

· 综述 ·

2 型糖尿病与肠道菌群关系的研究进展

刘洪玉, 乔虹*

(哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科五病房, 哈尔滨 150081)

【摘要】 糖尿病是全球最大的健康问题之一, 有较高的残疾率和死亡率, 致使国家的医疗成本增加, 患者的经济负担加重。在过去的十年中, 许多研究表明肠道菌群的变化与包括糖尿病在内的多种全身性疾病之间存在关联。众所周知, 生活方式、脂肪和高糖食物摄入的增加以及宿主基因等因素都可能导致 2 型糖尿病 (T2DM)。最近的一些研究表明, 肠道菌群组成的变化可以引发 T2DM。本文对 T2DM 与肠道菌群相关性的研究现状进行了综述。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 肠道菌群; 研究进展

【中图分类号】 R587.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.01.012

Research progress of relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora

LIU Hong-Yu, QIAO Hong*

(Fifth Section of Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

【Abstract】 Diabetes is one of the biggest health problems in the world, and has quite high incidences of disability and mortality, which increase the cost of health care to countries and financial burden on patients. In the past decade, many studies have shown that there is an association between changes in the intestinal flora and various systemic diseases, including diabetes. It is well known that factors such as lifestyle, increased intake of fat and high-sugar foods, and host genes may all contribute to type 2 diabetes mellitus (T2DM). Some recent studies have shown that changes in the composition of intestinal flora can trigger T2DM. In this paper, we reviewed the current research status of the correlation between T2DM and intestinal flora.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; intestinal flora; research progress

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82073491, 81872560).

Corresponding author: QIAO Hong, E-mail: qiaohong@hrbmu.edu.cn

人们的生活方式随着社会的快速发展已经发生了很大的变化, 尤其是在饮食习惯方面。饮食中盐、糖和脂肪的过量摄入, 导致肥胖和糖尿病等慢性代谢性疾病的发病率不断上升。糖尿病已成为世界范围内日益突出的社会健康问题。我国的糖尿病发病率约为 10%^[1], 糖尿病患者数量已达 1.14 亿人, 占全球糖尿病患者总数的 1/3。而 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者数超过糖尿病患者总数的 90%^[2]。因此, 研究 T2DM 的机制及有效的防治手段具有重要的意义。

越来越多的证据表明, 在多种复杂的疾病发展过程中, 肠道菌群起重要作用。微生物群与宿主在共同进化的过程中创造了一种共生关系, 促进了很多基本生理活动, 如能量代谢、免疫系统的形成、代谢信号以及肠道屏障的完整性和流动性的调节。在

人类肠道微生物研究中, 测序技术相较于其他方法能够更全面地绘制细菌图谱, 并在样本中调查它们的丰度, 而这些样本几乎都是粪便标本。因此, 本文中肠道菌群一词指粪便菌群。

1 肠道菌群

人类肠道菌群主要由细菌组成, 也有古细菌、病毒、真菌和原生动植物。肠道菌群目前被认为是一个新的、复杂的器官, 由 500~1 000 种约 10¹⁴ 个细菌组成。厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和变形菌门是肠道 4 种主要的细菌门。据报道, 肠道菌群组成的变化与多种慢性疾病有关, 包括代谢综合征、肥胖症及糖尿病^[3]等。

1.1 肠道菌群的组成

有大量微生物 (主要是细菌) 寄生在人类肠道,

收稿日期: 2020-12-15; 接受日期: 2021-02-26

基金项目: 国家自然科学基金 (82073491, 81872560)

通信作者: 乔虹, E-mail: qiaohong@hrbmu.edu.cn

正常成年人肠道细菌的总重量可以达到 1 000 ~ 1 500 g,肠道内细菌的数量大约是人体细胞的总数的 10 倍^[4]。肠道菌群多样性巨大,所有肠道微生物的基因组比人类的核基因组多 100 多倍^[5]。肠道细菌主要包括革兰氏阴性菌(拟杆菌门和变形杆菌门)和革兰氏阳性菌(放线菌和厚壁菌门)。拟杆菌门(20%~25%)和变形杆菌门(5%~10%),以及放线菌门(3%)和厚壁菌门(60%~65%),构成了大约 97% 的肠道菌群。以含 200 余属的厚壁菌门所占比例最高,其中最重要的属为梭菌属、芽孢杆菌属和支原体属^[6]。

