

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.036

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250630.1805.007\(2025-07-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250630.1805.007(2025-07-01))

肠道微生物代谢物经表观遗传途径调控肠缺血再灌注损伤的作用机制^{*}

欧阳瑞宁,潘 锐,余骏马[△]

(安徽医科大学第三附属医院麻醉科,合肥 230061)

[摘要] 肠缺血再灌注(IIR)损伤是围手术期高病死率的临床危重症,现有防治手段有限。最新研究表明,肠道微生物代谢物通过表观遗传修饰参与 IIR 损伤调控。现有证据提示靶向微生物-表观遗传互作网络可能为 IIR 损伤提供新型防治策略,但相关临床转化研究仍需深入。该文将对 IIR 后肠道菌群失调特征及代谢物变化规律、微生物代谢物通过 TLR3/NF-κB 通路、非编码 RNA 调控炎症与细胞凋亡的分子机制、组蛋白修饰对肠屏障功能及远隔器官的保护作用做一综述。

[关键词] 缺血再灌注;肠道微生物群;肠道微生物代谢物;表观遗传修饰;组蛋白乙酰化

[中图法分类号] R574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2207-06

Mechanisms of gut microbiota metabolites in modulating intestinal ischemia-reperfusion injury via epigenetic pathways^{*}

OUYANG Ruining ,PAN Rui ,YU Junma[△]

(Department of Anesthesiology,Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University,Hefei,Anhui 230061,China)

[Abstract] Intestinal ischemia-reperfusion (IIR) injury is a clinical critical disease with high mortality during perioperative period,and the existing prevention and treatment methods are limited. Latest studies have shown that intestinal microbial metabolites are involved in the regulation of IIR injury through epigenetic modification. The existing evidence suggests that the targeted microbial-epigenetic interaction network may provide a new prevention and treatment strategy for IIR injury,but the related clinical transformation research still needs to be deepened. This article reviews the characteristics of intestinal flora imbalance and the change rule of metabolites after IIR,the molecular mechanism of microbial metabolites regulating inflammation and cellular apoptosis through TLR3/NF-κB signaling pathway,non-coding RNA,and the protective effect of histone modification on intestinal barrier function and distant organs.

[Key words] ischemia reperfusion;gut microbiota;gut microbial metabolites;epigenetic modification;histone acetylation

围手术期重要器官保护是麻醉学的重大科学问题之一。肠道中具有近 70%的免疫细胞^[1],可抵御外来致病细菌和毒素的入侵。肠缺血再灌注(intestinal ischemia reperfusion,IIR)损伤往往发生在休克、严重烧伤、绞窄性肠梗阻、肠系膜动脉栓塞等病理生理过程或临床情况,或是麻醉因素造成的严重低血压或肠道低灌注状态,是一种病重率、死亡率均较高的临床急症。此外,IIR 不仅使肠黏膜结构和屏障功能受损,导致细菌和内毒素位移,还会对肝脏、肾脏、肺等远隔器官造成损伤,甚至引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)。凭借精细的医学影像学和全面的术前评估可较早发现潜在引发 IIR 损伤的高风险因素,然而与 IIR 损伤相关的全因死亡率仍维持在 50%~80%^[2]。

肠道微生物群是指胃肠道内微生物的庞大集合,可影响机体的生理和病理过程,并在 IIR 损伤中起着重要的调节作用。高度进化的表观遗传修饰使宿主能够对基因组进行重编码,以适应环境的变化,这可能在引发多种人类疾病中发挥关键作用。尽管对肠道微生物群和表观遗传修饰的研究日益增多,但它们

^{*} 基金项目:安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2023A30050)。

[△] 通信作者,E-mail:majuny163@163.com。

之间的相关性仍未得到充分的阐明。现就肠道微生物及其代谢物在 IIR 损伤中的作用、IIR 损伤中的表观遗传学机制及肠道微生物群的表观遗传修饰作用予以综述,并将主要证据集中在组蛋白修饰上。

