

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.02.003

❖ 基础研究 ❖

短链脂肪酸盐对小鼠腹腔巨噬细胞的抗炎功能研究

刘鹏¹, 姚梦², 李志恒¹, 潘万龙¹

(1. 川北医学院基础医学与法医学院; 2. 南充市中心医院检验科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探讨短链脂肪酸盐中丙酸钠与丁酸钠对小鼠腹腔巨噬细胞代谢活性、一氧化氮(NO)、炎性细胞因子[白细胞介素1(IL-1)、IL-6及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]分泌及吞噬杀菌功能的影响。**方法:** 采用CCK-8检测SCFAs处理后巨噬细胞代谢活性; Griess试剂与ELISA法分别检测SCFAs干预经LPS刺激的巨噬细胞上清液中NO与炎性细胞因子; 巨噬细胞吞噬适宜浓度鼠伤寒沙门菌后, 经SCFAs干预, 平板稀释计数法检测吞噬0、5、10 h细菌存活数, 同时检测各组10 h上清液中NO含量。**结果:** 丙酸钠与丁酸钠均能降低巨噬细胞代谢活性, 降低LPS刺激后NO、IL-6及TNF- α 水平, 使巨噬细胞吞噬鼠伤寒沙门菌5 h与10 h后的胞内细菌数量增加。**结论:** 丙酸钠与丁酸钠能降低由LPS诱导的小鼠腹腔巨噬细胞炎症反应, 增加鼠伤寒沙门菌在巨噬细胞内的存活机率。

【关键词】 短链脂肪酸盐; 鼠伤寒沙门菌; 腹腔巨噬细胞; 抗炎作用

【中图分类号】 R392.12 **【文献标志码】** A

Anti-inflammatory effect of short-chain fatty acid salt on the mouse peritoneal macrophages

LIU Peng¹, YAO Meng², LI Zhi-heng¹, PAN Wan-long¹

(1. College of Basic Medicine and Forensic Medicine, North Sichuan Medical College; 2. Department of Clinical Laboratory, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To study the effects of sodium propionate and sodium butyrate in short-chain fatty acid salts on metabolic activity, nitric oxide (NO), inflammatory cytokines [interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor α (TNF)- α] and phagocytic bactericidal function of mouse peritoneal macrophages. **Methods:** CCK-8 was used to detect the metabolic activity of macrophages after SCFAs treatment. Griess reagent and ELISA were used to detect NO and inflammatory cytokines in the supernatant of macrophages stimulated by SCFAs. After phagocytosis of suitable concentration of *Salmonella typhimurium*, the amount of NO in the superserum was detected by SCFAs at 10 h time points, and the survival number of bacteria at 0, 5, and 10 h phagocytosis time points was detected by plate dilution counting methods. **Results:** Both sodium propionate and sodium butyrate could decrease the metabolic activity of macrophages and the levels of NO and inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α after LPS stimulation. The number of intracellular bacteria increased after macrophages phagocytosis of *Salmonella typhimurium* at 5 and 10 h. **Conclusion:** Sodium propionate and sodium butyrate can reduce the inflammatory response of peritoneal macrophages induced by LPS and increase the survival rate of *Salmonella typhimurium* in macrophages.

【Key words】 Short-chain fatty acid salt; *Salmonella typhimurium*; Peritoneal macrophage; Anti-inflammatory effect

短链脂肪酸盐(short-chain fatty acid salt, SCFAs)为主要由结肠内有益菌群酵解糖类形成挥发性酸的盐形态, 包括乙酸钠、丙酸钠(natrium propionicum, NaP)和丁酸钠(natrium butyrate, NaB)等。短链脂肪酸盐具有维持肠道营养与稳态、调节糖脂代谢与宿主免疫反应等多重生理功能^[1]。SCFAs通过激活G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPR)和抑制组蛋白脱乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC), 保护肠道免受致病菌的感染和炎症的

侵袭^[2]。丁酸盐可通过降低NADPH氧化酶相关的氧化应激而减轻动脉粥样硬化的发展^[3]。此外, SCFAs在脓毒血症、溃疡性结肠炎与纤维肌痛等疾病中通过抑制NF- κ B的活化, 减少炎症介质的释放而减轻炎症反应^[4-6]。因此, SCFAs可作为一种抗炎剂在多种炎症性疾病中发挥抗炎作用。

