

DOI: 10.13376/j.cblls/2023088

文章编号: 1004-0374(2023)06-0779-11

运动通过调节SCFAs延缓衰老及其作用机制的研究进展

刘依依¹, 邱俊强^{1,2*}

(1 北京体育大学运动人体科学学院, 北京 100084; 2 运动营养北京市高等学校工程研究中心, 北京 100084)

摘要: 短链脂肪酸 (SCFAs) 作为肠道菌群的代谢产物, 其水平失衡与衰老以及增龄相关疾病的发生发展关系密切。本文通过归纳、总结近年运动与老年人产 SCFAs 菌群相关的研究, 系统论述运动对 SCFAs 的影响, 以及 SCFAs 介导运动延缓衰老可能的作用机制。结果显示: 运动能优化老年人肠道菌群组成, 使产 SCFAs 菌群占比增加, 促进 SCFAs 产生; 运动调控 SCFAs 延缓衰老的分子机制可能涉及炎症反应、糖脂代谢及细胞自噬等多个方面。(1) 炎症状态缓解: SCFAs 激活 GPR41/GPR43 或 HDAC 抑制 NF- κ B 通路, 降低炎症因子水平, 缓解炎症衰老。(2) 改善糖脂代谢: SCFAs 一方面通过 GPR41/GPR43 受体促进 PYY、GLP-1 和瘦素释放, 加速血糖被骨骼肌或脂肪组织摄取利用; 另一方面介导 AMPK 通路抑制肝脏糖异生, 同时通过 AMPK 通路上调脂肪组织 UCP-1/UCP-2 等产热蛋白或 ATGL 等脂解蛋白表达, 促进脂肪氧化与分解。(3) 影响细胞自噬: SCFAs 可经由 AMPK/mTOR 或 PI3K/Akt/mTOR 通路调控细胞自噬, 改善衰老相关疾病病程。本文以 SCFAs 为切入点, 对运动调控 SCFAs 表达进而延缓衰老的生物学机制进行梳理、分析, 以期运动促进老年人健康及其作用机制研究提供全新的参考与理论依据。

关键词: 衰老; 肠道菌群; 短链脂肪酸; 运动

中图分类号: R37; R592 **文献标志码:** A

Research progress on the anti-aging effect of exercise-mediated SCFAs regulation and mechanisms

LIU Yi-Yi¹, QIU Jun-Qiang^{1,2*}

(1 College of Exercise and Human Sciences, Beijing Sport University, Beijing 100084, China;

2 Beijing Sports Nutrition Engineering Research Center, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract: Short-chain fatty acids (SCFAs) are the main metabolites produced by anaerobic fermentation of SCFA producers among gut microbiota. SCFA imbalance exhibits a strong relationship with aging and an increased incidence of age-related diseases. This review summarizes the existing knowledge on physical exercise and SCFAs. The effect of exercise on SCFA producers in elderly adults and the mechanism of anti-aging through improving SCFA production by exercise are systematically described. The results demonstrate that exercise can optimize gut microbiota composition in elderly adults and promote SCFA production by increasing the proportion of SCFA producers. The mechanism of exercise-mediated SCFA upregulation may involve inflammation, glycolipid metabolism, and autophagy, leading to the following conclusions. (1) Inflammation alleviation: SCFAs can activate GPR41/GPR43 or HDAC to inhibit NF- κ B pathway, which reduces the expression of inflammatory factors. (2) Improving glucose and lipid metabolism: SCFAs can modulate the release of PYY, GLP-1 and leptin through GPR41/GPR43 receptors to accelerate glucose uptake in skeletal muscle and adipose tissue and activate AMPK pathway to inhibit gluconeogenesis simultaneously. SCFAs also promote lipid oxidation and lipolysis by

收稿日期: 2023-01-04; 修回日期: 2023-03-28

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC2000600)

*通信作者: E-mail: qiujunqiang@bsu.edu.cn

upregulating the expression of thermogenic proteins in adipose tissue through AMPK pathway, such as UCP-1/UCP-2 or lipolytic proteins (ATGL). (3) Influence on autophagy: SCFAs can regulate autophagy via AMPK/mTOR or PI3K/Akt/mTOR pathway to induce age-related diseases. This review summarizes the biological mechanism of exercise-mediated SCFA upregulation in anti-aging, hoping to provide a new reference and theoretical basis for further studies on health promotion by exercise in the elderly and the underlying mechanisms.

Key words: aging; gut microbiota; SCFAs; exercise

人口老龄化是世界各国面临的重大社会问题。研究报告称,全球60岁及以上老年人口数量正在迅速增加,预计至2050年,老年人数量将占总人口的20%^[1]。我国国家统计局2019年公布的数据显示,自改革开放以来我国老年人数量激增、人口老龄化加剧^[2]。人口老龄化给世界各国的医疗资源与社会公共服务等带来巨大挑战,使得如何延缓衰老、促进健康老龄化成为当前各学界关注、研究的重点所在。

衰老是生物体生理功能随年龄增长逐渐衰退的过程,是无法避免、不可逆转的生理学改变,其具体机制十分复杂,与慢性炎症持续、糖脂代谢受损、细胞自噬异常等多种因素相关^[3-5]。近年大量研究揭示了衰老与肠道菌群的关系,认为肠道菌群的代谢产物——短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)在延缓衰老的过程中发挥重要作用^[6-7]。运动锻炼或增加体力活动对延缓衰老的效果在多项研究中均已得到证实,被认为是改善肠道菌群结构、促进肠道内环境稳态的重要非药物干预手段^[8-9],由运动促进产生的SCFAs作为中介介质参与机体免疫反应与代谢调节,在延缓衰老中扮演重要角色^[10]。

鉴于此,本文以肠道菌群的代谢产物SCFAs为切入点,就国内外相关文献研究进行整理、综述,探讨运动对衰老机体SCFAs的影响及其延缓衰老可能涉及的内在分子机制,旨在为运动促进老年人群健康提供全新思路与研究方向。

1 SCFAs概述

SCFAs又名挥发性脂肪酸,是链长为1~16个碳原子的饱和脂肪酸,主要包含甲酸、乙酸、丙酸、丁酸以及其他形式的异构体^[11]。SCFAs为膳食纤维在结肠发酵的主要产物,根据食物中膳食纤维含量的不同,肠道每天生成500~600 mmol SCFAs,其中乙酸盐、丙酸盐与丁酸盐含量最多(各部分占比约为60:20:20),其余甲酸盐、戊酸盐与己酸盐的产量较低^[12]。肠腔中的SCFAs经单羧酸转运蛋白1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)、腺瘤下调因