1 肠道微生物及其代谢物在 IIR 损伤中的作用

肠道菌群包括细菌、真菌、病毒等,其中主要菌属为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门等。肠道菌群代谢物主要包括次级胆汁酸、短链脂肪酸、 γ -氨基丁酸、多巴胺等神经递质及其他重要信号分子。肠道微生物及其代谢物与宿主共同构成了一个复杂的生态系统,其相互作用往往通过肠道菌群代谢物来实现,如人体中存在肠道微生物-肠-脑轴的双向信号传导途径^[3-4],对宿主的消化、免疫、代谢等方面起着至关重要的作用。

越来越多的研究证据表明,肠道微生物群的组成和丰度的变化与各种疾病直接相关,如肥胖、糖尿病、炎症性肠病等^[5-8]。IIR 导致肠道菌群紊乱及代谢产物的明显变化已得到证实^[9-10],但 IIR 损伤的病理机制亟待阐明,且临床尚无明确有效的防治药物,探讨 IIR 损伤中肠道微生物及其代谢物所发挥的作用正逐渐成为研究热点。

1.1 IIR 后肠道微生物及其代谢物的变化

肠缺血会导致肠道的氧供减少,引起组织脂质过氧化物、炎症因子和内毒素的大量蓄积,而发生再灌注后,局部微循环中有害因子在短时间内大量爆发,并通过被破坏的肠黏膜屏障进入丰富的肠毛细血管网中,进而转移至全身循环和远隔脏器^[11]。在此过程中,肠道微生物及代谢物的变化可大致归纳为肠道致病菌的大量繁殖和有害代谢产物的产生增多,以及有益菌的丰度降低和有益代谢产物的生成减少,从而进一步加重肠道损伤及远隔器官损害。

不同部位 IIR 后生物菌落及其代谢产物所发生的变化亦有所不同。如结肠的菌群结构于再灌注 1 h 后即发生变化,并于再灌注 6 h 时表现变化最明显,随后开始趋向正常状态。其中,肠道中的潜在病理性微生物——大肠埃希菌对 IIR 损伤极为敏感,其丰度于再灌注 1、3 h 明显增加^[12]。另一种在早期明显增殖的微生物菌是拟杆菌门中的口腔普雷沃氏菌。IIR 造成损伤的动态过程可大致理解为需氧菌(如大肠埃希菌)开始初步破坏组织并降低含氧菌的氧化还原电位(低氧化还原电位有利于厌氧菌生长),随后厌氧菌(如拟杆菌门)开始复制进而广泛存在于 IIR 后肠道内。而乳杆菌在 IIR 损伤的后期增加,其增殖与结肠上皮恢复的时间过程一致,这一变化可能与某些乳杆菌可以改善结肠屏障功能有关^[13]。而在回肠中,大肠埃希菌的增量依然最为明显,与在结肠中不同的是其

含量于再灌注 6~12 h 才会明显升高;在再灌注 12 h 后,乳杆菌和毛螺菌科的数量明显减少,其中毛螺菌科可以将碳水化合物发酵成丁酸盐^[14]。而丁酸盐是结肠上皮细胞的重要能量来源,且可以改善 IIR 损伤^[15]。

肠道菌群相对丰度在 IIR 损伤的不同时期有着明显差异。对比再灌注后 1 h 内死亡的小鼠和存活长达 5 d 的小鼠肠道微生物群的差异,可以发现死亡小鼠粪便中厚壁菌门和拟杆菌门的相对丰度及厚壁菌门与拟杆菌门比值远低于存活小鼠^[16]。另外,小鼠在经历 IIR 损伤后,特征性代谢物如辣椒素酯和普伐他汀水平及真菌组成也会发生明显变化^[17-18]。上述研究均表明肠道微生物及其代谢物与 IIR 损伤之间具有较大联系。