在沙门菌的感染免疫中, 巨噬细胞(macrophage, M Φ)是发挥抗沙门菌感染的主要因素。鼠伤寒沙门菌(*salmonella typhimurium*, STM)作为胞内寄

基金项目: 四川省南充市市校合作项目(19SXHZ0134); 川北医学院校级项目(CBY22-QNA52)

作者简介: 刘鹏(1990-), 男, 硕士, 讲师。E-mail: 437701328@qq.com

通讯作者: 潘万龙, 博士, 教授。E-mail: 464945913@qq.com

生菌被 M Φ 吞噬后可分泌多种分子抵抗 M Φ 的杀伤作用,而 M Φ 作为 STM 的主要宿主细胞,活化后产生的炎性细胞因子(IL-6、TNF- α)在清除细菌方面发挥重要作用,M Φ 活性降低也可能使 STM 杀灭不彻底而造成慢性菌血症或肠热症复发。因此其活化与吞噬杀菌功能的强弱将直接影响到疾病的发生与发展。目前已有研究^[7]表明,SCFAs 可在一定程度上诱导 M Φ 凋亡,减轻来源于肺泡巨噬细胞系 NR8383 的炎症反应。但关于 SCFAs 能否通过降低 M Φ 的活性,减轻炎症介质释放,从而影响其吞噬与杀菌功能的研究较少。本研究拟用 NaP 与 NaB 干预经 LPS 刺激的小鼠腹腔巨噬细胞,通过 Griess 法与荧光探针检测细胞内外 NO 的含量,ELISA 法检测炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6 与 TNF- α ,评价 NaP 与 NaB 对 M Φ 的抗炎作用;使用 NaP 与 NaB 干预巨噬细胞杀灭 STM 的过程,分别在不同时间点检测细菌存活数,评价 SCFAs 对杀菌功能的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

清洁级昆明小鼠(6~8 周龄,体重 20~22 g)由川北医学动物中心培育。NaP、NaB 与细胞因子检测试剂盒购至上海生工生物,CCK-8、LPS、NO 荧光探针购至碧云天公司,Griess 试剂购至上海酶联生物,STM 购至北京万佳首化,RPMI 1640、胎牛血清与双抗购至美国 Gibco 公司。

1.2 方法

1.2.1 小鼠腹腔巨噬细胞的制备 使用含 10% 牛肉浸膏的肉汤 1.5 mL 腹腔注射昆明小鼠,3~4 d 后脱颈处死小鼠,腹腔注射 4 mL PBS。轻柔腹部后,用灭菌的吸管吸取腹腔液体,2 000 r/min 离心 10 min。PBS 洗涤后用含 10% FBS 与双抗的 PRMI1640 培养基重悬细胞,计数并调整细胞浓度为 1×10^7 /L,以 0.5 mL 量接种于 24 孔板。37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养 1 h 后用预温的培养液轻柔洗涤两次,继续培养 6 h 后,200 \times 镜下观察细胞形态。计数 100 个细胞,计算巨噬细胞所占百分比。

1.2.2 SCFAs 对巨噬细胞代谢活性的影响 设置空白组、NaB 组(0.02%、0.04%)、NaP 组(0.04%、0.08%)、LPS 组(50 μ g/mL)、NaB + LPS 组与 NaP + LPS 组(浓度同上)。按照分组,制备含上述试剂的 PRMI1640 培养液并重悬 M Φ 。每组 100 μ L 量接种 3 复孔(细胞约 10^4 个/孔),培养 12 h 后加入 10 μ L CCK-8 继续培养 1 h。酶标仪检测 OD 462 nm 值,减去空白孔的吸光度值后,计算实验组细胞的相对代谢活性。