1.2 影响肠道菌群的因素

微生物定植于出生时,受到分娩方式(自然产/剖宫产)和婴儿饮食(母乳/配方奶粉)的显著影响^[7]。其他因素包括卫生条件的改善、通过接种疫苗减少接触感染、消除肠道致病菌、接触抗生素和非抗生素药物也会改变共生菌群或原生菌群^[8]。在整个生命周期中饮食摄入量对微生物的组成也有显著的影响^[9]。有动物研究表明运动是改变肠道微生物群的组成和活性的独立因素^[10]。

对肠道微生物的深度测序研究发现,微生物组与 126 个外源性和内在宿主因子相关,其中包括 60 种饮食因子、31 种内在因子、19 种药物组、12 种疾病和 4 种吸烟类型^[11]。目前仍有很多影响肠道菌群组成及功能的因素未被发现。

2 肠道菌群与 T2DM

T2DM 是临床常见的慢性疾病,其发病机制尚不明确。最近的研究表明,除了肥胖、遗传和胰岛功能障碍外,肠道菌群紊乱可能是糖尿病的部分原因^[5]。近年来,大量研究指出肠道菌群参与了能量代谢的过程,这与 T2DM 的发生以及病程的发展密切相关^[12,13]。

2.1 T2DM 患者肠道菌群的特点

2010 年, Larsen 等^[14]进行了一项研究,调查 T2DM 患者和正常对照组肠道菌群的差异。利用主成分分析,观察到 2 组之间的微生物群落组成在门水平上存在显著差异, T2DM 组厚壁菌门相对丰度比健康对照组低,而 T2DM 组变形菌门和拟杆菌门相对丰度高; T2DM 患者肠道大肠埃希菌和拟杆菌门等机会致病菌水平升高,厚壁菌门比例降低,双歧杆菌等益生菌的含量显著降低^[15];另外,有其他研究发现 T2DM 患者梭菌属和厚壁菌属的比例显著降低^[16]。

Qin 等^[17]发现, T2DM 患者粪便样本中主要的菌属为机会致病菌,例如粪便拟杆菌属、大肠杆菌

属、共生梭菌属、迟缓埃格特菌属及多枝梭菌属。而健康对照组粪便样本中产生的几乎所有宏基因组菌属都来自包括梭菌属、柔嫩梭菌属、直肠真细菌属及肠罗氏菌属等产丁酸盐细菌。此外,在 T2DM 患者中可见乳酸菌属中的部分致病菌或机会致病菌的丰度增加^[18]。

总之, T2DM 患者与正常对照组肠道菌群产生差异的原因可能有以下几点。(1)饮食原因。饮食因素在 T2DM 的发生发展中起着重要作用,而饮食成分影响肠道菌群的组成, T2DM 患者饮食结构较正常人有所差异,从而导致二者肠道菌群组成不同。(2)血糖原因。T2DM 患者较高的血糖水平导致其肠道微环境的变化,从而引起肠道菌群失调,导致肠道菌群的结构变化。(3)遗传因素。参与 T2DM 发生的基因亦参与了对肠道菌群的调控,从而影响肠道菌群结构。(4)其他。T2DM 患者运动量不足、胰岛素抵抗也可能是导致 T2DM 患者肠道菌群变化的原因。

2.2 肠道菌群诱发 T2DM 的病理机制

T2DM 是一组以胰岛素分泌相对或绝对不足、靶器官对胰岛素敏感性下降为特征,继而发生脂肪、蛋白质、水及电解质等代谢紊乱的代谢综合征。虽然 T2DM 的病因和发病机制尚不清楚,但其发生与胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)有关。现代药理学研究表明,肠道菌群在 T2DM 的发生发展中的作用与遗传、环境和饮食因素同样至关重要^[12,13]。