1.2 肠道微生物及其代谢物在 IIR 损伤中的潜在治疗作用

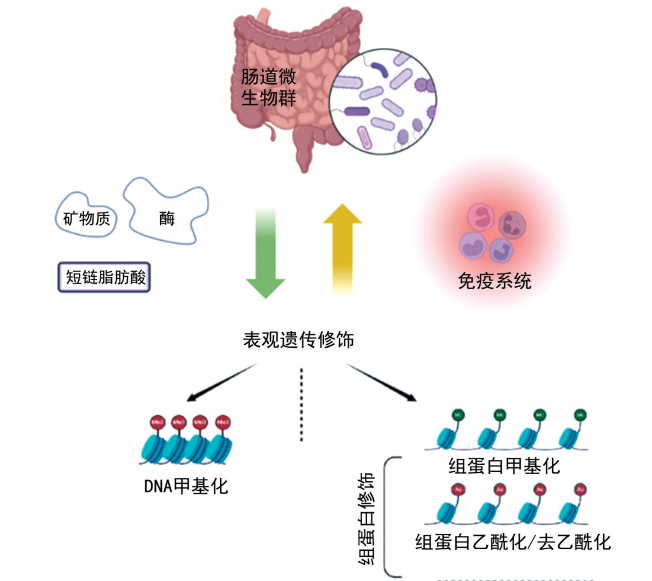
现临床中常使用抗生素联合抗氧自由基药物治疗 IIR 损伤,但通过应用抗生素清除肠道共生菌,虽能减少肠道 B 淋巴细胞、免疫球蛋白的表达,抑制补体激活,但同时也清除了许多有益的肠道微生物^[19-20]。因此,可以在原有治疗方案的基础上,结合粪菌移植技术调节肠道菌群稳态,进而优化 IIR 损伤的治疗策略。

越来越多的益生菌、肠道微生物代谢物在 IIR 损伤中的治疗作用被报道。研究发现,短链脂肪酸中的丁酸盐可以减少肠道中性粒细胞浸润和炎症细胞因子的产生,且上调肠紧密连接蛋白 claudin-1 的转录和促进单层 Caco-2 细胞中紧密连接蛋白的组装来增强肠上皮屏障功能;丁酸盐还可以激活肠细胞中的线粒体 β 氧化,维持厌氧条件,调节肠杆菌科的生长,并降低 IIR 后发生过度氧化应激和炎症暴发的风险^[21-22]。另外,植物乳杆菌及双歧杆菌 GL001 可以通过激活 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1,KEAP1)/核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2,NRF2)通路、抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)通路,从而明显降低 IIR 后大鼠血清中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α 及氧化因子 C 反应蛋白和二胺氧化酶水平,有效缓解血清脂质过氧化,减轻氧化应激诱导的炎症损伤,且双歧杆菌 GL001 还可以增强肠紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达,进一步减轻肠上皮细胞的损伤^[9,23]。肠道微生物的代谢产物普伐他汀则可以促进 IL-13 释放,而 IL-13 可以通过激活 Notch 1 和 Wnt 信号促进肠干细胞的自我更新^[24]。肠道真菌在 IIR 损伤中同样也发挥着重要作用,如热带念珠菌和酿酒酵母可以通过抑制血清淀粉样蛋白 A1(serum

amyloid A1, SAA1)/GSDM 通路来保护 IIR 损伤^[18]。上述研究均阐述了补充或改善肠道微生物或其代谢物可以减轻 IIR 损伤,为临床预防和治疗 IIR 损伤提供了新的思路和研究方向。

2 IIR 损伤中的表观遗传修饰机制

表观遗传修饰是指在不改变宿主 DNA 序列的前提下,通过可逆且可遗传的方式调控基因的选择性表达或抑制,主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰等机制。多组学研究表明,肠道微生物及其代谢产物可能通过表观遗传修饰调节宿主基因的表达,揭示了宿主-微生物群相互作用中的关键环节,见图 1。在 IIR 引起的肠道及远隔器官损伤过程中,过度的氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等是主要的分子机制。然而,触发 IIR 损伤过程中氧化应激、炎症反应及凋亡级联反应的具体机制尚不明晰。