1.2.3 SCFAs 对 LPS 刺激的巨噬细胞产 NO 的影响 设置对照组(LPS 50 μ g/mL)、NaB 组(0.02% NaB + LPS、0.04% NaB + LPS)、NaP 组(0.04% NaP + LPS、0.08% NaP + LPS)。使用含上述浓度 SCFAs 与 LPS 的 PRMI1640 重悬 M Φ ,每孔 0.5 mL 量加入 24 孔板中,每组各 3 个复孔。37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养 12 h 后分离上清备用。向每孔加入 1:1 000 稀释后的 NO 荧光探针 100 μ L,37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 处理 20 min 后,荧光显微镜下参照 FITC 的参数设置进行观察。取保存的各组上清液 100 μ L,分别加入 50 μ L Griess 试剂 A 与试剂 B,静止 15 min 后检测 OD 550 nm 值。按照试剂盒提供的公式计算各组的 NO 量。

1.2.4 SCFAs 对 LPS 刺激巨噬细胞产细胞因子的影响 将 1.2.3 收集的上清液分别进行 4 倍、20 倍稀释后,分别经加样或标准品孵育 90 min,生物素标记 TNF- α 、IL-1 β 与 IL-6 抗体孵育 60 min,HRP-链霉素孵育 30 min,显色剂 15 min 后终止反应,酶标仪测定 450 nm 吸光度值并通过标准曲线计算每孔细胞因子浓度。

1.2.5 SCFAs 对巨噬细胞杀伤 STM 的影响 设置对照、0.02% NaB、0.04% NaB、0.04% NaP 与 0.08% NaP 共 5 个组。将 M Φ 按照 1:10 吞噬比加入到用 PRMI1640 制备的 STM 菌液中。混匀后以 100 μ L 量接种 96 孔板,培养 40 min 后,用预热的 PBS 洗涤 3 次。加入含相应浓度 NaP 与 NaB 的 PRMI1640 后继续培养,并分别在 0、5、10 h 弃上清,每孔加入 200 μ L 灭菌水,37 $^{\circ}$ C 处理 30 min 后吹打混匀,经 10 倍稀释后平板接种计数。另重复上述操作,收集培养 10 h 后的细胞与上清。细胞经瑞士染色后观察胞浆内是否有完整结构的细菌,上清液使用 Griess 试剂检测各组 NO 量。

1.3 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理与分析;Image J 进行细胞图像分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠腹腔巨噬细胞的分离

经 1.5 mL 肉汤诱导小鼠腹腔无菌性炎症后,每只分离获得腹腔细胞约 $3 \sim 7 \times 10^6$ 个。经培养后 M Φ 呈现典型形态:长梭形,有明显伪足,部分 M Φ 为大圆细胞形态;计数 100 个细胞后计算巨噬细胞百分比 $> 80\%$,所得巨噬细胞纯度较高。见图 1。

2.2 SCFAs 对巨噬细胞形态与代谢活性的影响

光镜下观察空白组典型的巨噬细胞形态较收

扰,伪足长度较实验组短,NaB、NaP 干预后的 MΦ 有较长的伪足,经 Image J 图像分析空白组典型细胞长度约为 NaB 与 NaP 组的 3/4。见图 1。CCK-8 法检测细胞相对活性,与空白组相比,不同浓度的 SC-

FAs 干预巨噬细胞后,其相对代谢活性均降低 ($P < 0.05$)。经 LPS 刺激后各组细胞代谢活性均增高。 ($P < 0.05$)。

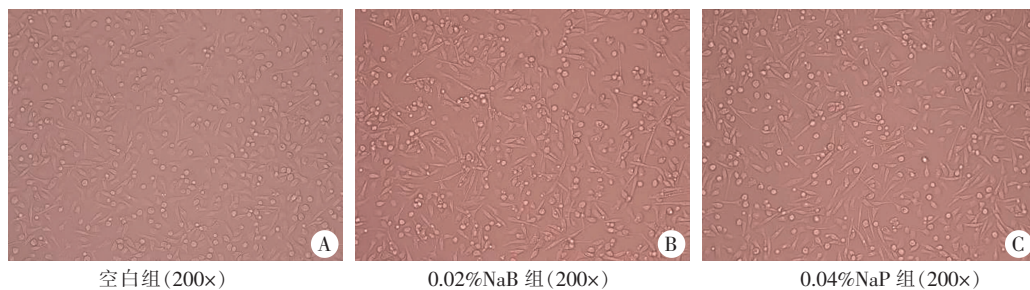


图 1 NaB 与 NaP 处理后的 MΦ 镜下形态差异

表 1 SCFAs 干预经 LPS 刺激与未受 LPS 刺激的 MΦ 12 h 后细胞相对活性 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	刺激前	刺激后
空白组	100	100
0.02% NaB 组	61.41 ± 0.03 *	85.15 ± 0.023 * #
0.04% NaB 组	64.2 ± 0.049 *	85.53 ± 0.04 * #
0.04% NaP 组	85.15 ± 0.04 *	98.63 ± 0.05 #
0.08% NaP 组	89.81 ± 0.07 *	98.11 ± 0.04 #

