

• 论 著 •

短链脂肪酸改善脊髓损伤引起的肝功能异常*

荆瀛黎, 王秋颖, 白帆, 李彦, 杨德刚, 于艳[△]

中国康复科学所/中国康复研究中心/神经损伤与康复北京市重点实验室/北京脑重大疾病研究院

神经损伤与修复研究所, 北京 100068

摘要:目的 探讨短链脂肪酸(SCFAs)对脊髓损伤(SCI)小鼠模型肝脏炎症和脂质代谢异常的作用。方法 将 30 只 C57BL/6 雌性小鼠随机分为假手术(Sham)组、脊髓损伤(SCI)组和 SCFAs 干预(SCI+SCFAs)组, 每组 10 只。采用挫伤性损伤法或椎板切除术处理小鼠胸 10 节段(T₁₀)制备小鼠模型。应用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测肝脏巨噬细胞(CD68)、炎症因子[白细胞介素(IL)-1 α 、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (TNF α)]水平, 以及脂质代谢相关基因[固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP-1)、乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)、肝 X 受体 α (LXR α)和过氧化物酶体增殖激活物受体 α (PPAR α)]的表达情况, 采用全自动生化分析检测血清甘油三酯(TG)、胆固醇(CHO)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平。结果 与 SCI 组比较, SCI+SCFAs 组 CD68 和 TNF α mRNA 水平显著降低($P < 0.05$), 而 3 组 IL-1 α 和 IL-1 β mRNA 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 Sham 组相比, SCI 组体重、肝脏比重和血清 TG 水平均显著降低($P < 0.05$); 与 SCI 组相比, SCI+SCFAs 组体重显著升高($P < 0.05$), 但血清 TG 水平和肝脏比重差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 Sham 组相比, SCI 组血清 CHO 水平有所下降, 但 3 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 Sham 组相比, SCI 组脂质代谢相关基因 SREBP-1 和 ACC mRNA 水平显著降低($P < 0.05$); 与 SCI 组相比, SCI+SCFAs 组 SREBP-1 和 ACC mRNA 水平显著升高($P > 0.05$), 但 3 组 LXR α 和 PPAR α mRNA 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与 Sham 组相比, SCI 组血清 ALT 水平升高($P < 0.05$); 与 SCI 组相比, SCI+SCFAs 组 ALT 水平降低($P < 0.05$)。结论 SCFAs 能够抑制肝脏炎症, 调节脂代谢, 从而改善肝脏功能, 有助于 SCI 后肝脏功能的恢复。

关键词: 脊髓损伤; 短链脂肪酸; 肝脏损伤; 炎症; 脂质代谢**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.001 **中图法分类号:** R651.2**文章编号:** 1673-4130(2023)10-1153-05**文献标志码:** A

Short-chain fatty acids ameliorate liver injury induced by spinal cord injury*

JING Yingli, WANG Qiuying, BAI Fan, LI Yan, YANG Degang, YU Yan[△]

China Rehabilitation Science Institute/China Rehabilitation Research Center/Beijing Key Laboratory of Neural Injury and Rehabilitation/Institute of Neural Injury and Repair,

Beijing Institute of Brain Disorders, Beijing 100068, China

Abstract: Objective To explore the effects of short-chain fatty acids (SCFAs) on liver inflammation and abnormal lipid metabolism in mice with spinal cord injury (SCI). **Methods** Totally 30 female C57BL/6 mice were randomly divided into three groups: sham group, SCI group and SCI+SCFAs group, with 10 mice in each group. Mouse model was prepared by contusion injury method at 10 thoracic segments (T₁₀) or T₁₀ laminectomy. Real-time quantitative fluorescent PCR (RT-qPCR) was used to detect the levels of liver macrophages (CD68), inflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β and TNF α), as well as the expressions of lipid metabolism-related genes (SREBP-1, ACC, LXR α and PPAR α). In addition, serum TG, CHO and ALT levels were detected by automatic biochemical analysis. **Results** Compared with SCI group, the mRNA levels of CD68 and TNF α in SCI+SCFAs group significantly decreased ($P < 0.05$), while the mRNA levels of IL-1 α and IL-1 β among three groups were not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with Sham group, body weight, the proportion of liver and serum TG level in SCI group significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with SCI group, body weight in SCI+SCFAs group significantly increased ($P < 0.05$), but there was no statistical dif-