T2DM 患者肠道菌群多样性和稳定性被破坏。有益菌群的减少或有害菌群和条件致病性菌群的增加可引起肠道低度慢性炎症,从而导致胰岛素抵抗。研究人员发现^[15],糖耐量异常与肠道乳酸菌和双歧杆菌等益生菌的减少密切相关,益生菌减少可能影响葡萄糖和能量的吸收,同时促进脂肪的合成和储存,并导致糖尿病的发生。然而,肠道菌群参与 T2DM 发生发展的具体机制尚不清楚,目前还缺乏涉及其他罕见菌的大规模临床试验来完善论证。肠道菌群失调导致 T2DM 的统一机制尚未形成,目前可能的机制有短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs)理论、胆汁酸理论及内毒素理论等。

2.2.1 短链脂肪酸理论 SCFAs 是由乙酸、丙酸、丁酸、乳酸、异丁酸、异戊酸和异己酸等 1~6 个碳原子组成的有机羧酸。SCFAs 主要由肠道细菌发酵低聚糖、多糖、多肽、蛋白质和糖蛋白等物质产生。常见产生 SCFAs 的细菌有拟杆菌、梭菌、双歧杆菌、真杆菌和消化性链球菌等。这些 SCFAs 可以直接控制胰岛 β 细胞的数量和功能,提高单糖的吸收和转

移到肝门静脉循环,促进肝脏的糖异生并提供近 30% 的肝脏代谢所需的能量^[5]。近期研究发现, SCFAs 与 T2DM 密切相关,糖尿病患者体内产生 SCFAs 的细菌异常,导致 SCFAs 产生异常^[17]。此外,SCFAs 的减少在很多方面导致 T2DM 的发生,包括影响肠道抗炎反应能力、削弱 SCFAs 受体激活能力等机制,导致胰岛细胞功能受损、胰岛素敏感性降低及 IR 的发生。

2.2.2 胆汁酸理论 胆汁酸是胆汁的重要组成部分,也是肝脏中胆固醇降解的代谢产物。胆汁酸在脂肪和脂溶性维生素的吸收、转运和分布中起着重要的作用,并且作为一种信号分子,调节能量代谢,抑制肠道细菌的过度增殖。肠道菌群参与胆汁酸在体循环和肝循环的转化,能有效水解胆汁酸清除的外来物质。胆汁酸调节是一个复杂的过程,需要肠道菌群、肠道和肝脏的共同作用。菌群失调导致胆汁酸活化减少,金合欢醇 X 受体和 G 蛋白偶联胆汁酸受体活化减弱,导致胰岛素分泌减少和胰岛素敏感性降低,食欲增加和肥胖,进而导致 T2DM 的发生^[19]。

2.2.3 内毒素理论 内毒素是脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 的组成部分,构成革兰氏阴性菌细胞壁的最外层。高脂饮食等因素导致肠道菌群失调,双歧杆菌和乳酸菌等有益菌比例下降,革兰氏阴性菌比例上升,肠壁通透性或肠道菌群移位。革兰氏阴性菌通过产生和吸收更多的脂多糖,抑制肠道屏障功能而出现代谢内毒素血症。肠道菌群失调可引起机体炎症和功能紊乱^[20],表现为革兰氏阴性菌比例增加,LPS 的产生和释放增多。炎症可以引起胰岛 β 细胞结构损伤和功能障碍,促进 β 细胞的凋亡,并导致胰岛素分泌不足;炎症还可引起内皮细胞结构和功能异常,导致人体组织细胞胰岛素转运紊乱,无法正常工作,引起 IR。

3 以肠道菌群为靶点的 T2DM 的预防和治疗

很多研究表明,肠道菌群的组成与 T2DM 密切相关^[5,19,20]。肠道菌群的紊乱导致 SCFAs、胆汁酸及内分泌调节肽(肽 YY、胰高血糖素样肽-1、胰高血糖素样肽-2)的含量下降,而 LPS 含量升高,从而导致 IR 和 T2DM 的发生。平衡的肠道菌群不仅可以促进机体的新陈代谢,还可以增强机体的免疫功能。调节肠道菌群可以改善 IR 状态,增加胰岛素含量,从而调节血糖。