* $P < 0.05$,与空白组相比; # $P < 0.05$,与同组刺激前比较。

2.3 SCFAs 对 LPS 刺激巨噬细胞产 NO 的影响

NaB/NaP 与 LPS 共刺激 12 h 后的 MΦ 经 DAF-FM DA 荧光探针染色后,可见各处理组细胞内的荧光信号较 LPS 对照组有一定程度的降低;经 Griess 试剂检测发现 LPS 对照组、0.02% NaB 组、0.04% NaB 组、0.04% NaP 组与 0.08% NaP 组上清液中 NO 量分别为: 39.33 ± 0.93 μmol/L、36.17 ± 0.18 μmol/L、28.28 ± 0.14 μmol/L、31.85 ± 0.15 μmol/L、17.59 ± 0.19 μmol/L。各组与 LPS 组比较 NO 均降低 ($P < 0.05$)。见图 2。

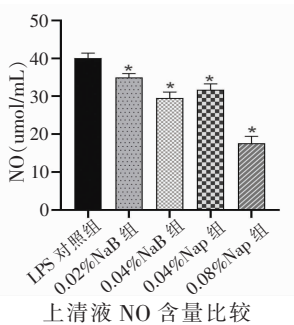
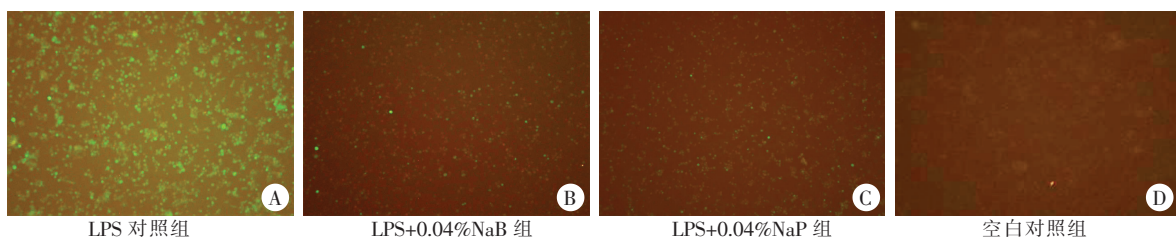


图 2 SCFAs 干预经 LPS 刺激的 MΦ 产 NO 量比较

A-D. 细胞经 NO 荧光探针染色后镜下结果 (200x); E. 上清液 NO 含量比较。* $P < 0.05$,与对照组相比。

2.4 SCFAs 对 LPS 刺激巨噬细胞产炎症细胞因子 TNF-α、IL-6 与 IL-1β 的影响

采用 ELISA 法检测不同浓度 NaB、NaP 与 LPS 共处理的 MΦ 上清中的 TNF-α、IL-6 与 IL-1β,结果

发现,LPS 对照组的 MΦ 产 TNF-α、IL-6 明显增高,不同浓度 NaP、NaB 组的 TNF-α、IL-6 水平较 LPS 对照组均降低 ($P < 0.05$)。各实验组 IL-1β 的水平与 LPS 对照组无统计学差异 ($P > 0.05$)。见图 3。