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81901272); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2020CZ-8, 2021CZ-8)。

作者简介: 荆瀛黎, 女, 助理研究员, 主要从事神经损伤及康复方向研究。 [△] 通信作者, E-mail: yuyancrrc@163.com。网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230331.1541.002.html\(2023-03-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230331.1541.002.html(2023-03-31))

frence in serum TG level and the proportion of liver ($P > 0.05$). Compared with Sham group, serum CHO level in SCI group decreased, but there was no statistical significance among three groups ($P > 0.05$). Compared with Sham group, the mRNA levels of lipid metabolism-related genes SREBP-1 and ACC significantly decreased in SCI group ($P < 0.05$). Compared with SCI group, the mRNA levels of SREBP-1 and ACC in SCI+SCFAs group significantly increased ($P < 0.05$). There was no significant difference in mRNA levels of LXR α and PPAR α among three groups ($P > 0.05$). Compared with the Sham group, the serum ALT level in the SCI group increased ($P < 0.05$). Compared with SCI group, the ALT level significantly decreased in SCI+SCFAs group ($P < 0.05$). **Conclusion** SCFAs could inhibit liver inflammation and regulate lipid metabolism, thereby improving liver function and contributing to the recovery of liver function after SCI.

Key words: spinal cord injury; short-chain fatty acids; liver damage; inflammation; lipid metabolism

脊髓损伤(SCI)是一种严重致残性疾病,1990—2016年间全球神经系统疾病的负担研究显示,2016年全球约有93万例新发SCI患者,中国有9.8万例新发患者,中国累计有373万例SCI患者^[1],给家庭和整个社会造成巨大的负担。SCI后循环系统、肺、肾和肝脏中趋化因子和白细胞迅速升高,引发全身炎症反应,这种全身反应可能导致SCI后的急性期和慢性期的器官/系统功能障碍^[2-4]。有研究发现,SCI后肝脏异常最先发生,随后加剧脊髓组织的病理损伤^[5],这些数据表明肝脏在SCI后引发和延长全身炎症方面起着关键作用。

短链脂肪酸(SCFAs)为碳原子数小于6的饱和脂肪酸,主要由肠内厌氧菌发酵膳食纤维等不可消化碳水化合物产生的终产物,其中乙酸、丙酸和丁酸占SCFAs体内含量的95%以上,三者摩尔比约为60:20:20^[6]。SCFAs是结肠的重要能量来源^[7],也作为关键信号分子参与宿主健康和疾病的调节,如影响免疫功能、维护肠道屏障功能、调节代谢功能等^[8]。研究表明,SCFAs通过调节天然免疫细胞如巨噬细胞、中性粒细胞及树突细胞的募集和迁移,调节T细胞和B细胞的分化,影响免疫应答和炎症反应^[9]。在急性炎症中,SCFAs通过菌群代谢-肝脏-免疫的相互作用影响肠道屏障和肝脏损伤^[10]。鉴于SCFAs在改善肠道黏膜屏障功能和调节免疫方面的特殊作用,本研究通过观察SCFAs对SCI小鼠肝脏炎症细胞浸润、细胞因子表达及脂质代谢的影响,阐述SCFAs对SCI小鼠模型肝脏损伤的调节作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雌性C57BL/6小鼠30只(北京维通利华公司),体重18~22 g,将其按照随机数字表法分为假手术(Sham)组、SCI组及SCFAs干预(SCI+SCFAs)组,每组10只。动物饲养于室温(23 ± 3)℃,相对湿度(55 ± 10)%的环境中,12 h:12 h明暗交替,动物自由饮水、进食。实验设计和实验操作均符合首都医科大学动物伦理和福利委员会的要求,并审