3.1 益生菌的使用

益生菌的定义是指当给予宿主适当的量时,可以对宿主产生健康益处的活的微生物^[21]。益生菌

在各种商业产品中的类型和组成明显不同,最常见的益生菌产品含有乳酸菌、肠球菌、双歧杆菌和链球菌。益生菌对 T2DM 的有利影响已在动物实验中被广泛证明,包括减少壁厚菌门/拟杆菌比例,增加产 SCFAs 细菌,减少炎症分子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1 及白细胞介素-6 的水平,升高胰高血糖素样肽-1 水平,改善胰岛素抵抗^[19]。此外,益生菌可减少炎症表型,减少肠道通透性和防止细菌 LPS 易位^[22]。一些系统综述和荟萃分析表明益生菌可能对 T2DM 患者的血糖有良好的控制的作用,但对糖化血红蛋白、抗炎和抗氧化的作用尚不统一^[5,23,24]。

3.2 饮食干预

如前文所述,人肠道中 SCFAs 的调控可能是治疗 T2DM 的重要方法。许多膳食纤维都通过不同的微生物发酵途径影响 SCFAs 的生成。糖尿病患者可以补充膳食纤维以提高肠道合成 SCFAs 或直接补充 SCFAs(丙酸及丁酸等),来增加肠道有益菌的含量,建立一个功能活跃肠道微生物系统,调节能量代谢,改善 T2DM 症状。但不同膳食纤维对肠道菌群的调节作用不同,肠道菌群组成的个体差异可能导致对膳食纤维干预的反应不同。通过增加膳食纤维摄入而盲目补充 SCFAs 可能达不到预期效果。在对个体的肠道菌群(如菌群组成和丰度等)有了更清晰的认识后,方可确定相应的个性化饮食调整方案。精准营养是指根据个人的遗传背景、代谢状况和环境暴露状况中的一个或多个因素来调整饮食干预措施^[25],为患者提供个性化的营养指导,从而更有效地预防和管理 T2DM。但是目前,精准营养领域面临着缺乏可靠和可重复的结果、组学技术的高成本、研究设计中的方法学问题及高维数据分析和解释等挑战。需要证据来支持精确营养的功效、成本效益和传统营养干预方法以外的其他好处。

3.3 粪便菌群移植

粪便菌群移植是治疗肠道菌群失调疾病的重要手段,是一种重建肠道菌群的方法。简而言之,就是将益生菌从健康人的肠道移植到菌群失调的患者肠道,使患者肠道菌群的微生态平衡得到重建,实现对肠道及非肠道疾病的治疗^[5]。有研究表明,将较瘦人群粪便细菌移植到代谢紊乱患者体内,可提高患者胰岛素敏感性^[25]。在未来,粪便菌群移植有可能成为治疗 T2DM 的重要方法。

3.4 其他

有研究发现通过口服抗生素可调节糖尿病患者的肠道菌群,从而降低机体炎症水平,改善 T2DM 表型^[26]。值得注意的是,口服抗生素虽然可以抑制肠道内有害细菌,降低机体炎症水平,改善 T2DM 表型,

但抗生素也可能对肠道有益菌群造成损害,导致肠道菌群失调,对糖尿病患者产生不良影响。因此,建议在治疗 T2DM 时不要滥用抗生素,也不要盲目使用抗生素,要结合糖尿病患者的病因和病情制定详细细致的治疗方案。另外,近年亦有研究证明运动、减重手术及中药等均可通过调节肠道菌群的组成,达到改善 T2DM 的目的。

综上,T2DM 的发生发展与肠道菌群有着密切的关系,二者互相影响。针对肠道菌群治疗 T2DM 的方法尚未完善。肠道菌群数量庞大,种类繁多,且影响因素复杂多样,所以我们有必要寻找如何尽量避免其他因素影响而单独观察 T2DM 与肠道菌群关系的方法。而通过调整饮食中不同营养元素的占比来调节肠道菌群,进一步调节 T2DM 患者的血糖水平则是我们需要下一步研究的方向。调节肠道菌群可能成为预防和治疗糖尿病的更安全及可靠的新方法。