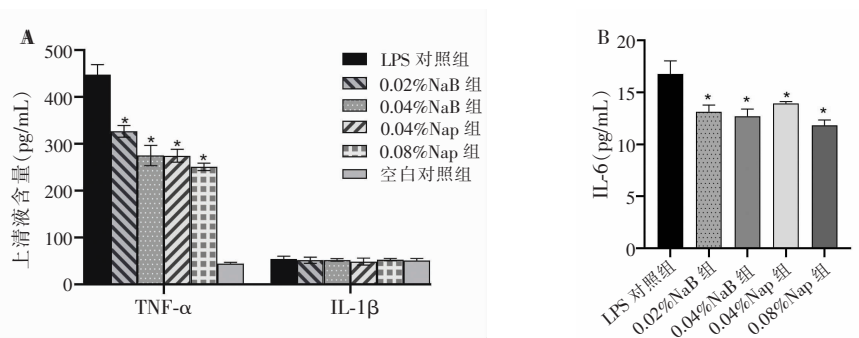


图3 SCFAs 干预 LPS 刺激 MΦ 后上清中 TNF-α、IL-6 与 IL-1β 含量比较。

* $P < 0.05$, 与 LPS 对照组相比较。

2.5 SCFAs 对巨噬细胞杀伤 STM 的影响

MΦ 吞噬 STM 后加入相应浓度 SCFAs 干预 0、5 与 10 h, 经瑞士染色观察 MΦ 吞噬 STM 10 h 后的胞浆内仍有完整结构的细菌。平板计数法检测各组 MΦ 内细菌存活数, 发现 0 h 各组细菌数无统计学差异, ($P > 0.05$) 5 h 与 10 h 后各组细菌数量均较

0 h 降低。与 LPS 对照组相比, 5 h 时不同浓度 SCFAs 处理后的 MΦ 内活菌数均增高 ($P < 0.01$)。10 h 时 0.04% NaB 与 0.08% NaP 组 MΦ 内活菌数均增高 ($P < 0.05$)。各干预组 MΦ 吞噬 STM 10 h 上清液中 NO 量较 LPS 对照组均降低 ($P < 0.05$)。且 SCFAs 浓度越高, NO 量减少的越明显。见图 4。

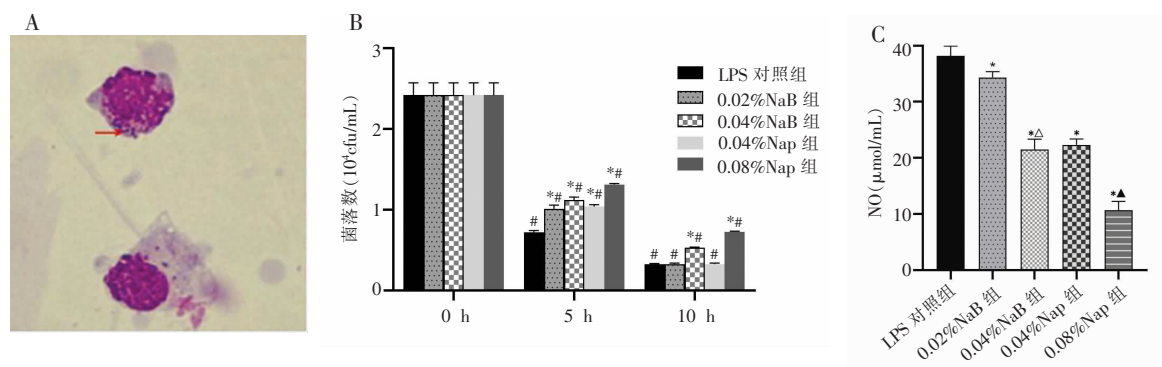


图4 SCFAs 对 MΦ 杀伤 STM 的影响

A. MΦ 吞噬 STM 10h 后胞浆内存活的细菌, 瑞士染色为蓝色短杆状异物颗粒; B. MΦ 吞噬 STM 不同时间点细菌存活数量; C. MΦ 吞噬 STM 10 h 上清 NO 含量比较。* $P < 0.05$, 与 LPS 对照组比较; # $P < 0.05$, 与同组干预 0 h 比较; $\Delta P < 0.05$, 与 0.02% NaB 组比较; $\blacktriangle P < 0.05$, 与 0.04% NaP 组比较。

3 讨论

绝大多数短链脂肪酸被吸收后是以离子形式存在^[8]。SCFAs 被肠道吸收后除可直接做为能量物质给肠道上皮细胞提供能量外, 还可经门静脉系统被转移至肝脏参与机体的能量代谢^[9-10], 如乙酸可做为胆固醇、脂肪酸的合成底物, 丙酸盐参与糖异生。进入血液循环系统的 SCFAs 还能发挥更广泛的作用, 例如可通过促进免疫细胞的分化与成熟而增强机体免疫能力; 通过肠-脑轴进入中枢神经系统的 SCFAs 可影响神经心理性疾病的发生与发展^[11]。因此, SCFAs 对宿主代谢和免疫系统等多种有益作用^[12]。

