolism of short-chain fatty acids [ J ]. *Microbiome*, 2022, 10(1): 62.
- [ 16 ] Rosli NSA, Abd Gani S, Khayat ME, et al. Short-chain fatty acids: possible regulators of insulin secretion [ J ]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(3): 517-530.
- [ 17 ] Mirzaei R, Afaghi A, Babakhani S, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention [ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111619.
- [ 18 ] 杨荣,张彤心,钱莉.短链脂肪酸抗癌机制研究进展 [ J ]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(8): 417-421.  
Yang R, Zhang TX, Qian L. Research progress on anticancer mechanism of short-chain fatty acids [ J ]. *Chin J Clin Oncol*, 2022, 49(8): 417-421.
- [ 19 ] 郭慧慧,申浩然,韩燕星,等.短链脂肪酸:肠-器官轴调控疾病的信号使者 [ J ]. *药学学报*, 2023, 58(3): 593-604.  
Guo HH, Shen HR, Han YX, et al. Short chain fatty acid: a messenger of gut-organ axis for disease regulation [ J ]. *Acta Pharm Sin*, 2023, 58(3): 593-604.
- [ 20 ] Nabizadeh E, Sadeghi J, Rezaee MA, et al. The profile of key gut microbiota members and short-chain fatty acids in patients with sepsis [ J ]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e17880.
- [ 21 ] Li GF, Lin J, Zhang C, et al. Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease [ J ]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1968257.
- [ 22 ] Zhang QL, Lu C, Fan WX, et al. Application background and mechanism of short-chain fatty acids in sepsis-associated encephalopathy [ J ]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1137161.
- [ 23 ] Wu YL, Zhang CH, Teng Y, et al. Propionate and butyrate attenuate macrophage pyroptosis and osteoclastogenesis induced by CoCrMo alloy particles [ J ]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 46.
- [ 24 ] Du HX, Yue SY, Niu D, et al. Gut microflora modulates Th17/Treg cell differentiation in experimental autoimmune prostatitis via the short-chain fatty acid propionate [ J ]. *Front Immunol*, 2022, 13: 915218.
- [ 25 ] Liao HS, Li HJ, Bao HG, et al. Short chain fatty acids protect the cognitive function of sepsis associated encephalopathy mice via GPR43 [ J ]. *Front Neurol*, 2022, 13: 909436.
- [ 26 ] Jin X, Jian ZY, Chen XT, et al. Short chain fatty acids prevent glyoxylate-induced calcium oxalate stones by GPR43-dependent immunomodulatory mechanism [ J ]. *Front Immunol*, 2021, 12: 729382.
- [ 27 ] Caetano MAF, Castelucci P. Role of short chain fatty acids in gut health and possible therapeutic approaches in inflammatory bowel diseases [ J ]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(28): 9985-10003.
- [ 28 ] Li HB, Xu ML, Xu XD, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* attenuates CKD via butyrate-renal GPR43 axis [ J ]. *Circ Res*, 2022, 131(9): e120-e134.
- [ 29 ] Huang MX, Yu YQ, Tang XH, et al. 3-Hydroxybutyrate ameliorates sepsis-associated acute lung injury by promoting autophagy through the activation of GPR109 $\alpha$  in macrophages [ J ]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 213: 115632.
- [ 30 ] Lee JG, Lee J, Lee AR, et al. Impact of short-chain fatty acid supplementation on gut inflammation and microbiota composition in a murine colitis model [ J ]. *J Nutr Biochem*, 2022, 101: 108926.
- [ 31 ] Merchak AR, Cahill HJ, Brown LC, et al. The activity of the aryl hydrocarbon receptor in T cells tunes the gut microenvironment to sustain autoimmunity and neuroinflammation [ J ]. *PLoS Biol*, 2023, 21(2): e3002000.
- [ 32 ] Jourova L, Anzenbacherova E, Dostal Z, et al. Butyrate, a typical product of gut microbiome, affects function of the AhR gene, being a possible agent of crosstalk between gut microbiome, and hepatic drug metabolism [ J ]. *J Nutr Biochem*, 2022, 107: 109042.
- [ 33 ] Madella AM, Van Bergenhenegouwen J, Garssen J, et al. Microbial-derived tryptophan catabolites, kidney disease and gut inflammation [ J ]. *Toxins*, 2022, 14(9): 645.
- [ 34 ] Meynier M, Baudu E, Rolhion N, et al. AhR/IL-22 pathway as new target for the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome symptoms [ J ]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2022997.
- [ 35 ] Abdulla OA, Neamah W, Sultan M, et al. The ability of AhR ligands to attenuate delayed type hypersensitivity reaction is associated with alterations in the gut microbiota [ J ]. *Front Immunol*, 2021, 12: 684727.
- [ 36 ] Okumura T, Nozu T, Ishioh M, et al. Centrally administered butyrate improves gut barrier function, visceral sensation and septic lethality in rats [ J ]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 146(4): 183-191.
- [ 37 ] Kühne M, Kretzer C, Lindemann H, et al. Biocompatible valproic acid-coupled nanoparticles attenuate lipopolysaccharide-induced inflammation [ J ]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120567.
- [ 38 ] Licciardi PV, Ververis K, Karagiannis TC. Histone deacetylase inhibition and dietary short-chain Fatty acids [ J ]. *ISRN Allergy*, 2011, 2011: 869647.
- [ 39 ] Kullberg RFJ, Wiersinga WJ, Haak BW. Gut microbiota and sepsis: from pathogenesis to novel treatments [ J ]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37(6): 578-585.