子(down regulated in adenoma, DRA)和钠离子偶联单羧酸转运蛋白1(sodium-coupled monocarboxylate transporter 1, SMCT1)介导转运进入细胞质,然后进入三羧酸循环产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)为细胞供给能量^[13]。在此之后,未被肠细胞代谢的SCFAs由肠系膜上静脉和肠系膜下静脉汇入肝脏参与糖异生,剩余的SCFAs以游离脂肪酸的形式由体循环到达外周组织,甚至部分可通过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)进入脑组织^[14-15]。SCFAs不仅能维持肠道菌群稳定、有益于消化吸收,而且在调节代谢、影响免疫系统等多方面均发挥重要作用。SCFAs通过激活组织器官细胞膜上的G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptors, GPCRs),如GPR41(又名游离脂肪酸受体3, FFAR3)和GPR43(又名游离脂肪酸受体2, FFAR2),参与免疫反应,包括促进特定免疫细胞的分化成熟、增强机体自我保护机能^[16-17]。同时,SCFAs对糖脂代谢也存在一定影响,可改善葡萄糖耐量、提高胰岛素敏感性,并调节脂肪的合成与分解^[18]。除此之外,相关研究发现了SCFAs对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的调控作用^[19],这预示着SCFAs参与机体代谢的途径可能更为广泛。

2 衰老与肠道产SCFAs菌群/SCFAs

随年龄增长肠道菌群变化显著,总体表现为肠道微生物多样性降低,产SCFAs菌群相对丰度减少,反之,肠道中微生物群异常则加剧先天免疫低下、肌少症以及认知功能减退等一系列衰老相关变化^[20]。Claesson等^[21]分析测试了161名65岁以上老年人和9名28~46岁成年人的粪便样本,发现与年轻组相比,老年组主要产生SCFAs的厚壁菌门占比降低,其中该组有超过65%的受试者的微生物群落拟杆菌门与厚壁菌门比值(*Firmicutes/Bacteroidetes*, F/B)失衡。其他报告同样指出,相较于年轻人,老年人群乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)与双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)等菌群数量减少,产

毒素的革兰氏阴性杆菌等有害菌占比增加, 并且非核心菌群富集^[22-23]。我国国内研究也表明, 即使是健康老年人, 也会出现瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*) 等产丁酸肠道菌群相对丰度明显减少、机会致病菌增多的现象^[24]。然而, 上述研究均仅从肠道菌群层面观察老年人群产 SCFAs 菌群的变化, 缺少直接对该类人群 SCFAs 水平的检测。基于此, 2021 年, 一项研究就衰老机体肠道 SCFAs 含量进行探讨^[25], 发现与年轻小鼠相比, 老年小鼠粪便中乙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸的水平显著降低, 同时 SCFAs 的含量与粪球菌属 (*Coprococcus*)、瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*)、*Anaerorhabdus* 菌属呈正相关。这充分证实了衰老、肠道菌群与 SCFAs 三者之间的关系, 由此提示临床上可以通过干预肠道菌群影响 SCFAs 的含量, 进而有效延缓机体衰老。

值得注意的是, 老年人肠道菌群构成状况是影响其生物学寿命长度的关键因素, 在关注衰老过程中肠道菌群消极变化的同时, 长寿老年人肠道菌群分布特征同样是值得探究的重点。Wu 等^[26]对意大利 21~33 岁、68~88 岁、99~107 岁三个年龄段人群的肠道菌群进行研究, 发现相较于年轻人和未过百岁的老年人, 百岁老年人肠道菌群出现重新分布的情况, 即拟杆菌属 (*Bacteroides*)、双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、梭菌属 (*Clostridium*) 以及乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*) 等产 SCFAs 菌群占比增多, 并且百岁老人的 F/B 明显低于未超过百岁的老年人。说明长寿老年人通常伴随肠道菌群构成向有益方向改善的趋势, 这类人群的肠道内环境更加稳定。Wang 等^[27]调查了华东地区 3 个年龄组 (60~70 岁、90~99 岁和 100 以上) 共计 198 名老年人的粪便样本, 结果显示 90~99 岁和 100 岁以上年龄组的老年人的肠道菌群比 65~70 岁年龄组更具稳定性、多样性与丰富性。另有研究指出, 特定菌群数量上升可能与长寿有关, 例如 *Eubacterium limosum* (丁酸产生菌) 被认为是长寿标志细菌, 其数量在百岁老年人中升高了 10 倍以上^[28]。

综上, 衰老导致肠道菌群构成改变, 使产 SCFAs 菌群相对丰度降低, 进而引起机体 SCFAs 水平下降, 造成老年人群患衰老相关疾病的风险升高, 但是若促进肠道菌群结构优化, 尤其是产 SCFAs 菌群占比增多, 则有利于机体健康、延缓衰老, 并且部分菌群增长与长寿关系密切。

3 运动对肠道产SCFAs菌群/SCFAs水平的影响

既往对老年人群的研究显示^[29-38], 通过增加日常体力活动水平或进行运动干预, 可有效提高机体产 SCFAs 菌群的相对丰度, 并由此提高 SCFAs 水平。研究基本情况与研究结果如表 1、2 所示^[39]。

3.1 观察性研究证据

Langsetmo 等^[29]对 373 名 78~79 岁社区老年男性体力活动水平与肠道菌群的关系进行研究, 采用肩臂加速度计 SenseWear® Pro3 计算受试者体力活动, 结果观察到高步数人群的粪便样本中的梭菌属 (*Clostridium*)、毛螺菌属 (*Lachnospira*) 和普拉梭菌 (*Faecalibacterium prausnitzii*) 这些丁酸产生菌的相对丰度较高。另一项研究在体力活动水平评价方面更为精确, Zhong 等^[32]研究了 100 名老年人 24 h 的体力活动量, 包括久坐和站立的时间, 结果证明老年人站立时间与瘤胃球菌科 (*Ruminococcaceae*)、毛螺菌科 (*Lachnospiraceae*)、双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 等丁酸产生菌丰度呈正相关, 而久坐时间与产生丙酸或丁酸的瘤胃球菌科 (*Ruminococcaceae*) 呈负相关。这表明体力活动水平提高促进产 SCFAs 菌群数量增多。Zhu 等^[31]更进一步调查了 897 名 60 岁以上老年人的体力活动水平与肠道菌群情况, 结果显示, 与不运动的老年人相比, 经常从事运动的老年人肠道菌群在门水平上, 厚壁菌门 (*Firmicutes*) 和疣微菌门 (*Verrucomicrobia*) 相对丰度分别增加了 36.3% 和 6.1%; 在科水平上, 普雷沃菌科 (*Prevotellaceae*) 增加了 40.4%, 而疣微菌科 (*Verrucomicrobiaceae*) 甚至增加了 52.7%。