查批准(伦理号:AEEI-2022-111)。

1.1.2 主要试剂与仪器 RNA提取液(Servicebio公司);HyPure™ Molecular Biology Grade Water (HyClone公司);Servicebio® RT First Strand cDNA Synthesis Kit (Servicebio公司);2×SYBR Green qPCR Master Mix (None ROX)(Servicebio公司);引物(Servicebio公司);丙氨酸氨基转移酶(ALT)、甘油三酯(TG)、胆固醇(CHO)检测试剂盒(深圳雷杜生命科技公司);三氯甲烷、异丙醇和无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司);荧光定量PCR(RT-qPCR)仪(Bio-Rad公司);Chemray420全自动生化分析仪(深圳雷杜生命科技公司);PSI脊髓损伤打击器(Precision Systems and Instrumentation公司)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠SCI模型建立 2%异氟烷麻醉小鼠,进行手术固定并备皮,以T₁₀为中心纵向切口,暴露T₉~T₁₁棘突及椎板,行T₁₀椎板切除术,暴露脊髓。利用IH-0400打击器制作SCI模型,打击后,生理盐水冲洗,加入明胶海绵,逐层缝合。将小鼠放入保温箱内直至苏醒,术后皮下注射林格液0.5 mL,连续5 d,每天给予下腹部按摩挤压膀胱2~4次帮助排尿和排便,直至排尿反射恢复。

1.2.2 实验分组 Sham组仅行椎板切除术,不进行脊髓打击;SCI组接受椎板切除术和脊髓打击造模;SCI+SCFAs组进行脊髓打击后给予SCFAs干预,即在小鼠饮水中添加SCFAs(25.9 mmol/L丙酸钠,40 mmol/L丁酸钠和67.5 mmol/L乙酸钠),持续4周。

1.2.3 RT-qPCR检测 损伤后4周,取出肝脏组织,提取肝脏组织中总RNA,利用Nanodrop测量总RNA的浓度与纯度。按照试剂盒说明书指导进行逆转录,以得到的cDNA样品为模板,配制20 μL PCR反应体系。PCR扩增程序为:95℃预变性30 s,循环1次;95℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,循环40次。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 定量分析目的基因表达, $\Delta Ct = Ct(\text{目的基因}) - Ct(\text{内参})$, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{处理组}) - \Delta Ct(\text{对照组})$ 。肝组织中CD68、白细胞介素

(IL)-1 α 、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP-1)、乙酰辅酶 A 羧酸化酶(ACC)、肝 X 受体 α (LXR α)和过氧化物酶体增殖激

活物受体 α (PPAR α)的 mRNA 水平采用 RT-qPCR 法进行检测,具体引物信息见表 1。

表 1 引物序列(5'-3')

基因名称	正向引物	反向引物
CD68	GGATTCAAACAGGACCGACATCAG	CTACAGAGTGGACTGGAGCAAATGC
IL-1 α	TCACTCGCATGGCATGTGCTGA	TCGGGCTGGTTCCACTAGGCT
IL-1 β	GAAGATGGAAAAGCGGTTTG	AACTATGTCCCGACCATTGC
TNF α	TCGTAGCAAACCACCAAGCG	ATGGCAGAGAGGAGGCTGACTTTC
SREBP-1	GAAACCCGAAGTGGTGGAGAC	TGGGCTTTGACCTGGCTATC
ACC	GCTAACCCAACTCAGCAAGACC	CACCTGGTTGCTGTGGTAAAAA
LXR α	TCATCAAGGGAGCACGCTATGT	CTTGAGCCTGTTCTCTTCTTGC
PPAR α	CACTACGGAGTTCACGCATGT	GTGACATCCCGACAGACAGGC
GAPDH	TGTAGACCATGTAGTGAGGTCA	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG

1.2.4 血液生化指标检测 损伤后 4 周,每只动物通过心脏采集 0.5 mL 小鼠血液标本,3 000 r/min 低温离心 10 min,取上清液,采用 Chemray420 全自动生化分析仪检测血清 TG、CHO 和 ALT 水平。实验操作严格按照说明书执行。

1.3 统计学处理 利用 Graph Pad Prism 6.0 对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验或单因素方差分析,呈非正态分布资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

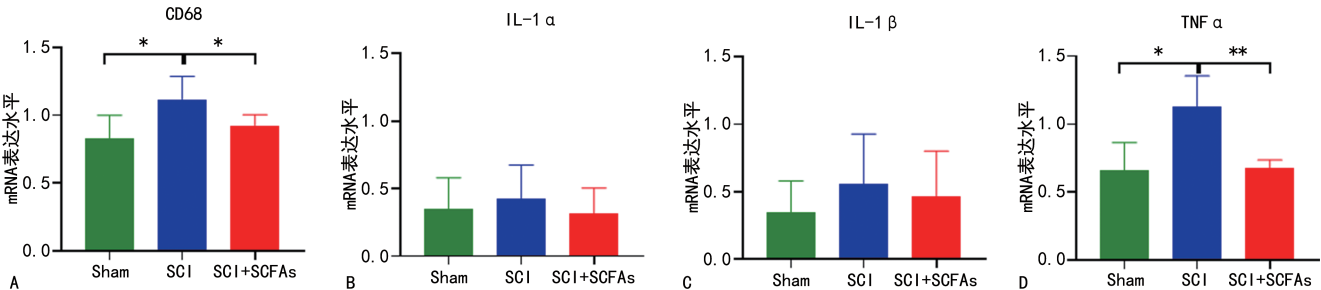
2 结 果

2.1 SCFAs 对 SCI 小鼠肝脏免疫炎症的调节作用 与 Sham 组相比,SCI 组肝脏 CD68 mRNA 表达显著上调($P < 0.05$);与 SCI 组相比,SCI+SCFAs 组肝脏 CD68 mRNA 表达显著下调($P < 0.05$),见图 1A。肝脏组织中炎症因子检测结果显示,3 组 IL-1 α 和 IL-1 β 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1B、C;SCI 组 TNF α mRNA 表达较 Sham 组显著上调($P < 0.05$),SCI+SCFAs 组 TNF α mRNA 表达较 SCI 组显著下调($P < 0.05$),见图 1D。

2.2 SCFAs 对 SCI 小鼠脂肪代谢的影响 SCI 后

3 d 小鼠体重显著下降($P < 0.05$),之后体重呈上升趋势。与 Sham 组相比,SCI 组损伤后的 1 个月内体重显著降低($P < 0.05$);SCFAs 干预后 21 d 和 28 d,SCI+SCFAs 组体重与 SCI 组相比显著升高($P < 0.05$),见图 2A。肝脏比重、血清 TG 和 CHO 水平检测结果显示,与 Sham 组相比,SCI 组小鼠肝脏比重、血清 TG 水平显著降低($P < 0.05$);但 SCI 组与 SCI+SCFAs 组血清 TG 水平和肝脏比重差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 2B、C;3 组血清 CHO 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见图 2D。

2.3 SCFAs 对 SCI 小鼠脂肪代谢基因的影响 为检测 SCFAs 影响肝脏脂代谢的分子机制,本研究检测肝脏中参与脂代谢的多种基因,如固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP-1)、乙酰辅酶 A 羧酸化酶(ACC)、肝 X 受体 α (LXR α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)的 mRNA 表达情况。SCI 后,SREBP1 和 ACC mRNA 水平显著降低($P < 0.05$);与 SCI 组相比,SCI+SCFAs 组 SREBP1 和 ACC mRNA 水平显著上调,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3A、B;但 3 组 LXR α 和 PPAR α mRNA 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),见图 3C、D。