肠道微生物群可以通过微量元素、短链脂肪酸、酶等调控宿主表观遗传,而免疫系统的表观遗传修饰也可以在肠道稳态中发挥作用。

图 1 肠道微生物群与表观遗传修饰之间的相互作用

Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)作为能够识别应激条件下释放的危险信号分子的模式识别受体之一,是机体抵御病原体入侵的第一道防线,也是缺血性疾病发病机制中的关键介质。在 IIR 过程中,细胞外 RNA(extracellular RNA, exRNA),特别是与 TLR3 共定位的双链 RNA(double-stranded RNA, dsRNA)的水平明显增加,通过靶向 TLR3 通路,进一步启动下游 NF- κ B 或半胱氨酸蛋白酶-3(cysteine-dependent aspartate-specific protease-3, caspase-3)的活化,导致肠道炎症反应和细胞损伤;使用 TLR3/dsRNA 复合物抑制剂,可以通过减少炎症和细胞凋亡来明显降低 IIR 损伤;且与野生型小鼠相比,TLR3 敲除也明显减轻了 IIR 损伤^[25-26]。因此, IIR 损伤通过 TLR 通路引发的炎症反应和细胞损伤,可能与表观遗传

修饰密切相关,特别是在 DNA 和 RNA 修饰、转录后调控等方面的相互作用。这些表观遗传机制可能影响着 TLR 的表达、激活及其下游通路,从而在 IIR 的发展过程中起到调控作用。最新研究发现,一种编码环状 RNA(circular RNA, circRNA)的蛋白 ARH-GAP12 在 IIR 损伤中也出现了表达下调,外源性补充这种蛋白可以减轻肠上皮细胞的 DNA 损伤和凋亡,为 IIR 的治疗提供了一种创新的策略^[27]。

此外, IIR 在引起明显的肠道损伤时 exRNA 水平也会升高,给予具有治疗作用的核糖核酸酶(ribonuclease, RNase)处理后,能够明显降低 IIR 小鼠肠组织中 exRNA 的水平并减轻损伤^[28]。exRNA 还可以通过细胞外囊泡的转运在细胞间的通信和疾病进程中发挥各种作用^[29]。因此, exRNA 有机会被用作判断疾病发生、发展的生物标志物,并可能成为新的药物靶点。微 RNA(microRNA, miRNA)-146a 在小肠 IIR 损伤中的表达降低,可能意味着 miRNA-146a 在 IIR 损伤过程中起到一定的保护作用,其可以通过抑制 TLR4 通路和 NF- κ B p65 核转位,起到减少炎症介质释放的作用,并减轻缺氧诱导的细胞凋亡,从而达到保护肠道屏障的功能^[30]。

因此,在 IIR 过程中 miRNA 的表达调控和 I-RAK1 等基因的转录后调控影响了免疫反应和细胞功能, exRNA 水平的变化也表明它们可能通过表观遗传机制在细胞间传递信息,进而参与调控 IIR 的病理过程。这些研究揭示了表观遗传学在 IIR 损伤中的重要作用,并为今后进一步的临床研究提供了潜在的靶点。

3 肠道微生物及其代谢物对组蛋白修饰的调控

组蛋白是真核细胞染色质的主要成分,由 H1、H2A、H2B、H3 和 H4 亚基组成,1 个 H2A-H2B 四聚体和 2 个 H3-H4 二聚体聚集形成组蛋白八聚体。DNA 双链通常包裹在八聚体周围形成核小体,是染色质的基本结构单位。组蛋白修饰是指在相关酶的催化下,组蛋白的游离 N-端或 C-端尾部发生乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化或 ADP 糖基化等修饰。这些修饰可改变组蛋白尾部的电荷和结构,从而改变染色质的空间构象和影响基因表达,并受到肠道微生物及其代谢产物的影响^[31-32]。

尽管许多参与组蛋白修饰的底物可以通过宿主的内在途径合成,但肠道微生物群正日益被认为是这些分子的额外来源。肠道微生物能够合成大量生物化合物,其中包括作为表观遗传底物、辅助因子或表观遗传酶活性调节剂的分子。研究表明,肠道微生物在微量元素的吸收和分泌中发挥着关键作用,而某些微量元素,如锌、碘和硒等,能作为表观遗传调节酶的