最近研究^[13-15]发现, NaP 与 NaB 可通过与细胞膜上 GPR 结合后, 负向调节 HDAC 的水平, 从而对炎症信号通路如 NF- κ B、MAPK 等信号通路产生负向调节, 其表现出的抗炎作用预示其在临床治疗

与疾病预防方面的潜力。STM 做为一种人畜共患病的病原体, 经肠道 M 细胞提呈给 MΦ 后可分泌多种分子抵抗 MΦ 的杀伤作用, 本研究中, 在巨噬细胞吞噬 STM 10h 后仍有一定数量的细菌存活。MΦ 作为 STM 的主要宿主细胞, 其活化与吞噬杀菌功能的强弱将直接影响到疾病的发生与发展^[16]。研究^[17]发现, 短链脂肪酸可促进 CD4⁺ T 细胞和 ILCs 产生 IL-22, 从而使肠道抗感染与炎症的能力增强。STM 既可产生肠毒素引起食物中毒, 也可因内毒素入血引起免疫低下者严重的败血症。内毒素又称 LPS, 是 G-细菌细胞壁外膜的特殊结构。大量内毒素入血可引起包括 MΦ 在内的大量炎症细胞活化与炎性细胞因子的产生, 因此减少由内毒素引起的 MΦ 等炎性细胞的活化、调节促炎性细胞因子的分泌是对抗 G-细菌感染的措施之一^[18]。

本研究采用传统的小鼠腹腔巨噬细胞分离方法, 所获得的原代巨噬细胞经培养后可见形态多样, 具有明显伪足的典型细胞形态, 且纯度较高。相较

于常用的炎症模型 RAM264.7 肿瘤细胞^[19],生物学形状与原体内细胞相似,可保证实验体内外的一致性。分别使用 NaP 与 NaB 单独干预巨噬细胞 12 h 后,细胞相对代谢活性降低,且 NaB 表现出更明显的抑制细胞代谢活性的能力。这与刘婷婷等^[20]研究一致。但在 LPS 刺激下,NaB 与 NaP 未表现出明显地抑制巨噬细胞代谢活性的能力,表明两者减轻由 LPS 诱导巨噬细胞的炎症反应并非是由其抑制巨噬细胞代谢活性而引起。LPS 作为强有力的免疫刺激物,能诱导巨噬细胞向 M1 型极化,促进细胞表面特征性分子、NO 与炎症细胞因子的表达^[21]。M1 型巨噬细胞在感染性疾病的早期发挥重要作用,在早期炎症部位富集,并被 LPS, TNF- α 与 IFN- γ 等促炎因子激活,随后通过分泌多种炎症因子的方式促进炎症的发生发展^[22]。在本实验中将 NaP、NaB 与 LPS 共同处理巨噬细胞后,上清液的 NO、IL-6 与 TNF- α 的表达量均较 LPS 组降低 ($P < 0.05$),表明 SCFAs 可在一定程度上减少炎症介质的释放,减弱巨噬细胞向 M1 型极化而起到抗炎作用。

Kurtz 等^[23]报道,巨噬细胞分泌炎症因子如 TNF- α 、IL-6 的能力减弱,导致体内小鼠攻毒 STM 后,其肝、脾和肠系膜淋巴结等免疫组织中的细菌载量有明显的增加,与本研究中的体外实验结果一致。SCFA 对免疫系统可通过促进 B 细胞发育、Treg 的分化与扩增、促进 IL-22 的产生等方式调节粘膜免疫,从而提高肠道的免疫屏障功能的作用^[2],说明在体内感染 STM 后,短链脂肪酸盐调节免疫功能的机制更加复杂。

综上,丙酸钠与丁酸钠能降低由 LPS 诱导的小鼠腹腔巨噬细胞炎症反应,增加鼠伤寒沙门菌在巨噬细胞内的存活机率,机制有待进一步探讨。

参考文献

[1] Mariño E, Richards JL, McLeod KH, *et al.* Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes[J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(5): 552 - 562.

