

肠道菌群在2型糖尿病发病作用中的研究进展*

刘海龙¹, 张维华², 吴晓康¹ (1. 西安交通大学第二附属医院检验科, 西安 710004;
2. 陕西省人民医院血液科, 西安 710068)

摘要: 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种多病因引起的以高血糖为特征的代谢紊乱疾病,近几十年以来全球范围发病率显著升高,对其预防和治疗也越来越受到关注。肠道菌群是近年来研究的热点之一,大量研究表明肠道菌群与T2DM的发生及其治疗有着密切关系,肠道菌群有望成为改善和治疗T2DM的新方向。该文就近年来T2DM与肠道菌群的相关性、发病机制及治疗研究做一综述。

关键词: 肠道菌群; 2型糖尿病

中图分类号: R587.1; R446 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2017)04-157-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.04.045

Research Progress on the Function of Intestinal Flora in Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Hai-long¹, ZHANG Wei-hua², WU Xiao-kang¹ (1. Department of Clinical Laboratory,
the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China;
2. Department of Hematology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia caused by multifactors. The incidence of type 2 diabetes is gradually increased. Its prevention and treatment are paid more and more attention. Intestinal flora is one of the hot spots in recent years. A large number of studies have shown that intestinal flora is closely related to the occurrence and treatment of type 2 diabetes mellitus. Intestinal flora is expected to be a new direction for the improvement and treatment of type 2 diabetes mellitus. In this paper, the relationship between type 2 diabetes and intestinal microflora in recent years, pathogenesis and treatment were summarized.

Keywords: intestinal flora; type 2 diabetes mellitus

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)又称非胰岛素依赖性糖尿病,是以胰岛素抵抗为主要特征的代谢性疾病,约占糖尿病人数的90%以上。近年来,随着人们生活水平的提高,T2DM的发病呈现年轻化、高发病率的特征,据中国疾病预防控制中心和中华医学会内分泌学会调查数据显示,我国18岁以上成人糖尿病患病率已达到9.7%,我国已经是世界上T2DM高发病率国家之一,如不积极采取措施,未来T2DM患病率和人数将达到更高水平^[1]。T2DM及其并发症严重影响了患者的生活质量,长期的药物治疗给患者造成了极大的经济和精神负担,T2DM的预防和治疗俨然已成为全球性的一个重大挑战。T2DM的发生发展与多种因素有关,近年研究发现肠道菌群在T2DM的发生中具有重要作用,并且大量研究也探讨了肠道菌群有可能作为新的靶点,在T2DM治疗上起到重要的作用,现综述如下。

1 肠道菌群组成结构的改变与T2DM的相关性
人体肠道内栖居的微生物在繁衍的过程中不断壮大,直到成人阶段,体内的微生物种类和数量基本稳定下来。人体肠道中存在约 10^{14} 个数量的微生物,约为人体细胞总数的10倍,包含1000种以上的细菌,其基因组数是人类的100多倍^[2,3]。成人肠道中存在厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、疣微菌门等细菌,其中厚壁菌门和拟杆菌门是最主要的两类。

目前,国内外学者对T2DM患者肠道菌群的组成和结构进行研究,均发现T2DM患者肠道菌群与健康人比较发生了改变。Qin等^[4]利用宏基因组测序技术对中国T2DM与非糖尿病患者肠道菌群进行比较分析,发现T2DM患者的肠道菌群处于中等失调的程度,产丁酸的细菌丰度降低。Larsen等^[5]对男性糖尿病患者粪便细菌的16S rRNA基因的V4区测序分析,与对照组相比,其

* 基金项目:国家自然科学基金(81200583);中央高校基本科研业务费专项资金资助(xjj2015151)。

作者简介:刘海龙(1989—),男,在读硕士研究生,主要从事肠道菌群与代谢性疾病相关性研究, E-mail: lhl407138@126.com。

通讯作者:吴晓康(1977—),男,博士, E-mail: wxk111506@sohu.com。

患者的厚壁菌门和类梭状芽孢杆菌显著降低,患者的类 β 变形菌含量较高,并与血糖水平呈正相关。Sato等^[6]发现与正常人相比,糖尿病患者肠道菌群中普雷沃菌属和球形梭菌属显著降低,而乳酸杆菌属特别是罗伊氏乳酸杆菌和植物乳酸杆菌显著增高。细菌 *Akkermansia muciniphila* 近年来的研究也取得了进展,Dao等^[7]发现 *Akkermansia muciniphila* 的丰度与空腹血糖呈负相关,当饮食干预后 *Akkermansia muciniphila* 丰度较高的志愿者,胰岛素敏感性也得到了更大改善。赵立平教授和他的团队在肥胖患者肠道内发现一株内毒素产生菌-阴沟肠杆菌 B29,使该菌株移植到雄性 C57BL/6J 无菌小鼠体内后,该菌株引起无菌小鼠发生肥胖和胰岛素抵抗^[8]。

