

## • 综述 •

## 肠道菌群与代谢性疾病的关系

林天烨 方文军

**【摘要】** 近来,肠道菌群在代谢性疾病中的作用逐渐受到重视。肠道菌群可影响机体能量摄取,代谢综合征患者肠道菌群种类与正常个体存在差异,由此引发的内毒素血症和胰岛素靶器官的慢性炎症反应影响机体代谢。一些调理肠道菌群的治疗措施,如抗生素、益生菌和益生元等可以调节胃肠激素的分泌,抑制食欲,减弱慢性炎症反应,增加靶器官的胰岛素敏感性。干预肠道菌群有望成为未来代谢性疾病的辅助治疗方法之一。

**【关键词】** 代谢性疾病;肠道菌群;内毒素

**Relationship between microbiota and metabolic diseases** Lin Tianye\*, Fang Wenjun.\* Shanghai Jiaotong University School of Xinhua Clinical Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Fang Wenjun, Email: fangwenjun99@sina.com

**【Abstract】** Recently, the gut microbiota is increasingly thought to play an important role in the development of metabolic disorders. Gut microbiota may manipulate energy harvest, the gut microbiota in patients with metabolic diseases is different from that in healthy individuals. The abnormal gut microbiota induced endotoxemia and chronic inflammation of target organs initiate the metabolic disorders. Several strategies (antibiotics, probiotics and prebiotics) focusing on modulation of the gut microbiota can be used to modulate the secretion of gastrointestinal hormones and therefore regulate appetite, improve the chronic inflammation, and promote insulin sensitivity in insulin target organs. Modulation of gut microbiota may become an adjuvant therapy for metabolic disease in future.

**【Key words】** Metabolic disorders; Gut microbiota; Endotoxin

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 277-280)

代谢性疾病已经成为世界范围内严重危害公众健康的问题之一。代谢综合征以胰岛素抵抗为基础,是腹型肥胖、2 型糖尿病或血糖调节受损、非酒精性脂肪性肝病、高脂血症及高血压等心血管疾病的多种危险因素在个体内集结的状态。这些代谢异常均由基因和环境因素共同决定。近年来,人们开始关注另一环境因素——机体肠道中定植的微生物群。正常成年人肠道内含有数百万亿的肠道微生物,其中 94% 均为细菌。对肠道菌群认识的不断深入得益于分子生物学技术的发展,最近一系列针对肠道菌群和代谢关系的研究主要包括:肠道菌群引发低度炎症反应和胰岛素抵抗的机制;肠道菌群入血所致内毒素血症对肥胖和代谢性疾病的影响;使用益生菌、益生元和抗生素调节肠道菌群从而改善代谢性疾病等方面。本文就肠道菌群与代谢性疾病关系的最新进展作一综述。

## 1 肠道菌群与能量摄取

人类肠道内大概有 500 ~ 1 000 种细菌,主要由厌氧菌组成,密度从胃、十二指肠到结肠逐渐递增。绝大多数胃肠道细菌位于结肠,结肠中 90% 细菌属于以下两类:厚壁菌门和拟杆菌门。已知胃肠菌群在消化系统中的生物作用有:参与组成肠道固有免疫系统、促进肠道微绒毛的形成、降解不能消化的多糖,以及协同肠道神经系统等。近来发现胃肠菌群在能量代谢和脂肪形成方面起重要作用。研究发现,无菌小鼠摄入热量高于普通小鼠,其脂肪含量却较之低 40%;将普通小鼠的肠道细菌移植至无菌小鼠肠道内后,两周内后者脂肪含量增加 57%,并发生了胰岛素抵抗。研究提示无菌小鼠体内产生的引发禁食脂肪细胞因子(Fiaf)可以抑制脂肪形成,正常小鼠肠道内的某些细菌可产生禁食脂肪细胞因子抑制酶,故行细菌移植后原无菌小鼠脂肪储备增加。而以人类为对象的研究将瘦者的小肠菌群移植至代谢综合征患者肠内,6 周后接受者胰岛素敏感性提高,产生丁酸(益生元)的肠道菌群数量增加<sup>[1]</sup>。说明胃肠道菌群作为一种环境因子可以调节脂肪贮存和能量获取。胃肠菌群可能是通过减少脂肪酸摄入,促进脂肪酸氧化影响宿主的代谢平衡和饮食中能量的获取。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.04.018