[2] Schulthess J, Pandey S, Capitani M, *et al.* The short chain fatty acid butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages[J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 432 - 445. e7.

[3] Aguilar EC, Dos Santos LC, Leonel AJ, *et al.* Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase down-regulation in endothelial cells[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 34: 99 - 105.

[4] Okumura T, Nozu T, Ishioh M, *et al.* Centrally administered butyrate improves gut barrier function, visceral sensation and septic lethality in rats[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2021, 146(4): 183 - 191.

[5] Simeoli R, Raso GM, Pirozzi C, *et al.* An orally administered butyrate-releasing derivative reduces neutrophil recruitment and inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2017, 174: 1484 - 1496.

[6] Abd Elmaaboud MA, Awad MM, El-Shaer RAA, *et al.* The immunomodulatory effects of ethosuximide and sodium butyrate on experimentally induced fibromyalgia: the interaction between IL-4, synaptophysin, and TGF- β 1/NF- κ B signaling[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 118: 110061.

[7] 康宇婷, 赵志军, 安童童, 等. 短链脂肪酸对 NR8383 肺泡巨噬细胞炎症反应的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(6): 691 - 696.

[8] Bishehsari F, Engen PA, Preite NZ, *et al.* Dietary fiber treatment corrects the composition of gut microbiota, promotes SCFA production, and suppresses colon carcinogenesis[J]. *Genes*, 2018, 9(2): 102.

[9] Zhang S, Dogan B, Guo C, *et al.* Short chain fatty acids modulate the growth and virulence of pathosymbiont *Escherichia coli* and host response[J]. *Antibiotics*, 2020, 9(8): 462.

[10] Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(3): 189 - 200.

[11] Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, *et al.* Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2021, 16(1): 6.

[12] Deleu S, Machiels K, Raes J, *et al.* Short chain fatty acids and its producing organisms: an overlooked therapy for IBD? [J]. *eBioMedicine*, 2021, 66: 103293.

[13] 白洪波, 杨萍, 张汉斌, 等. 短链脂肪酸丁酸抑制动脉粥样硬化形成及其分子机制[J]. *生理学报*, 2021, 73(1): 42 - 50.

[14] Laffin M, Fedorak R, Zalasky A, *et al.* A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 12294.

[15] 刘华缓, 曹誉, 肖志鹏, 等. 丁酸钠对 AOM/DSS 炎症相关性结肠癌小鼠模型及其肠道菌群的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(18): 1368 - 1377.

[16] Belchamber KBR, Donnelly LE. Macrophage dysfunction in respiratory disease [J]. *Results and Problems in Cell Differentiation*, 2017, 62: 299 - 313.

[17] Yang W, Yu T, Huang X, *et al.* Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 4457.

[18] Wang F, Liu J, Weng T, *et al.* The inflammation induced by lipopolysaccharide can be mitigated by short-chain fatty acid, butyrate, through upregulation of IL-10 in septic shock [J]. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2017, 85(4): 258 - 263.

[19] Langston PK, Nambu A, Jung J, *et al.* Glycerol phosphate shuttle enzyme GPD2 regulates macrophage inflammatory responses[J]. *Nature Immunology*, 2019, 20(9): 1186 - 1195.

[20] 刘婷婷, 马丽娜, 李风云, 等. 短链脂肪酸作用下伤寒沙门菌诱导的巨噬细胞凋亡[J]. *中国病原生物学杂志*, 2009, 4(7): 489 - 492, 514.

[21] 刘佳宁, 王鑫雅, 孙玥. 巨噬细胞极化对炎症性疾病影响的研究进展[J]. *生物化工*, 2020, 6(1): 112 - 115.

[22] Yang S, Yuan HQ, Hao YM, *et al.* Macrophage polarization in atherosclerosis[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2020, 501: 142 - 146.

[23] Kurtz JR, Goggins JA, McLachlan JB. Salmonella infection: Interplay between the bacteria and host immune system[J]. *Immunology Letters*, 2017, 190: 42 - 50.

(收稿日期: 2023 - 07 - 13

修回日期: 2023 - 10 - 24)