注:A为 CD68;B为 IL-1 α ;C为 IL-1 β ;D为 TNF α ; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 1 各组肝脏炎症相关基因 mRNA 的表达水平

2.4 SCFAs 对 SCI 小鼠血清 ALT 的调节作用 对小鼠血清 ALT 水平检测结果显示,与 Sham 组比较,SCI 组血清 ALT 显著上调($P<0.05$),与 SCI 组相比,

SCI+SCFAs 组 ALT 水平显著下调,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 4。

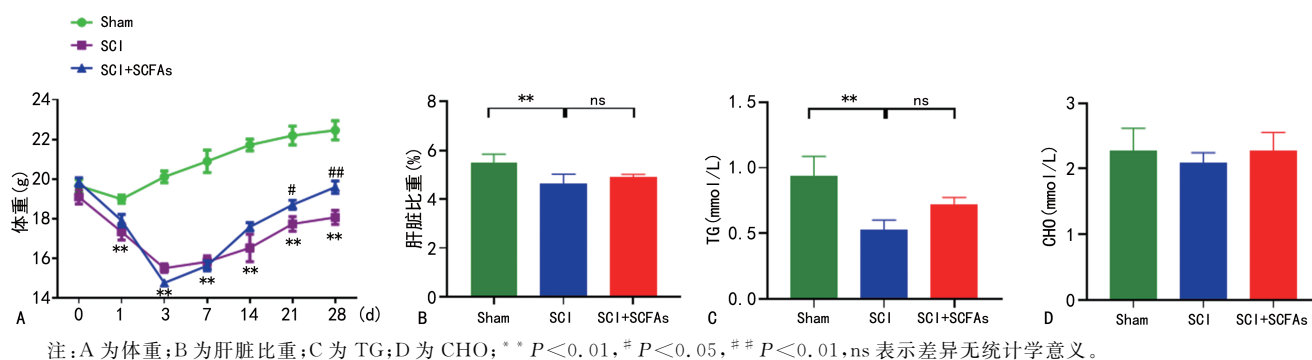


图 2 各组小鼠体重、肝脏比重、TG 和 CHO 变化

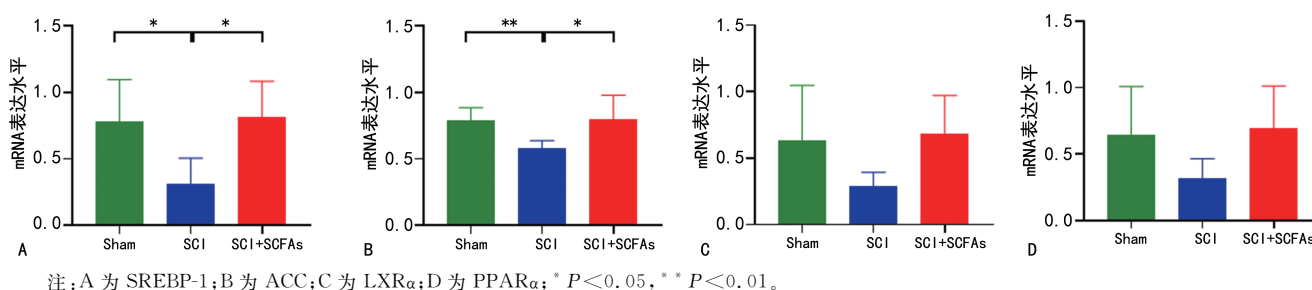
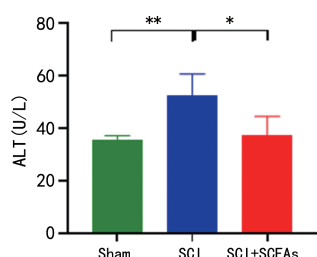