2 肠道菌群及代谢产物在 T2DM 发生中的机制研究

2.1 内毒素学说 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)是存在于革兰氏阴性菌细胞壁中的一种内毒素,由菌体裂解后释放。饮食习惯对肠道菌群的构成具有重要的影响,而肠道菌群也与肠屏障功能有着密切关系,高脂饮食可使肠上皮细胞紧密连接蛋白 ZO-1 和闭合蛋白表达下降,引起肠黏膜通透性增加,LPS 释放入血,引起“代谢性内毒素血症”,LPS 与 CD14 和 Toll-4 受体(TLR4)结合,通过多种信号通路释放大炎症细胞因子,使机体处于一种低水平炎症状态,长期累积导致胰岛素信号转导减弱和敏感性降低,进而引发 T2DM^[9]。Cani 和他的研究团队发现,给小鼠连续注射 LPS 四周后,小鼠的空腹血糖及体重与高脂喂养的结果相似,注射 LPS 的小鼠肝脏发生了胰岛素抵抗,而敲除 LPS 受体的小鼠却未发生上述变化,印证了 LPS 可能是导致 T2DM 的一个重要原因^[10]。

2.2 短链脂肪酸学说 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)也称挥发性脂肪酸,主要包括乙酸、丙酸和丁酸,它是膳食纤维在人体肠道内细菌发酵的产物。肠道内的 SCFA 因人们所进食物不同而有变化,也因肠道菌群的不同发生变化。G 蛋白偶联受体 41(Gpr41)和 G 蛋白偶联受体 43(Gpr43)是目前已发现仅有的两种特异性 SCFA 受体,Gpr41 和 Gpr43 也称为 FFA3R 和 FFA2R,SCFA 可激活 Gpr41 和 Gpr43 受体,导致肠道肽 YY(PYY)和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)分泌增加^[11]。PYY 和 GLP-1 是两种重要的肠道能量调节激素,GLP-1 作用于免疫系统抑制炎症,对身体产生有利的作用,GLP-1 促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素而抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,从而降低血糖,如果肠道内细菌发酵产生的 SCFA 减少,导致

GLP-1 分泌降低,从而引起血糖升高^[12]。有研究表明,二甲双胍能使 T2DM 患者的肠道菌群组成向有利方向改变,结果使对机体有利的短链脂肪酸增加,从而达到降低血糖和调节免疫系统的作用^[13]。

2.3 胆汁酸学说 胆汁酸是胆汁的重要成分,在脂肪代谢中起到重要作用。在人体中,肠道菌群与胆汁酸的转化密不可分,反之胆汁酸也可抑制多种肠道菌群的生长。Perino 等^[14]发现胆汁酸可以像激素一样激活 G 蛋白偶联受体(TGR5),TGR5 的激活可以对饮食诱导的 T2DM 有改善的作用,而缺乏 TGR5 的肥胖小鼠与对照肥胖小鼠相比,炎症及巨噬细胞数量都有了明显增加,TGR5 能够阻断巨噬细胞发出的信号,减少巨噬细胞在脂肪组织的聚集,减轻与 T2DM 有关的炎症反应,从而改善脂肪细胞对胰岛素的敏感性,使 T2DM 的发生率降低。Fang 等^[15]研究表明特异性激活肠道法尼基衍生物 X 受体(FXR),可以减少饮食诱导的体重增加,全身炎症以及肝脏葡萄糖的生成,改善代谢变化,胆汁酸作为 FXR 的配体与其作用调节代谢,不同类型的胆汁酸与 FXR 的激活效应不同,而肠道菌群在调节胆汁酸转变的过程中就起到重要的作用。肠道菌群的结构及其稳态发生变化,使胆汁酸的转化发生变化,进而使 TGR5 与 FXR 信号通路发生异常,造成机体代谢紊乱,最终引发 T2DM。

3 肠道菌群结构改变在 T2DM 治疗中的作用研究

3.1 益生菌的使用 益生菌是一类对人体有益的活性微生物,目前研究的益生菌主要包括酪酸梭菌、双歧杆菌、乳酸杆菌等,益生菌在 T2DM 的治疗上也有新的发现。将乳酸杆菌 BNR17 给 db/db 小鼠口服后,小鼠的血糖水平和糖尿病症状有了明显的改善^[16]。人体试验中,T2DM 志愿者服用嗜酸乳杆菌和双歧杆菌后,糖化血红蛋白、血清胆固醇水平、TNF- α 和 IL-10 等炎症因子比对照组显著降低^[17]。虽然已有研究发现,服用益生菌可改善 T2DM 患者症状,但其机制尚不明确,仍需大量研究去证实。

3.2 药物干预 目前治疗 T2DM 还是以药物为主,阿卡波糖和二甲双胍是临床上用于治疗 T2DM 的常用药物,它们在降低血糖的同时也增加了肠道双歧杆菌、*Akkermansia muciniphila* 等细菌的数量和种类,这些药物的作用可能与肠道菌群的选择性调节有关,菌群结构的改变对于降低炎症细胞因子和治疗 T2DM 均起到了重要作用^[13,18,19]。