重要辅助因子^[33]；此外，肠道微生物还能够产生多种在表观遗传调控过程中起重要作用的酶，如甲基转移酶、乙酰转移酶、去乙酰化酶、磷酸转移酶等^[34]。组蛋白的乙酰化分别由组蛋白乙酰化转移酶和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)的相反作用介导，其酶活性的发挥均需要锌的参与；且锌对于 DNA 甲基转移酶、组蛋白甲基化酶、组蛋白脱甲基酶、等酶的自我调节、催化同样也是必不可少的^[35-36]。此外，某些可以作为表观遗传修饰酶辅助因子的高能化合物，如 S-腺苷甲硫氨酸、乙酰辅酶 A、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸[nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺(氧化态)]、ATP 等也可由肠道微生物合成，其中 S-腺苷甲硫氨酸又可作为 DNA 甲基化和组蛋白甲基化的主要甲基供体^[37]，而 NAD⁺/NADH(还原态)、乙酰辅酶 A 可以调控组蛋白去乙酰化，进而影响下游因子的转录活性^[38]。

短链脂肪酸作为肠道微生物的重要代谢物之一，包括乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐等，因具有调节 DNA 甲基转移酶和 HDAC 活性，以及抑制 NF- κ B/STAT 和 cGAS/STING 通路的能力而在组蛋白修饰中发挥着重要作用^[39-41]。短链脂肪酸受体是一类 G 蛋白偶联受体，由于其对各种 G 蛋白偶联受体亲和力的不同，而与机体免疫及肠道微生物群和表观遗传调控之间的相互作用息息相关^[42]。此外，丁酸盐还具有调节肠道巨噬细胞的功能，而巨噬细胞是肠固有层中最丰富的免疫细胞类型。用丁酸盐处理巨噬细胞可下调脂多糖诱导的促炎介质，包括 NO、IL-6 和 IL-12，但不影响肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白-1 的水平；这些效应不依赖于 TLR 信号转导和 G 蛋白偶联受体的激活，而是由丁酸盐对 HDAC 活性的抑制引起的^[43]。在如糖尿病等其他疾病模型中，丁酸盐还可以通过抑制 HDAC 来抑制 NF- κ B 的激活，从而在炎症反应中发挥重要作用，而 NF- κ B 参与调节早期免疫炎症反应中促炎细胞因子的产生，在疾病的干预和治疗中发挥着重要作用^[41,44]。

4 小 结

IIR 介导的肠损伤及远隔器官损害是围手术期发生率较高且难以直接定性的一种临床急症，而调节肠道菌群及其代谢物作为一种临床中新兴的潜在治疗手段，其可能通过组蛋白修饰等表观遗传途径，在疾病的发生、发展中发挥重要作用并相互影响。目前，关于肠道微生物群与 IIR 损伤的研究多停留在动物实验阶段，缺乏足够的临床数据。揭示 IIR 损伤中肠道微生物及其代谢物的作用及变化，有助于研究者们从肠道微生物群的角度探索 IIR 损伤的生物标志物，为靶向药物开发提供更多的理论依据，从而实现临床

精准治疗。

参考文献

- [1] FAN L, QI Y, QU S, et al. B. Adolescentis ameliorates chronic colitis by regulating Treg/Th2 response and gut microbiota remodeling [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-17.
- [2] WU M, ROWE J M, FLEMING S D. Complement initiation varies by sex in intestinal ischemia reperfusion injury [J]. Front Immunol, 2021, 12: 649882.
- [3] DONG T S, MAYER E. Advances in brain-gut-microbiome interactions: a comprehensive update on signaling mechanisms, disorders, and therapeutic implications [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2024, 18(1): 1-13.
- [4] ZHENG M, YE H, YANG X, et al. Probiotic clostridium butyricum ameliorates cognitive impairment in obesity via the microbiota-gut-brain axis [J]. Brain Behav Immun, 2024, 115: 565-587.
- [5] OLIVARES M, HERNÁNDEZ-CALDERÓN P, CÁRDENAS-BRITO S, et al. Gut microbiota DPP4-like enzymes are increased in type-2 diabetes and contribute to incretin inactivation [J]. Genome Biol, 2024, 25(1): 174.
- [6] PEREIRA G V, BOUDAUD M, WOLTER M, et al. Opposing diet, microbiome, and metabolite mechanisms regulate inflammatory bowel disease in a genetically susceptible host [J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(4): 527-542.
- [7] ZENG X, MA C, FU W, et al. Changes in type 1 diabetes-associated gut microbiota aggravate brain ischemia injury by affecting microglial polarization via the butyrate-MyD88 pathway in mice [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(3): 3764-3780.
- [8] WANG P, WANG R, ZHAO W, et al. Gut microbiota-derived 4-hydroxyphenylacetic acid from resveratrol supplementation prevents obesity through SIRT1 signaling activation [J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2446391.
- [9] TANG J, ZHAO M, MIAO X, et al. Bifidobacterium longum GL001 alleviates rat intestinal ischemia-reperfusion injury by modulating gut