上述研究表明, 体力活动与肠道菌群组成相关, 高体力活动水平能促进产 SCFAs 菌群数量增多。

3.2 干预性研究证据

运动对老年个体肠道产 SCFAs 菌群的影响在干预性研究中也相应佐证。Taniguchi 等^[34]对 33 名老年男性采用有氧运动 (60%~75% VO_{2peak}) 干预方式, 进行为期 15 w 的随机交叉实验, 在干预后运动组老年人粪便样本中颤螺菌属 (*Oscillospira*) 水平比对照组明显升高。另一项研究对久坐老年女性采取了 8 w 有氧运动联合抗阻运动干预^[38], 同样发现运动后毛螺菌科 (*Lachnospiraceae*)、光冈菌属 (*Mitsuokella*) 等肠道菌群相对丰度增加。Morita 等^[35]对健康老年女性进行 12 w 的有氧运动或抗阻运动干预 (快走, 自重抗阻), 分析结果显示, 尽管两组受试者 6 min 步行实验的成绩均有所提升, 但是

表1 运动对老年人肠道菌群的影响研究概况

研究文献	研究对象	研究类型	研究方法	研究样本	检测方法
Langsetmo等 ^[29] , 2019	373名男性(78~98岁)	观察性研究	肩臂加速度计SenseWear® Pro3	粪便	16S rDNA (V4)
Fart等 ^[30] , 2020	70名社区老年人与28名积极参与体力活动的老年人(≥65岁)	观察性研究	Franding-Grimby体力活动量表(FGAS)	粪便	NGS
Zhu等 ^[31] , 2020	897名老年人(≥60岁)	观察性研究	美国肠道计划(American Gut Project, AGP)数据	粪便	16S rDNA (V4)
Zhong等 ^[32] , 2021	100名爱尔兰老年人(55~74岁), 男性比例56%	观察性研究	加速度计activiPAL3	粪便	16S rDNA (V3-V4)
孙红梅 ^[33] , 2012	45名社区老年人(≥60岁), 男性(n=22), 女性(n=23)	非随机对照实验	八段锦干预, 每周6 d, 每天40~50 min, 完成3遍整套八段锦, 持续6 m	粪便	菌落鉴定
Taniguchi等 ^[34] , 2018	33名日本老年男性(67~72岁)	随机交叉实验	有氧运动, 运动强度60%~75% VO ₂ peak, 每周3次, 持续15 w	粪便	16S rDNA (V3-V4)
Morita等 ^[35] , 2019	29名日本老年女性(66~75岁), 有氧运动组(n=17), 抗阻运动组(n=12)	非随机对照实验	有氧运动干预(快走)或抗阻运动(自重负荷)干预, 持续12 w	粪便	16S rDNA
都文渊等 ^[36] , 2020	老年人(60~80岁), 分为对照组(n=20)与干预组(n=20)	随机对照实验	八段锦干预, 每周5 d, 每天1 h, 包括热身运动与3遍整套八段锦, 持续6 m	粪便	16S rDNA
Erlandson等 ^[37] , 2021	15名白人老年人(50~75岁), 男性比例95%	非随机对照实验	有氧运动+抗阻运动干预 有氧运动强度: 30%~40% VO ₂ max (前2 w)递增到40%~50% VO ₂ max (12 w); 抗阻运动强度: 40%~50% 1 RM (前2 w)递增到60%~70% 1 RM (12 w), 13 w后继续进行60%~70% VO ₂ max与80% 1 RM运动; 每周3次, 持续24 w	粪便	16S rDNA (V3-V4)
Zhong等 ^[38] , 2021	12名久坐老年女性(60~75岁), 分为对照组(n=6)与干预组(n=6)	随机对照实验	有氧运动+抗阻运动干预 每次60 min, 每周2次, 持续8 w	粪便	16S rDNA (V4)

注: VO₂peak, 摄氧量峰值; VO₂max, 最大摄氧量; RM, 最大重复次数; 16S rDNA, 利用细菌16S rDNA序列测序的方法对细菌进行种属鉴定; NGS, 下一代测序技术。

表2 运动对老年人产SCFAs菌群影响研究结果

门	目	科	属	SCFAs种类
拟杆菌门(<i>Bacteroidetes</i>)	拟杆菌目(<i>Bacteroidetes</i>)	拟杆菌科(<i>Bacteroidaceae</i>)	拟杆菌属(<i>Bacteroides</i>)(↑ ^[35])	丙酸、丁酸 ^[40]
		普雷沃氏菌科(<i>Prevotellaceae</i>)(↑ ^[31])		乙酸、戊酸 ^[41]
		乳酸杆菌科(<i>Lactobacillaceae</i>)	乳酸杆菌属(<i>Lactobacillus</i>)(↑ ^[33,36])	乙酸 ^[42]
		韦荣球菌科(<i>Veillonellaceae</i>)	光冈菌属(<i>Mitsuokella</i>)(↑ ^[38])	丁酸 ^[43]
厚壁菌门(<i>Firmicutes</i>)	梭状芽孢杆菌目(<i>Clostridiales</i>)	梭状芽孢杆菌科(<i>Clostridiaceae</i>)	普拉梭菌(<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>)(↑ ^[29-30,36])	丁酸 ^[44]
		毛螺旋菌科(<i>Lachnospiraceae</i>)(↑ ^[32,38])	梭状芽孢杆菌属(<i>Clostridium</i>)(↑ ^[29])	丁酸 ^[45]
疣微菌门(<i>Verrucomicrobia</i>)	疣微菌目(<i>Verrucomicrobiales</i>)	颤螺旋菌科(<i>Oscillospiraceae</i>)	粪厌氧棒杆菌(<i>Anaerostipes caccae</i>)(↑ ^[37])	乙酸、丁酸 ^[46]
		瘤胃球菌科(<i>Ruminococcaceae</i>)	毛螺旋菌属(<i>Lachnospira</i>)(↑ ^[29])	丁酸 ^[47]
放线菌门(<i>Actinobacteria</i>)	双歧杆菌目(<i>Bifidobacteriales</i>)	双歧杆菌科(<i>Bifidobacteriaceae</i>)	罗氏菌属(<i>Roseburia</i>)(↑ ^[38])	丁酸 ^[48]
		疣微菌科(<i>Verrucomicrobiaceae</i>)(↑ ^[31])	颤螺旋菌属(<i>Oscillospira</i>)(↑ ^[34,37])	丁酸 ^[49]
注: ↑代表已有研究报告运动可提高老年人群肠道中该类菌群的丰度。				丁酸 ^[50]
				乙酸、丙酸 ^[51]
				乙酸 ^[52]

拟杆菌属 (*Bacteroides*) 的相对丰度仅在有氧运动组出现显著增加, 并且运动时间越长肠道菌群增长越明显。这意味着心肺功能增强与肠道菌群改善相关。此外, 该研究结果不仅表明了运动对产 SCFAs 菌群的促进作用, 也提示了不同运动方式对肠道菌群存在的潜在影响。