中药对改变肠道菌群结构以及治疗 T2DM 也

有大量的研究。Xu等^[20]对T2DM患者给予不同剂量的葛根芩连汤,服用12周后发现高剂量和中等剂量组比安慰剂和低剂量组空腹血糖和糖化血红蛋白均有明显下降,对患者菌群高通量测序发现,葛根芩连汤能提高有益菌普氏粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)的数量,且该细菌与空腹血糖和糖化血红蛋白水平呈负相关,认为葛根芩连汤可以作用于肠道菌群而治疗糖尿病。小檗碱在国内常用于T2DM的辅助治疗,研究发现小檗碱可以降低有害菌的数量,改善肠道菌群结构,从而有效防止饮食引起的肥胖和胰岛素抵抗^[21,22]。

3.3 粪移植 粪移植是一种重建肠道菌群来治疗疾病的方式。近年来,粪移植在治疗代谢性疾病方面也取得了较大的进步,美国Gardon团队的研究发现,移植肥胖人的粪便给无菌小鼠,其体重比正常小鼠体重明显增加^[23]。而将瘦人粪便菌群移植给代谢综合症的患者,其胰岛素敏感性和菌群多样性提高,血糖水平也得到改善,同时发现产丁酸盐的细菌也增加^[24]。目前,大部分关于粪移植研究多针对于难治性艰难梭菌的治疗,对于T2DM的治疗研究报道较少。而且对于粪便供者还没有统一标准,这一治疗手段仍然面临挑战^[25]。

4 展望 肠道菌群与T2DM的发生发展有着密切的联系,近年来取得了较大成果,但是由于肠道菌群种类繁多、数量之大,很多研究仅停留在门或个别种类细菌上,对整个肠道微生态体系的研究不足,肠道菌群与T2DM相关性研究尚处在初级阶段,对于肠道菌群在T2DM发生中的机制及治疗作用,仍需不断地深入研究和发现。随着研究技术的不断发展和人类微生物组计划的建立,相信不久的将来肠道菌群的功能及其作用将呈现在我们面前,为治疗T2DM及其它相关疾病提供一个新的方向。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42. Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2013 Edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2014, 22(8): 2-42.
- [2] Million M, Lagier JC, Yahav D, et al. Gut bacterial microbiota and obesity[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2013, 19(4): 305-313.
- [3] Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, et al. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases[J]. Diabetes, 2013, 62(10): 3341-3349.
- [4] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7418): 55-60.
- [5] Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9085.
- [6] Sato J, Kanazawa A, Ikeda F, et al. Gut dysbiosis and detection of "live gut bacteria" in blood of Japanese patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2343-2350.
- [7] Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology[J]. Gut, 2016, 65(3): 426-436.
- [8] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice[J]. ISME J, 2013, 7(4): 880-884.
- [9] Cani PD, Osto M, Geurts L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity[J]. Gut Microbes, 2012, 3(4): 279-288.
- [10] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [11] Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2014, 15(3): 189-196.
- [12] Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1[J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 15-30.
- [13] de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 54-62.
- [14] Perino A, Pols TW, Nomura M, et al. TGR5 reduces macrophage migration through mTOR-induced C/EBP β differential translation[J]. J Clin Invest, 2014, 124(12): 5424-5436.
- [15] Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance[J]. Nat Med, 2015, 21(2): 159-165.
- [16] Yun SI, Park HO, Kang JH. Effect of lactobacillus gasseri BNR17 on blood glucose levels and body weight in a mouse model of type 2 diabetes[J]. J Appl Microbiol, 2009, 107(5): 1681-1686.
- [17] Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Clin Nutr, 2017, 36(1): 85-92.
- [18] Su B, Liu H, Li J, et al. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2015, 7(5): 729-739.
- [19] Zhang X, Fang Z, Zhang C, et al. Effects of acarbose on the gut microbiota of prediabetic patients: a randomized, double-blind, controlled crossover trial[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(2): 293-307. (下转 164 页)

(上接 159 页)

- [20] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. ISME J, 2015, 9(3):552-562.
- [21] Zhang X, Zhao Y, Zhang M, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats[J]. PLoS One, 2012, 7(8):e42529.
- [22] Wang Y, Shou JW, Li XY, et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism[J]. Metabolism, 2017(70):72-84.

- [23] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice[J]. Science, 2013, 341(6150):1241214.
- [24] Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(1):159-165.
- [25] Woodworth MH, Carpentieri C, Sitchenko KL, et al. Challenges in fecal donor selection and screening for fecal microbiota transplantation: A review[J]. Gut Microbes, 2017, 8(3):225-237.

收稿日期:2017-06-06

修回日期:2017-07-20