【参考文献】

- [1] Wang L, Gao P, Zhang M, *et al.* Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515–2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [2] Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in the UK[J]. Diabet Med, 2015, 32(9): 1119–1120. DOI: 10.1111/dme.12791.
- [3] Moossavi S, Bishehsari F. Microbes: possible link between modern lifestyle transition and the rise of metabolic syndrome[J]. Obes Rev, 2019, 20(3): 407–419. DOI: 10.1111/obr.12784.
- [4] Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, *et al.* Current understanding of the human microbiome[J]. Nat Med, 2018, 24(4): 392–400. DOI: 10.1038/nm.4517.
- [5] Ma Q, Li Y, Li P, *et al.* Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109138. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109138.
- [6] Mondot S, de Wouters T, Doré J, *et al.* The human gut microbiome and its dysfunctions[J]. Dig Dis, 2013, 31(3–4): 278–285. DOI: 10.1159/000354678.
- [7] Penders J, Thijs C, Vink C, *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy[J]. Pediatrics, 2006, 118(2): 511–521. DOI: 10.1542/peds.2005-2824.
- [8] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, *et al.* Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria[J]. Nature, 2018, 555(7698): 623–628. DOI: 10.1038/nature25979.
- [9] David LA, Maurice CF, Carmody RN, *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. Nature, 2014, 505(7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820.
- [10] Kang SS, Jeraldo PR, Kurti A, *et al.* Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition[J]. Mol Neurodegen, 2014, 9: 36. DOI: 10.1186/1750-1326-9-36.
- [11] Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, *et al.* Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity[J]. Science, 2016, 352(6285): 565–

569. DOI: 10.1126/science.aad3369.
- [12] Song S, Lee JE. Dietary patterns related to triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of type 2 diabetes in Korean men and women[J]. Nutrients, 2018, 11(1): 8. DOI: 10.3390/nu11010008.
- [13] Jeon J, Jang J, Park K. Effects of consuming calcium-rich foods on the incidence of type 2 diabetes mellitus[J]. Nutrients, 2018, 11(1): 31. DOI: 10.3390/nu11010031.
- [14] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0009085.
- [15] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, *et al.* Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. Nature, 2013, 498(7452): 99–103. DOI: 10.1038/nature12198.
- [16] Lau K, Benitez P, Ardisson A, *et al.* Inhibition of type 1 diabetes correlated to a Lactobacillus johnsonii N6.2-mediated Th17 bias[J]. J Immunol, 2011, 186(6): 3538–3546. DOI: 10.4049/jimmunol.1001864.
- [17] 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. DOI: 10.1038/nature11450.
- [18] 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. DOI: 10.2337/dc13-2817.
- [19] Li X, Wang E, Yin B, *et al.* Effects of Lactobacillus casei CCFM419 on insulin resistance and gut microbiota in type 2 diabetic mice[J]. Benef Microbes, 2017, 8(3): 421–432. DOI: 10.3920/BM2016.0167.
- [20] Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, *et al.* Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. Gut, 2009, 58(8): 1091–1103. DOI: 10.1136/gut.2008.165886.
- [21] Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46 (Suppl 2): S58–S151. DOI: 10.1086/523341.
- [22] Tian P, Li B, He C, *et al.* Antidiabetic (type 2) effects of Lactobacillus G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota[J]. Food Funct, 2016, 7(9): 3789–3797. DOI: 10.1039/c6fo00831c.
- [23] Pasini E, Corsetti G, Assanelli D, *et al.* Effects of chronic exercise on gut microbiota and intestinal barrier in human with type 2 diabetes[J]. Minerva Med, 2019, 110(1): 3–11. DOI: 10.23736/S0026-4806.18.05589-1.
- [24] Yao K, Zeng L, He Q, *et al.* Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 3044–3053. DOI: 10.12659/msm.902600.
- [25] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome[J]. Gastroenterology, 2012, 143(4): 913–916. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
- [26] Rankin LC, Artis D. Beyond host defense: emerging functions of the immune system in regulating complex tissue physiology[J]. Cell, 2018, 173(3): 554–567. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.013.