不止是快走或慢跑类的运动干预方式, 中国传统健身项目对老年人肠道菌群的影响也值得关注。都文渊等^[36]将40名老年人随机分为运动组与对照组, 运动组进行6个月的八段锦干预, 而对照组保持原有的生活方式, 干预结果表明, 相较于对照组, 运动组老年受试者粪便中普拉梭菌 (*F. prausnitzii*)、乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*) 显著增加。孙红梅^[33]也进行了类似研究, 结果显示八段锦干预使老年受试者肠道中双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 和乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*) 水平有所提升。另一项针对胃肠功能紊乱患者不同运动时长的太极拳干预研究显示, 参与太极拳运动的受试者肠道有益菌群丰度上升、有害菌丰度下降, 其中双歧杆菌的丰度增长尤为明显, 并且在长时间运动组增加得更为显著^[53]。由此可见中国传统运动对肠道菌群的有益作用, 且运动时长对肠道菌群的影响存在时间-剂量效应。

遗憾的是, 虽然上述众多人体实验已经证明运动干预促进产 SCFAs 菌群数量增加, 但是暂未有研究测定老年受试者粪便或血清中 SCFAs 的含量。尽管如此, 当前的动物实验已初步证明运动能促进 SCFAs 的生成。Matsumoto 等^[54]研究发现, 自主转轮运动显著提高大鼠盲肠丁酸水平。另一研究报告指出, 有氧或抗阻运动干预能改变2型糖尿病小鼠肠道菌群组成, 提高其血清或粪便中 SCFAs 的含量^[55]。这些研究在一定程度上证明了运动促进肠道菌群产生 SCFAs 的作用, 但是该推论在老年人群中是否同样适用有待商榷, 同时上述研究均欠缺产 SCFAs 菌群检测, 因此, 运动是否通过改变衰老机体肠道菌群组成从而影响 SCFAs 的释放, 有待于更多、更进一步的实验加以阐明。此外, 不同的运动方式、运动强度和运动持续时间均可能对 SCFAs 的生成量造成影响, 不同水平的 SCFAs 又可能引起不同的生物学效应, 因此关于运动剂量的讨论也是未来研究需要重点关注的方向。

4 运动促进SCFAs延缓衰老的机制

4.1 缓解炎症状态

衰老过程中机体长期处于炎症因子水平持续升

高的促炎反应状态,即为炎症衰老 (inflamm-aging)^[56]。促炎细胞因子增多与细胞衰老间相互作用形成恶性循环,加重炎症反应,导致动脉粥样硬化和阿尔茨海默病等多种衰老相关疾病发病率增加^[57-58]。肠道菌群异常是炎症衰老的发生机制之一^[59]。随年龄增长,肠道中普拉梭菌 (*F. prausnitzii*) 等产 SCFAs 菌群数量下降,革兰氏阴性菌这类含脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的肠道菌群富集,导致 SCFAs 释放减少、LPS 浓度增加^[60],这一方面使得机体抗炎能力下降^[61],另一方面 LPS 作用于 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 激活细胞核因子- κ B 信号通路 (nuclear factor kappa B, NF- κ B),刺激肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β) 等炎症因子生成^[62],加剧炎症衰老。

运动改善肠道菌群抑制炎症衰老的机制之一是促进 SCFAs 释放,即运动促进肠道菌群 SCFAs 产生,生成的 SCFAs 直接与细胞膜上的 GPR41 (FFAR3)/GPR43 (FFAR2) 受体结合,或经被动扩散进入细胞激活组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 阻断 NF- κ B 信号通路,进而抑制 LPS 诱导的炎症反应^[63-64]。运动促进 SCFAs 生成以发挥抗炎作用的理论已在多项研究中得到验证。Vijay 等^[65]对 78 名社区中老年人 (运动组 $n = 38$; 对照组 $n = 40$) 进行 6 w 的运动干预,结果显示,相比于对照组,运动组 SCFAs 丁酸盐产生增多,且 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平显著降低。Huang 等^[66]关于小鼠的研究也有类似结果,对载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) 基因敲除小鼠进行 12 w 有氧运动干预后,运动组小鼠粪便中 *Rikenellaceae* 和 *Dubosiella* 菌群产生的 SCFAs 含量明显上升,同时 TNF- α 和 IL-1 β 表达下降。更进一步的研究显示,高胆固醇膳食小鼠自主转轮运动后,粪便中乳酸杆菌属 (*Lactobacillus*) 和 *Eubacterium nodatum* 相对丰度升高的同时,结肠组织 GPR109A 和 GPR41 mRNA 表达显著增多、SCFAs (乙酸、丙酸异丁酸等) 含量增加,并且机体炎症相关标志物下调^[67]。乙酸盐补充能激活小鼠结肠 GPR43 表达,显著减少由 LPS 诱导的 TNF- α 分泌^[68]。在 LPS 预处理的中性粒细胞中,丙酸盐和丁酸盐处理可通过抑制 HDAC 下调 NF- κ B 表达,进而促进细胞凋亡^[69]。因此,在衰老机体中,运动促进 SCFAs 生成可经 GPR41/GPR43 和 HDAC 两条途径阻断 NF- κ B 信号通路,发挥抗炎、抑制炎症衰老的作用。

现阶段研究初步证实了炎症状态减轻是运动通过肠道菌群延缓衰老的一种潜在机制,运动、肠道

菌群与 SCFAs 之间的关系较为明晰。值得注意的是,机体炎症发生是多方面的,运动介导肠道菌群改善机体炎症的其他途径,如通过改变肠道菌群影响次级胆汁酸浓度、细胞因子调控网络等,这些抗炎机制仍需更系统的归纳与更多的实验研究予以阐明。

4.2 改善糖、脂代谢

随年龄增长,机体糖耐量降低、胰岛素抵抗和脂质异位沉积易导致发生糖尿病等代谢性疾病^[70]。衰老是造成胰岛素抵抗的重要原因^[71],在衰老进程中,肥胖、脂肪组织炎症和促炎细胞因子增多使骨骼肌、肝脏等组织对胰岛素的敏感性下降,造成血糖水平异常,而胰岛素抵抗的发生促使大量游离脂肪酸向肝细胞汇集,进一步加剧脂代谢紊乱^[72]。因而,改善机体糖、脂代谢,维持血糖稳定、减少脂肪堆积,可能起到延缓衰老、防治代谢性疾病的效果^[73-74]。