作者单位:200092 上海交通大学新华临床医学院(林天烨);上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科(方文军)

通信作者:方文军,Email:fangwenjun99@sina.com

## 2 肠道菌群改变与代谢的关系

在人类志愿者中进行的基因组分析显示,人类结肠和粪便内的细菌主要为拟杆菌门和厚壁菌门。肠道内厚壁菌门数量较多,其中有乳杆菌属、葡萄球菌属、双歧杆菌属、梭菌属等。早年研究显示先天肥胖的小鼠肠道中,厚壁菌门比例明显上升,拟杆菌门比例下降。Cani 等<sup>[12]</sup>发现高脂饮食可使肠道内的乳酸杆菌属(厚壁菌门)及双歧杆菌属数量下降。一项针对 12 篇肠道菌群变化与肥胖相关性研究的荟萃分析显示肥胖人群肠道中厚壁菌门数量下降,但拟杆菌门所占肠道菌群比例在肥胖和正常人群中的变化无明显差异<sup>[3]</sup>。故此推测厚壁菌门与肥胖表型有关,但尚未被证实。针对肠道菌群比例及其多样性与肥胖的关系仍有待进一步探索,其一:肠道菌群比例的改变是饮食习惯改变或肥胖的结果抑或是肥胖或 2 型糖尿病的原因? 研究发现,2~4 周的西方高脂、高糖饮食即可使血液中脂多糖含量明显升高,同时肠道中双歧杆菌数量降低。双歧杆菌可以保护肠壁屏障,减少肠道吸收内毒素<sup>[4]</sup>。另外,有学者研究体型不同的单卵和异卵双生子粪便中菌群的差异,结果显示同一家系中肠道微生物群类型大致相同,但一对体型相异的双生子的肠道菌群存在差异<sup>[5]</sup>。此研究提示一个生物群体有其固有的肠道微生物基因库,而肠道菌群发生变化的个体可表现为如肥胖等生理状态的改变。其二,早年肠道菌群异常是否会增加未来罹患肥胖的可能性? 研究发现婴儿时期肠菌中金黄色葡萄球菌数目增加的儿童更易超重,而婴儿时期粪便中双歧杆菌比例高的儿童随访至 7 岁与同龄人相比不易出现肥胖<sup>[6]</sup>。

我国一项 2 型糖尿病患者粪便双歧杆菌定量分析发现,2 型糖尿病患者肠道内嗜酸乳杆菌数量升高;双歧杆菌数量下降<sup>[7]</sup>。阿卡波糖是从放线菌中分离得到的寡糖,是  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂的一种,可以阻碍肠道内多糖、双糖和寡糖的降解。口服阿卡波糖 2 周后可以部分改善肠道菌群失调,增加双歧杆菌的数量<sup>[8]</sup>。阿卡波糖降低肠杆菌科细菌数量可能与其可通过大肠埃希菌(肠杆菌科)的细胞膜,从而干扰大肠埃希菌的代谢而抑制其生长有关。阿卡波糖主要降低餐后血糖,并且可显著降低心血管疾病的病死率。因此推测阿卡波糖有独立于降糖作用之外的心血管保护作用。另一项研究测定阿卡波糖治疗组和非阿卡波糖治疗组 2 型糖尿病患者粪便中双歧杆菌、粪肠球菌的含量,结果表明与正常对照组相比,所有糖尿病患者粪便双歧杆菌含量降低,粪肠球菌含量升高;阿卡波糖治疗后,患者粪便中的双歧杆菌含量较非阿卡波糖组显著升高<sup>[9]</sup>。单因素

相关分析发现,基线时双歧杆菌数量与脂多糖、体重指数呈负相关;粪肠球菌数量与脂多糖、体重指数、HbA1c 呈正相关,故提示阿卡波糖可能通过调节患者肠道内菌群,进而调节患者的能量代谢,改善胰岛素抵抗,减轻炎症反应,从而使患者心血管获益。

我国一项关于 2 型糖尿病患者肠道菌群的宏基因组广泛相关性研究从 145 位志愿者中取样,分析近 60 000 种 2 型糖尿病相关标志物。研究显示,正常对照组中的肠道优势基因组群均来自可产生丁酸盐的细菌,而 2 型糖尿病患者肠道中的优势基因组则多数来自条件致病菌,说明 2 型糖尿病患者存在一定程度的肠道菌群失调。该研究还尝试通过 50 种肠道菌群基因标志物筛选出潜在的 2 型糖尿病患者,由此推算出的 2 型糖尿病风险与真实发病情况十分相符<sup>[10]</sup>。