图 3 各组小鼠肝脏脂肪合成代谢相关基因 mRNA 表达水平



注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 4 各组血清 ALT 水平比较

3 讨论

脊髓损伤可触发全身炎症反应,并引起伤后继发性脏器损害。肝脏功能受到发自脑干的副交感神经和中下胸段脊髓发出的交感神经调节, T_{10} 以上节段 SCI 会损伤肝脏的自主神经支配,进而影响肝脏的正常功能。因此,肝脏病理性损伤是 SCI 常见的临床特征。研究发现,SCI 后,肝脏内白细胞数目和细胞因子水平显著升高^[11]。一项临床研究数据显示,超过 70% 的 SCI 患者出现肝脏的异常改变^[12]。有研究显示,SCI 患者肝炎或肝硬化的患病率是普通人的 7 倍^[13]。本研究结果表明,SCI 能够诱导肝脏炎症和病理损伤至少持续至损伤后 4 周。SCI 诱导的肝脏病理变化包括巨噬细胞的激活、炎症细胞因子的表达升高,以及脂质代谢异常;而 SCFAs 能够部分逆转 SCI 后诱导的肝功能异常。肝脏组织中的特殊巨噬细胞——Kupffer 细胞与肝细胞损害程度密切相关,CD68 是 Kupffer 细胞表面标志物,可反映 Kupffer 细

胞的活化水平。本研究结果表明,SCFAs 可显著减低 SCI 后肝脏 $TNF\alpha$ 和 CD68 mRNA 水平,抑制肝脏内巨噬细胞活化和降低炎症细胞因子水平,发挥保护肝脏组织的作用。

肝脏作为脂肪代谢的重要器官,在脂类的消化、吸收、分解等代谢过程中均起重要作用。脂代谢异常与炎症关系密切,肝脏特异性免疫细胞浸润与促炎细胞因子表达可促进脂肪代谢性疾病的发生发展^[14]。本研究结果显示,SCI 后,小鼠肝脏比重和血清 TG 水平下调($P<0.05$)。而临床数据报道,76% 的 SCI 患者会出现至少一项脂质代谢参数异常,如 TG、CHO、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等异常升高^[15-16]。本研究中,SCI 后脂质代谢参数并没有异常升高,可能与损伤的严重程度或观察期长短有关。本研究结果显示,SCFAs 干预后,血清 TG 水平、脂肪酸合成代谢相关基因 SREBP1 和 ACC mRNA 水平升高,表明 SCFAs 可能通过上调 SREBP1 和 ACC mRNA 水平影响肝脏的脂代谢。这可能因为 SCFAs 干预缓解了肝脏免疫炎症反应,通过调节脂肪代谢相关基因的表达从而使脂代谢趋于正常,从而促进体重增加。

血清 ALT 是肝脏中一种丰富的代谢酶,常被用作检测肝脏损伤的指标。肝脏细胞受损导致 ALT 在循环中累积,血清 ALT 升高通常意味着肝脏受损^[17]。本研究发现,SCI 后 4 周血清 ALT 水平显著升高,这表明随着肝脏局部病理反应变成慢性疾病过

程,肝脏逐渐失去了减轻损伤和实施修复的能力。而 SCFAs 干预后通过其抗炎和调节脂代谢的作用,减轻肝细胞的损害程度,显著降低 ALT 水平。研究数据提示,SCFAs 可改善 SCI 后肝功能指标,对肝脏损伤有一定的保护作用。肝脏在全身炎症反应的播散过程中起到了至关重要的作用,改善 SCI 后肝脏功能对减轻其临床并发症、改善预后具有重要意义。

本研究尚有一些不足之处,研究周期较短,未对 SCI 后 SCFAs 干预效果进行长期观察;后续研究将长期观察 SCFAs 对 SCI 肝脏的保护效果,深入探讨其对 SCI 后其他并发症的调节作用。