4.2.1 糖代谢

SCFAs 参与血糖调节、糖原合成等重要生理过程。SCFAs 与 GPR41 受体结合刺激内分泌细胞分泌肠道肽 YY (peptide YY, PYY),增强骨骼肌与脂肪组织对葡萄糖的摄取利用;此外,SCFAs 激活 GPR43,促进胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 释放,GLP-1 作用于胰岛 β 细胞的 GLP-1 受体进一步促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,从而维持血糖稳定^[75-76]。Psichas 等^[77]取野生型小鼠与 FFA2 基因敲除小鼠结肠进行肠道内分泌实验,研究结果显示丙酸盐能刺激野生型小鼠结肠 PYY 和 GLP-1 分泌,同时观察到血浆 PYY 和 GLP-1 水平升高,而上述现象在 FFA2 基因敲除小鼠中并未出现。Liu 等^[78]对帕金森病模型小鼠持续丁酸盐灌胃 3 w,结果也发现小鼠结肠 GLP-1 表达上调。除直接调节血糖外,最新研究证明 SCFAs 也参与瘦素的分泌过程。Belén Sanz-Martos 等^[79]指出,给小鼠外源性补充 SCFAs 可通过 GPR41/GPR43 促进瘦素分泌,进而促进肝糖原合成与骨骼肌葡萄糖摄取。另一方面,SCFAs 通过上调 AMP/ATP 比值激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK): 骨骼肌中激活的 AMPK 通路抑制糖原合成、促进葡萄糖转运与脂肪酸氧化^[80];而肝脏中激活的 AMPK 通路可下调葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 表达,进而抑制糖异生^[81]。Sakakibara 等^[82]给予糖尿病小鼠为期 8 w 的 0.3% 乙酸膳食喂养,结

果显示小鼠肝脏 AMPK 表达上升、糖异生相关基因表达降低, 血糖水平下降。

综上, SCFAs 可能通过抑制肝脏糖异生和促进血糖摄取利用两种途径调控糖代谢, 维持血糖稳定。需要注意的是, 当前研究仅说明了外源性给予 SCFAs 对糖代谢的调节作用, 由运动干预产生的 SCFAs 能否产生相同的效果仍然有待探讨。

4.2.2 脂代谢

SCFAs 不仅是脂代谢的底物, 也是参与调节脂代谢的关键调节因子。研究表明, 丁酸可增加棕色脂肪组织中的脂肪酸氧化同时促进白色脂肪棕色化, 并减小脂肪细胞体积、增加脂肪细胞数量^[83]。这是由于丁酸刺激了棕色脂肪组织与白色脂肪组织中赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1) 以及解偶联蛋白 1 (uncoupling protein-1, UCP-1) 的表达, 促进机体产热, 能量消耗增加^[84]。更进一步的研究发现, SCFAs 对脂代谢的调节可能与 AMPK 信号通路激活有关, AMPK 通过过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 上调 UCP-1 等产热蛋白表达, 促进脂肪组织产热^[85-86]。Kondo 等^[87] 对高脂饮食的小鼠予以 6 w 0.3% 或 1.5% 的乙酸补充, 结果显示乙酸通过 AMPK 信号通路上调解偶联蛋白 2 (uncoupling protein-2, UCP-2)、脂肪酸氧化酶以及乙酰辅酶 A 氧化酶 (acetyl-CoA oxidase, ACO)、肉毒碱棕榈酰转移酶-1 (carnitine palmitoyl transferase-1, CPT-1) 等产热蛋白表达, 抑制肝脏脂肪累积。另一方面, PGC-1 α 表达增加可调节下游过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) (如 PPAR α 和 PPAR γ) 促进脂肪氧化^[88], 这意味着 SCFAs 介导 AMPK/PGC-1 α 通路影响脂代谢促进脂肪消耗存在多种途径。然而现阶段相关研究较少, 一项小鼠实验证实, 补充丁酸可激活 AMPK/PPAR γ 信号通路, 上调脂肪氧化相关基因表达^[78]。除促进脂肪氧化外, SCFAs 介导的 AMPK 信号通路的脂解作用在脂代谢过程中同样不容忽视。既往研究发现, AMPK 磷酸化能促进脂肪脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 和激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 表达^[89-90], 加速机体脂肪分解。

由此可见, SCFAs 在促进脂肪氧化与脂肪分解方面均发挥重要作用, 这些研究为运动通过肠道菌群调控脂代谢提供了新思路, 但关于“运动-SCFAs-脂代谢”调控的具体分子机制研究仍然欠缺, 其中

多条信号通路有待更多实验研究加以验证。

4.3 影响细胞自噬

自噬 (autophagy) 是真核细胞的一种代谢机制, 由自噬相关基因 (autophagy associated gene, ATG) 驱动, 在进化上高度保守^[91]。目前关注的自噬类型主要有微自噬、分子伴侣介导的自噬和巨自噬 3 种, 其中巨自噬 (以下统称为自噬) 对细胞功能调节与衰老细胞器降解至关重要^[5]。细胞通过自噬对自身过量、受损成分或有害物质进行及时清除、降解, 是维持细胞代谢平衡的关键, 与衰老密不可分^[92]。动物实验表明, 随年龄增长, 自噬功能出现异常, 导致蛋白质稳态继发性衰减以及毒性累积^[93-94]。尽管衰老的过程不可避免, 但维持自噬清除能力可有效缓解衰老^[5]。因此, 改善细胞自噬是延缓衰老、增加健康寿命的关键机制。

SCFAs 对自噬的影响在近些年的研究中逐渐受到重视, 肠道菌群产生的丙酸、丁酸等代谢产物对衰老相关疾病的调节效果与分子机制已被诸多实验予以佐证。mTOR 通路是自噬调控衰老的重要途径, 既往研究证明 SCFAs 影响自噬与 mTOR 涉及的多条信号通路密切相关^[95-96]。Cai 等^[97] 用链脲霉素构建糖尿病肾病 (DN) 大鼠模型, 后进行 12 w 的丁酸盐注射, 结果发现, 与注射组相比, 未注射丁酸盐的大鼠肠道中产 SCFAs 的菌群数量显著减少, 且血清丁酸盐含量降低; 更重要的是, 该研究观察到补充丁酸盐的 DN 大鼠肾脏组织与糖尿病 (DM) 组相比 p-AMPK/AMPK 表达比值上升, 同时 p-mTOR/mTOR 比值下降, 并伴随肾小球体积扩大受限等肾组织形态改善。这说明肠道菌群生成的 SCFAs 能通过激活 AMPK/mTOR 通路改善大鼠细胞自噬, 延缓糖尿病肾病的病程。值得注意的是, 机体中可在上游调节 mTOR 通路的生物活性物质不止一种^[98], SCFAs 也可通过结合 FFAR2 受体介导下游磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/mTOR 途径调控细胞自噬。Tang 等^[99] 报道称, 补充丁酸盐后, db/db 小鼠的肌肉中 FFA2 表达增多, 且 PI3K/AKT/mTOR 通路被激活、细胞自噬被抑制, 糖尿病肾病引起的肌萎缩得到改善; 与此同时, 该研究发现, 阻断 FFAR2 受体后, 丁酸对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响消失。Qiao 等^[100] 用丁酸钠处理小鼠小肠内分泌细胞 STC-1, 结果同样检测到 PI3K/Akt/mTOR 通路被激活。虽然该研究验证了丁酸对 PI3K/Akt/mTOR 通路的调控作用, 但同时也观察到经丁酸钠