## 3 内毒素在代谢性疾病中的作用机制

研究证明胃肠道菌群可以引发低度炎症反应,导致胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生<sup>[11-12]</sup>。目前研究认为高脂饮食可使机体产生过多炎症因子、游离脂肪酸及其衍生物,升高血浆脂多糖水平,出现代谢性内毒素血症。脂多糖是一种内毒素,来自革兰阴性菌的细胞壁,属病原相关分子模式(PAMP)的一种,可引起强烈炎症反应。人类脂多糖一般在肠道中产生。在啮齿类动物模型中,zonula occludens-1(ZO-1)和 occludin 等紧密连接蛋白的表达下降和分布异常都会引起肠壁通透性增加,导致脂多糖等细菌产物外漏和细菌本身移位,目前认为内毒素血症是导致胰岛素抵抗和慢性炎症反应的主要原因之一<sup>[12-13]</sup>。有研究给小鼠长期注射低剂量脂多糖,模拟饮食诱导肥胖小鼠体内高脂多糖水平,注射 4 周,该小鼠模型已具备高血糖、肝细胞胰岛素抵抗、肥胖、脂肪组织巨噬细胞浸润等特征。为进一步确定脂多糖是代谢性疾病的诱发因素,研究者给脂多糖受体基因敲除小鼠(mice-CD14KO)同样高脂饮食并注射脂多糖,结果脂多糖受体基因敲除小鼠并未出现代谢性疾病<sup>[14]</sup>。

脂多糖进入血液循环并非仅通过损伤的肠壁,脂多糖与乳糜微粒亲和性良好,乳糜微粒可以携带包括长链饱和脂肪酸在内的脂类穿过肠壁,高脂饮食后肠道内乳糜微粒含量增加时,脂多糖可以随乳糜微粒通过肠壁随血到达胰岛素作用靶器官<sup>[14]</sup>。

Toll 样受体(TLR)是哺乳动物固有免疫系统的一类重要受体,通过 PAMP 介导机体发生炎症反应,在糖尿病等以慢性炎症反应为病理生理基础的疾病中起重要作用。在肥胖和 2 型糖尿病患者血浆、骨骼肌和脂肪组织中 TLR4 表达上调,脂多糖是 TLR4



的激动剂,脂多糖的脂肪酸部分(lipid A)对 TLR4 有很强的激动作用,除脂多糖外,饱和脂肪酸也可激动 TLR4。当配体与 TLR4 或其共受体 CD14 和 MD-2 结合后,中间蛋白 TIRAP、MyD88、IRAK 和 TRAF-6 被招募,通过一系列蛋白间的级联反应激活核因子- $\kappa$ B 抑制蛋白激酶-核因子- $\kappa$ B 聚合体和丝裂原活化蛋白激酶通路。上述 TLR4 介导的级联反应和胰岛素抵抗有关,核因子- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶通路的激动会诱导促炎基因(如肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6)的转录,转录产物可引起胰岛素抵抗<sup>[15]</sup>。目前糖尿病的某些治疗思路也是基于 TLR2 和 TLR4 及其配体的表达上调,如吡格列酮可以抑制人单核细胞表达 TLR2 和 TLR4,降低升高的核因子- $\kappa$ B(-63%),白细胞介素-1 $\beta$ (-50%)、白细胞介素-6(-52%)的活性,抑制糖尿病患者体内的炎症反应<sup>[16]</sup>。

Muccioli 等<sup>[17]</sup>提出内源性大麻素系统与肠道屏障功能有关。该系统由多种内生的有生物活性的脂类组成,有花生四烯酸乙醇胺和 2-花生酰基甘油。内源性大麻素系统在肌肉、脂肪组织、胃肠道、胰腺、肝脏和下丘脑中表达,通过激动两种 G 蛋白耦联受体大麻素受体 1 和大麻素受体 2 发挥作用,其生理功能包括调节进食习惯和促进能量摄取和储存。肥胖者的内源性大麻素受体系统较正常者活跃。研究发现,肥胖者肠道屏障的调节主要依赖大麻素受体 1,大麻素受体 1 基因敲除或使用大麻素受体 1 拮抗剂的小鼠进食减少,且肥胖和内毒素血症出现的几率下降。研究发现,肠道菌群可以调节大麻素受体 1,而抗生素可以抑制大麻素受体 1 等在小鼠结肠上的表达。