研究表明,SCFAs 在中枢神经系统疾病治疗中也发挥重要作用^[18-21]。在大脑中动脉远端永久性闭塞动脉模型中,SCFAs 给药能够抑制小胶质细胞活化并减少其数量,显著降低脑中淋巴细胞侵袭,促进神经功能恢复^[18]。在多发硬化的患者中补充 SCFAs,可显著升高 IL-10 水平,降低 IL-17 和 γ 干扰素水平,逆转 Treg 细胞与 Th17 细胞数量的不平衡,降低全身性免疫反应,改善疾病的症状^[19]。

综上所述,SCFAs 可改善脊髓损伤引起的肝脏损伤,对肝脏具有保护作用,可能有利于神经功能的修复。

参考文献

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5):459-480.
- [2] GOODUS M T, CARSON K E, SAUERBECK A D, et al. Liver inflammation at the time of spinal cord injury enhances intraspinal pathology, liver injury, metabolic syndrome and locomotor deficits[J]. *Exp Neurol*, 2021, 342:113725.
- [3] ANJUM A, YAZID M D, FAUZI DAUD M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7533.
- [4] YUAN B, LU X J, WU Q. Gut microbiota and acute central nervous system injury: a new target for therapeutic intervention[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:800796.
- [5] FLEMING J C, BAILEY C S, HUNDT H, et al. Remote inflammatory response in liver is dependent on the segmental level of spinal cord injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(5):1194-1201.
- [6] SILVA Y P, BERNARDI A, FROZZA R L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:25.
- [7] HU J, LIN S, ZHENG B, et al. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(8):1243-1249.
- [8] KOH A, DE VADDER F, KOVATCHEVA -DATCHARY P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6):1332-1345.
- [9] MIRZAEI R, BOUZARI B, HOSSEINI-FARD S R, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139:111661.
- [10] TRAPECAR M, COMMUNAL C, VELAZQUEZ J, et al. Gut-liver physiometics reveal paradoxical modulation of IBD-related inflammation by short-chain fatty acids[J]. *Cell Syst*, 2020, 10(3):223-239.
- [11] SAUERBECK A D, LAWS J L, BANDARU V V, et al. Spinal cord injury causes chronic liver pathology in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(3):159-169.
- [12] SIPSKI M L, ESTORES I M, ALEXANDER C J, et al. Lack of justification for routine abdominal ultrasonography in patients with chronic spinal cord injury[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2004, 41(1):101-108.
- [13] GOODUS M T, MCTIGUE D M. Hepatic dysfunction after spinal cord injury: a vicious cycle of central and peripheral pathology? [J]. *Exp Neurol*, 2020, 325:113160.
- [14] GATER D R J R, FARKAS G J, TIOZZO E. Pathophysiology of neurogenic obesity after spinal cord injury[J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2021, 27(1):1-10.
- [15] NASH M S, GATER D R J R. Cardiometabolic disease and dysfunction following spinal cord injury: origins and guideline-based countermeasures[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2020, 31(3):415-436.
- [16] ZHANG C, JING Y, ZHANG W, et al. Dysbiosis of gut microbiota is associated with serum lipid profiles in male patients with chronic traumatic cervical spinal cord injury[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8):4817-4834.
- [17] LU X, XUAN W, LI J, et al. AMPK protects against alcohol-induced liver injury through UQCRC2 to up-regulate mitophagy[J]. *Autophagy*, 2021, 17(11):3622-3643.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] VAN DE WOUW M, BOEHME M, LYTE J M, et al. Short-chain fatty acids; microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations[J]. *J Physiol*, 2018, 596(20):4923-4944.
- [21] WANG H, SONG W, WU Q, et al. Fecal transplantation from db/db mice treated with sodium butyrate attenuates ischemic stroke injury[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 2(9):e0004221.