处理的细胞,其自噬小体标记物微管相关蛋白1轻链3B-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3B-II, LC3B-II)表达增加,自噬增强。这意味着SCFAs对细胞自噬的影响更多地体现为“调节作用”,而不是单纯对分子信号通路的促进或抑制。细胞自噬程度可能与组织状态、疾病类型有关,例如,对于慢性肾病患者而言,自噬会造成骨骼肌损失,加剧肌肉萎缩;而就阿尔茨海默病或帕金森病患者来说,通过自噬及时清除 β -淀粉样蛋白和 α -突触核蛋白能更好地延缓疾病病程^[101-102]。细胞自噬相关的信号通路十分复杂,可能受多种因素影响,而且上述研究均仅探究了SCFAs对不同疾病的作用,真正涉及延缓衰老的研究欠缺。因此,对衰老机体而言,自噬发生在肝脏、肾脏、骨骼肌等多种器官中,如何把控自噬的“平衡点”、维持自噬稳态从而使其作用结果最优化值得深思。总而言之,衰老过程中如何通过运动促进SCFAs释放并发挥其对自噬的调控作用,有待更多的研究予以细化和明确。

综上所述,SCFAs可缓解衰老引起的机体低度炎症状态、糖脂代谢紊乱以及细胞自噬失衡,因此运动促进SCFAs产生进而延缓衰老的机制可能是多方面共同作用的结果(图1)。

5 展望

当前研究已证实运动能使衰老机体肠道产SCFAs

菌群数量增加、SCFAs释放增多,而SCFAs作为重要的调节因子在衰老以及增龄相关疾病发生发展中起至关重要的作用。运动促进SCFAs产生从而延缓衰老的机制涉及缓解机体炎症、调控糖脂代谢和稳定细胞自噬等多个方面。然而,目前衰老、肠道菌群和运动相关的研究并不充分,“运动-SCFAs-延缓衰老”的证据链有待完善,尚不清楚具体运动强度、运动时长与运动频率对衰老机体肠道菌群或SCFAs的影响,以及真正应用过程中老年人群可能存在的运动风险。如何选择适宜的运动方式、运动强度与运动时间使机体在延缓衰老上获益最大化,值得未来进一步研究探讨。此外,机体衰老是整体、多方面的,受影响的分子信号通路众多,SCFAs在延缓衰老层面发挥的具体作用仍然需要更多研究加以论证。因此,深入研究运动与SCFAs之间相互作用的关系,对揭示运动延缓衰老、预防增龄相关疾病意义重大。

[参 考 文 献]

- [1] Stambler I. Recognizing degenerative aging as a treatable medical condition: methodology and policy. *Aging Dis*, 2017, 8: 583-9
- [2] 国家统计局. 人口总量平稳增长人口素质显著提升——新中国成立70周年经济社会发展成就系列报告之二十[EB/OL]. [2019-08-23]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201908/t20190822_1692898.html
- [3] Da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, et al. A synopsis on aging-theories, mechanisms and future prospects. *Ageing*