- microbiota composition and intestinal tissue metabolism[J]. *Food Funct*, 2024, 15(7):3653-3668.
- [10] WANG Q, YU Z H, NIE L, et al. Assessing the impact of gut microbiota and metabolic products on acute lung injury following intestinal ischemia-reperfusion injury: harmful or helpful? [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1491639.
- [11] HUANG Y, CHEN T, JIANG M, et al. E3 ligase TRIM65 alleviates intestinal ischemia/reperfusion injury through inhibition of TOX4-mediated apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1):29.
- [12] WU Q, CHEN Q, LIANG S, et al. Dexmedetomidine alleviates intestinal ischemia/reperfusion injury by modulating intestinal neuron autophagy and mitochondrial homeostasis via Nupr1 regulation[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1):203.
- [13] WANG F, LI Q, WANG C, et al. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e42027.
- [14] DENG S, CAO H, LI T, et al. Lachnospiraceae bacterium alleviates ischemia-reperfusion injury in steatotic donor liver by inhibiting ferroptosis via the Foxo3-Alox15 signaling pathway [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1):2460543.
- [15] RONG Y, XU M, HU T, et al. Effects of butyrate on intestinal ischemia-reperfusion injury via the HMGB1-TLR4-MyD88 signaling pathway[J]. *Aging*, 2024, 16(9):7961-7978.
- [16] HU J, DENG F, ZHAO B, et al. Lactobacillus murinus alleviate intestinal ischemia/reperfusion injury through promoting the release of interleukin-10 from M2 macrophages via Toll-like receptor 2 signaling[J]. *Microbiome*, 2022, 10(1):38.
- [17] DENG F, ZHAO B C, YANG X, et al. The gut microbiota metabolite capsate promotes Gpx4 expression by activating TRPV1 to inhibit intestinal ischemia reperfusion-induced ferroptosis[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1-21.
- [18] CHEN Y, HAN B, GUAN X, et al. Enteric fungi protect against intestinal ischemia-reperfusion injury via inhibiting the SAA1-GSDMD pathway[J]. *J Adv Res*, 2024, 61:223-237.
- [19] LEE J, LEE J, KIM K, et al. Antibiotic-induced intestinal microbiota depletion can attenuate the acute kidney injury to chronic kidney disease transition via NADPH oxidase 2 and trimethylamine-N-oxide inhibition[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(6):1239-1253.
- [20] YANG M, ZHENG X, FAN J, et al. Antibiotic-induced gut microbiota dysbiosis modulates host transcriptome and m(6)A epitranscriptome via bile acid metabolism [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(28):e2307981.
- [21] XUE D, CHENG Y, PANG T, et al. Sodium butyrate alleviates deoxynivalenol-induced porcine intestinal barrier disruption by promoting mitochondrial homeostasis via PCK2 signaling[J]. *J Hazard Mater*, 2023, 459:132013.
- [22] CHEN H, QIAN Y, JIANG C, et al. Butyrate ameliorated ferroptosis in ulcerative colitis through modulating Nrf2/GPX4 signal pathway and improving intestinal barrier [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(2):166984.
- [23] TANG J L, ZHAO M C, CHEN H, et al. Lactiplantibacillus plantarum GL001 alleviates jejunal oxidative damage induced by intestinal ischemia-reperfusion injury by influencing jejunal tissue metabolism through the improvement of jejunal microbial composition [J]. *Life Sci*, 2023, 334:122234.
- [24] DENG F, HU J J, YANG X, et al. Gut microbial metabolite pravastatin attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury through promoting IL-13 release from type II innate lymphoid cells via IL-33/ST2 signaling[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:704836.
- [25] LEI Y Q, WAN Y T, LIANG G T, et al. Extracellular RNAs/TLR3 signaling contributes to acute intestinal injury induced by intestinal ischemia reperfusion in mice [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7):166790.
- [26] LV T, WANG C, GUO L, et al. Effects of non-coding RNAs in intestinal ischemia-reperfusion [J/OL]. *Asian J Surg*. [2025-01-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39266346/>