#### 4 调节肠道菌群与代谢性疾病的治疗

近十年的研究表明肠道菌群与其宿主的免疫、代谢密切相关,肠道菌群通过一系列机制引起低度炎症反应,促进脂肪累积、体重增加和胰岛素抵抗。因此调节肠道菌群的措施有望成为未来预防及治疗代谢性疾病的新思路。

4.1 抗生素对肠道菌群的影响 广谱抗生素改善代谢的机制主要为降低循环脂多糖水平,减轻炎症反应,改善肝脏、肌肉和脂肪组织中的胰岛素抵抗<sup>[3,18]</sup>。给予高脂饮食喂养的小鼠抗生素可使其肠道紧密连接蛋白表达提高,肠壁的通透性下降,但小鼠体重并没有发生显著变化。尽管抗生素治疗有效,其显然不是治疗人类代谢性疾病的最好手段,因为抗生素的过度使用可引起耐药性、肠道菌群紊乱等问题。

#### 4.2 微生物制剂治疗代谢性疾病

4.2.1 益生菌调节肠道菌群 益生菌是对宿主有益的一类活微生物。国内益生菌制剂已经用于多种

疾病的治疗,如急、慢性腹泻、功能性胃肠病、新生儿黄疸、肝脏疾病、炎性肠病等。现已投入使用的益生菌为乳酸杆菌和双歧杆菌,益生菌制剂辅助治疗代谢性疾病为新近提出的概念,未来可能将会出现更多的相关研究。

4.2.2 益生元调节肠道菌群 益生元是食物中不可消化的成分,主要是非消化性的低聚糖,在调节肠道菌群的研究中使用最多的益生元为菊粉型果糖、低聚半乳糖和抗性淀粉。肠道菌群利用低聚糖的能力不同,低聚糖可被双歧杆菌等益生菌优先利用而抑制肠道有害菌群的生长。低聚糖被发酵分解后产生有机酸,如醋酸、丙戊酸和丁酸等短链脂肪酸,有机酸可调节肠道 pH 值,促进肠道蠕动,营养结肠上皮细胞。

胰高血糖素样肽(GLP)-1 是一种肠促胰岛素,可促进胰岛素的合成及释放,降低胰高血糖素水平,延缓胃排空及抑制食欲。Aziz 等<sup>[19]</sup>的研究显示,抗性淀粉可以增加盲肠内短链脂肪酸浓度,增加 GLP-1 的循环浓度,使实验动物的腹腔脂肪含量和血糖水平皆下降。Ghrelin 是一种刺激食欲的胃肠激素,高脂饮食喂养的小鼠脑组织内 ghrelin 含量高于普通饮食喂养的小鼠,益生元可以降低小鼠体内 ghrelin 的含量使其食欲降低<sup>[20-21]</sup>。菊粉型果聚糖有利于保持体重指数和体脂含量,对肥胖者进行 3 个月的果聚糖治疗可使 ghrelin 分泌减少而抑制食欲的肽 YY 增加,从而成功降低体重。此外,果聚糖的某些成分可以调节高脂饮食喂养小鼠的神经元活动,从而控制食物的摄取<sup>[22]</sup>。益生元调节胃肠道激素与肠道内分泌细胞 L 细胞的数量增加有关,L 细胞作为肠道内分泌细胞的一种,分泌 GLP-1、GLP-2、肽 YY 等多种重要肽类激素,可以促进胰岛素分泌、控制食欲,有利于控制血糖和体重<sup>[23]</sup>。

肠道菌群和肠道亚临床炎症反应的发生、发展密切相关,在肥胖和糖尿病人群中血清脂多糖明显升高。益生元可以通过增加 L 细胞分泌维持肠道屏障作用的蛋白(GLP-2 等)的表达和活性,与动物模型血清中升高的脂多糖相互作用,抑制脂多糖的吸收。另外,益生元还可以通过降低肠道内源性大麻素系统的活性参与调节肠道屏障功能<sup>[9]</sup>。

#### 5 结论与展望

肥胖者和正常体重者肠道菌群的差异,以及肠道菌群与代谢疾病关系的研究提示:肠道菌群,作为一种新发现的代谢相关因素,参与肥胖和代谢性疾病的发生。肠道菌群可引发内毒素血症、低度炎症反应和胰岛素抵抗,使肠道菌群可能成为肥胖和代谢性疾病治疗的新靶点。