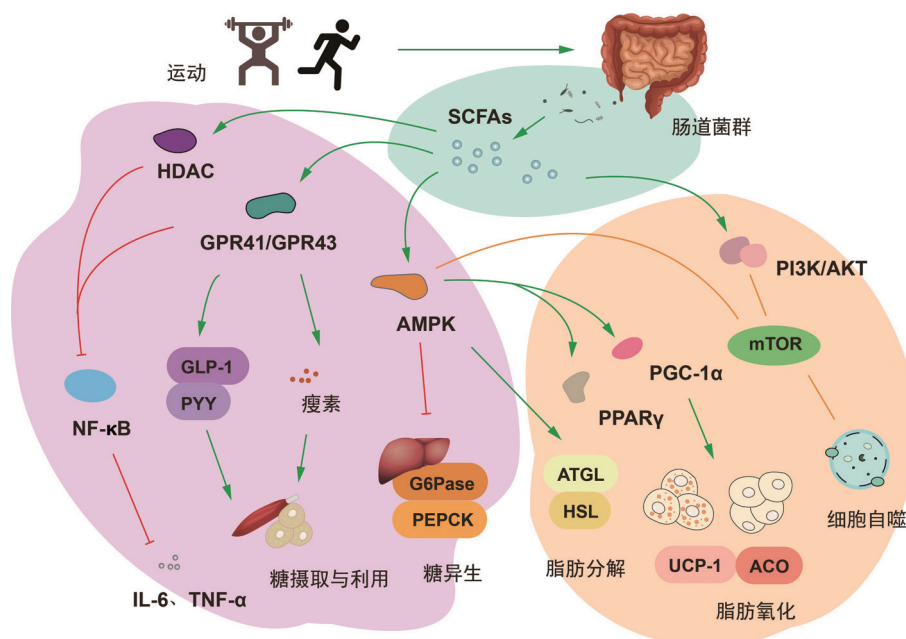


图1 运动促进SCFAs延缓衰老的可能机制

- Res Rev, 2016, 29: 90-112
- [4] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*, 2023, 186: 243-78
- [5] Wong SQ, Kumar AV, Mills J, et al. Autophagy in aging and longevity. *Hum Genet*, 2020, 139: 277-90
- [6] Kim S, Jazwinski SM. The gut microbiota and healthy aging: a mini-review. *Gerontology*, 2018, 64: 513-20
- [7] Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16: 461-78
- [8] Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, et al. International exercise recommendations in older adults (ICFSR): expert consensus guidelines. *J Nutr Health Aging*, 2021, 25: 824-53
- [9] Strasser B, Wolters M, Weyh C, et al. The effects of lifestyle and diet on gut microbiota composition, inflammation and muscle performance in our aging society. *Nutrients*, 2021, 13: 2045
- [10] Shi H, Ge X, Ma X, et al. A fiber-deprived diet causes cognitive impairment and hippocampal microglia-mediated synaptic loss through the gut microbiota and metabolites. *Microbiome*, 2021, 9: 223
- [11] Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol Rev*, 1990, 70: 567-90
- [12] Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*, 2003, 62: 67-72
- [13] Stumpff F. A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids. *Pflugers Arch*, 2018, 470: 571-98
- [14] Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*, 2013, 54: 2325-40
- [15] Mitchell RW, On NH, Del Bigio MR, et al. Fatty acid transport protein expression in human brain and potential role in fatty acid transport across human brain microvessel endothelial cells. *J Neurochem*, 2011, 117: 735-46
- [16] Li YJ, Chen X, Kwan TK, et al. Dietary fiber protects against diabetic nephropathy through short-chain fatty acid-mediated activation of G protein-coupled receptors GPR43 and GPR109A. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31: 1267-81
- [17] Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 23-48
- [18] He J, Zhang P, Shen L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6356
- [19] Xie F, Liu Z, Liu M, et al. Amino acids regulate glycolipid metabolism and alter intestinal microbial composition. *Curr Protein Pept Sci*, 2020, 21: 761-5
- [20] Biagi E, Rampelli S, Turroni S, et al. The gut microbiota of centenarians: signatures of longevity in the gut microbiota profile. *Mech Ageing Dev*, 2017, 165: 180-4
- [21] Claesson MJ, Cusack S, O'sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 Suppl 1: 4586-91
- [22] Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol*, 2016, 26: 1480-5
- [23] Kim M, Benayoun BA. The microbiome: an emerging key player in aging and longevity. *Transl Med Aging*, 2020, 4: 103-16
- [24] 余莉, 李红, 王思平. 基于高通量测序技术研究老年人肠道菌群结构变化. *胃肠病学*, 2019, 24: 517-23
- [25] 赵亚婷, 杨玲, 庞会婷, 等. 老年小鼠肠道短链脂肪酸含量和菌群特征关联性探究. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37: 1682-90
- [26] Wu L, Zeng T, Zinellu A, et al. A cross-sectional study of compositional and functional profiles of gut microbiota in Sardinian centenarians. *mSystems*, 2019, 4: e00325-19
- [27] Wang N, Li R, Lin H, et al. Enriched taxa were found among the gut microbiota of centenarians in East China. *PLoS One*, 2019, 14: e0222763
- [28] Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*, 2010, 5: e10667
- [29] Langsetmo L, Johnson A, Demmer RT, et al. The association between objectively measured physical activity and the gut microbiome among older community dwelling men. *J Nutr Health Aging*, 2019, 23: 538-46
- [30] Fart F, Rajan SK, Wall R, et al. Differences in gut microbiome composition between senior orienteering athletes and community-dwelling older adults. *Nutrients*, 2020, 12: 2610
- [31] Zhu Q, Jiang S, Du G. Effects of exercise frequency on the gut microbiota in elderly individuals. *Microbiologyopen*, 2020, 9: e1053
- [32] Zhong X, Powell C, Phillips CM, et al. The influence of different physical activity behaviours on the gut microbiota of older Irish adults. *J Nutr Health Aging*, 2021, 25: 854-61
- [33] 孙红梅. 健身气功·八段锦练习对老年人肠道菌群的影响. *中国运动医学杂志*, 2012, 31: 973-7
- [34] Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, et al. Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. *Physiol Rep*, 2018, 6: e13935
- [35] Morita E, Yokoyama H, Imai D, et al. Aerobic exercise training with brisk walking increases intestinal bacteroides in healthy elderly women. *Nutrients*, 2019, 11: 868
- [36] 都文渊, 苏书贞, 赵玉斌, 等. 八段锦改善老年人平衡能力和肠道菌群效果评价. *预防医学*, 2022, 32: 425-8
- [37] Erlandson KM, Liu J, Johnson R, et al. An exercise intervention alters stool microbiota and metabolites among older, sedentary adults. *Ther Adv Infect Dis*, 2021, 8: 20499361211027067
- [38] Zhong F, Wen X, Yang M, et al. Effect of an 8-week exercise training on gut microbiota in physically inactive older women. *Int J Sports Med*, 2021, 42: 610-23
- [39] Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, et al. Systematic review of gut microbiota and major depression.

- Front Psychiatry, 2019, 10: 34
- [40] Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*, 2020, 123: 1127-37
- [41] Maaloum M, Afouda P, Lo CI, et al. *Prevotella merdae* sp. nov., a new bacterial species isolated from human faeces. *FEMS Microbiol Lett*, 2022, 369: fnac066
- [42] Oude Elferink SJ, Krooneman J, Gottschal JC, et al. Anaerobic conversion of lactic acid to acetic acid and 1,2-propanediol by *Lactobacillus buchneri*. *Appl Environ Microbiol*, 2001, 67: 125-32
- [43] Tsukahara T, Koyama H, Okada M, et al. Stimulation of butyrate production by gluconic acid in batch culture of pig cecal digesta and identification of butyrate-producing bacteria. *J Nutr*, 2002, 132: 2229-34
- [44] Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31: 643-8
- [45] Colin T, Bories A, Lavigne C, et al. Effects of acetate and butyrate during glycerol fermentation by *Clostridium butyricum*. *Curr Microbiol*, 2001, 43: 238-43
- [46] Schwiertz A, Hold GL, Duncan SH, et al. *Anaerostipes caccae* gen. nov., sp. nov., a new saccharolytic, acetate-utilising, butyrate-producing bacterium from human faeces. *Syst Appl Microbiol*, 2002, 25: 46-51
- [47] Prochazkova P, Roubalova R, Dvorak J, et al. The intestinal microbiota and metabolites in patients with anorexia nervosa. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1-25
- [48] Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*, 2009, 294: 1-8
- [49] Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J*, 2016, 10: 742-50
- [50] Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, et al. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr*, 2019, 6: 47
- [51] Reichardt N, Duncan SH, Young P, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J*, 2014, 8: 1323-35
- [52] Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 2011, 469: 543-7
- [53] 郑贞, 罗杨, 鄢显明, 等. 不同训练时间太极拳运动康复方案对肠道菌群功能的影响. *中国病原生物学杂志*, 2020, 15: 1071-4
- [54] Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2008, 72: 572-6
- [55] 韦薇, 张秋, 黄燕凤, 等. 不同运动方式对2型糖尿病小鼠肠道菌群及短链脂肪酸的影响. *广西医科大学学报*, 2022, 39: 643-8
- [56] Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 908: 244-54
- [57] Liberale L, Badimon L, Montecucco F, et al. Inflammation, aging, and cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79: 837-47
- [58] Xia S, Zhang X, Zheng S, et al. An update on inflamm-aging: mechanisms, prevention, and treatment. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 8426874
- [59] Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, et al. The gut microbiota and inflammation: an overview. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17: 7618
- [60] Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19: 26-30
- [61] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 2013, 504: 446-50
- [62] Xiao T, Wu S, Yan C, et al. Butyrate upregulates the TLR4 expression and the phosphorylation of MAPKs and NF- κ B in colon cancer cell *in vitro*. *Oncol Lett*, 2018, 16: 4439-47
- [63] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 2013, 341: 569-73
- [64] Sepahi A, Liu Q, Friesen L, et al. Dietary fiber metabolites regulate innate lymphoid cell responses. *Mucosal Immunol*, 2021, 14: 317-30
- [65] Vijay A, Kouraki A, Gohir S, et al. The anti-inflammatory effect of bacterial short chain fatty acids is partially mediated by endocannabinoids. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1997559
- [66] Huang WC, Tung CL, Yang YSH, et al. Endurance exercise ameliorates western diet-induced atherosclerosis through modulation of microbiota and its metabolites. *Sci Rep*, 2022, 12: 3612
- [67] Li R, Liu R, Chen L, et al. Microbiota from exercise mice counteracts high-fat high-cholesterol diet-induced cognitive impairment in C57BL/6 mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 2766250
- [68] Masui R, Sasaki M, Funaki Y, et al. G protein-coupled receptor 43 moderates gut inflammation through cytokine regulation from mononuclear cells. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19: 2848-56
- [69] Aoyama M, Kotani J, Usami M. Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways. *Nutrition*, 2010, 26: 653-61
- [70] Bektas A, Schurman SH, Sen R, et al. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol*, 2018, 105: 10-8
- [71] Fink RI, Kolterman OG, Griffin J, et al. Mechanisms of insulin resistance in aging. *J Clin Invest*, 1983, 71: 1523-35
- [72] Biljes D, Hammerschmidt-Kamper C, Kadow S, et al. Impaired glucose and lipid metabolism in ageing aryl hydrocarbon receptor deficient mice. *EXCLI J*, 2015, 14: 1153-63
- [73] Cooney C, Daly E, McDonagh M, et al. Evaluation of measured resting metabolic rate for dietary prescription in