- [27] LIU D, ZHAO X, WANG Z, et al. A novel protein encoded by circARHGAP12 attenuates DNA damage and apoptosis by regulating MDC1 in intestinal ischemia/reperfusion injury [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 286:138374.
- [28] ZHANG X Y, LIANG H S, HU J J, et al. Ribonuclease attenuates acute intestinal injury induced by intestinal ischemia reperfusion in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83:106430.
- [29] DAS S, CONSORTIUM R C, BITZER M, et al. The extracellular RNA communication consortium: establishing foundational knowledge and technologies for extracellular RNA research [J]. *Cell*, 2019, 177(2):231-242.
- [30] HE X, ZHENG Y, LIU S, et al. MiR-146a protects small intestine against ischemia/reperfusion injury by down-regulating TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3):2476-2488.
- [31] XIE Y, RUAN F, LI Y, et al. Spatial chromatin accessibility sequencing resolves high-order spatial interactions of epigenomic markers [J]. *Elife*, 2024, 12:RP87868.
- [32] LIU T, DU D, ZHAO R, et al. Gut microbes influence the development of central nervous system disorders through epigenetic inheritance [J]. *Microbiol Res*, 2023, 274:127440.
- [33] QI W, MA T, JI Y, et al. Cordymin alleviates osteoporosis induced by hindlimb unloading via regulating the gut-microelements bone axis for non-clinical studies [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1):932.
- [34] SHARMA S A, OLADEJO S O, KUANG Z. Chemical interplay between gut microbiota and epigenetics: implications in circadian biology [J]. *Cell Chem Biol*, 2025, 32(1):61-82.
- [35] GOZZI-SILVA S C, TEIXEIRA F, DUARTE A, et al. Immunomodulatory role of nutrients: how can pulmonary dysfunctions improve? [J]. *Front Nutr*, 2021, 8:674258.
- [36] YUSUF A P, ABUBAKAR M B, MALAMI I, et al. Zinc metalloproteins in epigenetics and their crosstalk [J]. *Life*, 2021, 11(3):186.
- [37] LU L, HUA W, LI F, et al. Arsenic exposure triggers nonalcoholic fatty liver disease through repressing S-adenosylmethionine-dependent histone methylation in rats [J]. *Environ Sci Technol*, 2025, 59(1):268-278.
- [38] RINGEL A E, TUCKER S A, HAIGIS M C. Chemical and physiological features of mitochondrial acylation [J]. *Mol Cell*, 2018, 72(4):610-624.
- [39] TIAN X, ZENG Y, TU Q, et al. Butyrate alleviates renal fibrosis in CKD by regulating NL-RP3-mediated pyroptosis via the STING/NF- κ B/p65 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(B):111010.
- [40] WANG G, LIU J, ZHANG Y, et al. Ginsenoside Rg3 enriches SCFA-producing commensal bacteria to confer protection against enteric viral infection via the cGAS-STING-type I IFN axis [J]. *ISME J*, 2023, 17(12):2426-2440.
- [41] HU C, ZENG D, HUANG Y, et al. Sodium butyrate ameliorates atopic dermatitis-induced inflammation by inhibiting HDAC3-mediated STAT1 and NF- κ B pathway [J]. *Inflammation*, 2024, 47(3):989-1001.
- [42] MANN E R, LAM Y K, UHLIG H H. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(8):577-595.
- [43] CHANG P V, HAO L, OFFERMANN S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(6):2247-2252.
- [44] PENG K, XIAO S, XIA S, et al. Butyrate inhibits the HDAC8/NF- κ B pathway to enhance Slc26a3 expression and improve the intestinal epithelial barrier to relieve colitis [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(44):24400-24416.

(收稿日期:2025-02-20 修回日期:2025-06-21)

(编辑:袁皓伟)