- ageing adults with overweight and adiposity-based chronic disease. *Nutrients*, 2021, 13: 1229
- [74] Le Couteur DG, Handelsman DJ, Stanaway F, et al. Sarcopenic obesity and amino acids: concord health and ageing in men project. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*, 2021, 76: 1000-04
- [75] Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*, 2018, 31: 35-51
- [76] Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 2012, 61: 364-71
- [77] Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39: 424-9
- [78] Liu J, Wang F, Liu S, et al. Sodium butyrate exerts protective effect against Parkinson's disease in mice via stimulation of glucagon like peptide-1. *J Neurol Sci*, 2017, 381: 176-81
- [79] Belén Sanz-Martos A, Fernández-Felipe J, Merino B, et al. Butyric acid precursor tributyrin modulates hippocampal synaptic plasticity and prevents spatial memory deficits: role of PPAR γ and AMPK. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25: 498-511
- [80] Neumann D, Viollet B. AMP-activated protein kinase signalling. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 766
- [81] Kumar J, Rani K, Datt C. Molecular link between dietary fibre, gut microbiota and health. *Mol Biol Rep*, 2020, 47: 6229-37
- [82] Sakakibara S, Yamauchi T, Oshima Y, et al. Acetic acid activates hepatic AMPK and reduces hyperglycemia in diabetic KK-A(y) mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 344: 597-604
- [83] Li B, Li L, Li M, et al. Microbiota depletion impairs thermogenesis of brown adipose tissue and browning of white adipose tissue. *Cell Rep*, 2019, 26: 2720-37
- [84] Wang D, Liu CD, Li HF, et al. LSD1 mediates microbial metabolite butyrate-induced thermogenesis in brown and white adipose tissue. *Metabolism*, 2020, 102: 154011
- [85] Chen S, Liu X, Peng C, et al. The phytochemical hyperforin triggers thermogenesis in adipose tissue via a Dlat-AMPK signaling axis to curb obesity. *Cell Metab*, 2021, 33: 565-80
- [86] Pheiffer C, Jacobs C, Patel O, et al. Expression of UCP2 in wistar rats varies according to age and the severity of obesity. *J Physiol Biochem*, 2016, 72: 25-32
- [87] Kondo T, Kishi M, Fushimi T, et al. Acetic acid upregulates the expression of genes for fatty acid oxidation enzymes in liver to suppress body fat accumulation. *J Agric Food Chem*, 2009, 57: 5982-6
- [88] Chyau CC, Wang HF, Zhang WJ, et al. Antrodan alleviates high-fat and high-fructose diet-induced fatty liver disease in C57BL/6 mice model via AMPK/Sirt1/SREBP-1c/PPAR γ pathway. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 360
- [89] Su K, Yi B, Yao BQ, et al. Liraglutide attenuates renal tubular ectopic lipid deposition in rats with diabetic nephropathy by inhibiting lipid synthesis and promoting lipolysis. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104778
- [90] Tang T, Song J, Li J, et al. A synbiotic consisting of *Lactobacillus plantarum* S58 and hull-less barley β -glucan ameliorates lipid accumulation in mice fed with a high-fat diet by activating AMPK signaling and modulating the gut microbiota. *Carbohydr Polym*, 2020, 243: 116398
- [91] Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2010, 90: 1383-435
- [92] Filfan M, Sandu RE, Zăvăleanu AD, et al. Autophagy in aging and disease. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58: 27-31
- [93] Chang JT, Kumsta C, Hellman AB, et al. Spatiotemporal regulation of autophagy during *Caenorhabditis elegans* aging. *Elife*, 2017, 6: e18459
- [94] Schmidt MF, Gan ZY, Komander D, et al. Ubiquitin signalling in neurodegeneration: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 570-90
- [95] Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Mol Biosyst*, 2015, 11: 1946-54
- [96] Zhao Y, Hu X, Liu Y, et al. ROS signaling under metabolic stress: cross-talk between AMPK and AKT pathway. *Mol Cancer*, 2017, 16: 79
- [97] Cai K, Ma Y, Cai F, et al. Changes of gut microbiota in diabetic nephropathy and its effect on the progression of kidney injury. *Endocrine*, 2022, 76: 294-303
- [98] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 2012, 149: 274-93
- [99] Tang G, Du Y, Guan H, et al. Butyrate ameliorates skeletal muscle atrophy in diabetic nephropathy by enhancing gut barrier function and FFA2-mediated PI3K/Akt/mTOR signals. *Br J Pharmacol*, 2022, 179: 159-78
- [100] Qiao CM, Sun MF, Jia XB, et al. Sodium butyrate causes α -synuclein degradation by an Atg5-dependent and PI3K/Akt/mTOR-related autophagy pathway. *Exp Cell Res*, 2020, 387: 111772
- [101] Ábrigo J, Elorza AA, Riedel CA, et al. Role of oxidative stress as key regulator of muscle wasting during cachexia. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2063179
- [102] Liu Z, Li H, Pan S. Discovery and validation of key biomarkers based on immune infiltrates in Alzheimer's disease. *Front Genet*, 2021, 12: 658323