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6):1470-1481.
- [3] Angelakis E, Armougom F, Million M, et al. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans[J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(1):91-109.
- [4] Cani PD, Delzenne NM, Amar J, et al. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding[J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2008, 56(5):305-309.
- [5] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. *Nature*, 2009, 457(7228):480-484.
- [6] Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(3):534-538.
- [7] Lê KA, Li Y, Xu X, et al. Alterations in fecal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in type 2 diabetic patients in Southern China population[J]. *Front Physiol*, 2012, 3:496.
- [8] 肖党生, 王招娣, 杨云梅, 等. 糖尿病患者肠道菌群研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2006, 18(4):275-276.
- [9] 刘海霞, 李晶, 刘奔, 等. 阿卡波糖对 2 型糖尿病患者粪便中双歧杆菌数量的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(3):928-931.
- [10] Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DM, et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10):2823-2834.
- [11] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1761-1772.
- [12] Shen J, Obin MS, Zhao LP. The gut microbiota, obesity and insulin resistance[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(1):39-58.
- [13] Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:986734.
- [14] Ghoshal S, Witta J, Zhong J, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(1):90-97.
- [15] Hussey SE, Liang H, Costford SR, et al. TAK-242, a small-molecule inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, unveils similarities and differences in lipopolysaccharide- and lipid-induced inflammation and insulin resistance in muscle cells[J]. *Biosci Rep*, 2013, 33(1):37-47.
- [16] Dasu MR, Park S, Devaraj S, et al. Pioglitazone inhibits Toll-like receptor expression and activity in human monocytes and db/db mice[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(8):3457-3464.
- [17] Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis[J]. *Mol Syst Biol*, 2010, 6:392.
- [18] 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.
- [19] Aziz AA, Kenney LS, Goulet B, et al. Dietary starch type affects body weight and glycemic control in freely fed but not energy-restricted obese rats[J]. *J Nutr*, 2009, 139(10):1881-1889.
- [20] 张姗姗, 魏莹, 刘戈力, 等. 代谢综合征幼鼠脑组织 ghrelin 含量与代谢紊乱关系的研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2013, 33(3):158-162.
- [21] Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome[J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(1):29-34.
- [22] Anastasovska J, Arora T, Sanchez Canon GJ, et al. Fermentable carbohydrate alters hypothalamic neuronal activity and protects against the obesogenic environment[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(5):1016-1023.
- [23] Everard A, Lazarevic V, Derrien M, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice[J]. *Diabetes*, 2011, 60(11):2775-2786.

(收稿日期: 2014-03-16)

(上接第 273 页)

- rat model[J]. *PLoS One*, 2013, 8:e78217.
- [5] Wang C H, Wang C C, Huang H C, et al. Mitochondrial dysfunction leads to impairment of insulin sensitivity and adiponectin secretion in adipocytes[J]. *FEBS J*, 2013, 280(4):1039-1050.
- [6] Taheripak G, Bakhtiyari S, Rajabibazl M, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibition ameliorates palmitate-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in skeletal muscle cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65:1435-1446.
- [7] Widlansky ME, Gutterman D D. Regulation of endothelial function by mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(6):1517-1530.
- [8] Shimasaki Y, Pan N, Messina LM, et al. Uncoupling protein 2 impacts endothelial phenotype via p53-mediated control of mitochondrial dynamics[J]. *Circ Res*, 2013, 113(7):891-901.
- [9] Robbins D, Zhao Y. New aspects of mitochondrial uncoupling proteins (UCPs) and their roles in tumorigenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(8):5285-5293.
- [10] Bertrand C, Blanchet E, Pessemesse L, et al. Mice lacking the p43 mitochondrial T<sub>3</sub> receptor become glucose intolerant and insulin resistant during aging[J]. *PLoS One*, 2013, 8:e75111.
- [11] Pessemesse L, Schlernitzauer A, Sar C, et al. Depletion of the p43 mitochondrial T<sub>3</sub> receptor in mice affects skeletal muscle development and activity[J]. *FASEB J*, 2012, 26(2):748-756.
- [12] Aguayo-Mazzucato C, Koh A, El Khattabi I, et al. MafA expression enhances glucose-responsive insulin secretion in neonatal rat beta cells[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(3):583-593.
- [13] Kondo T, El Khattabi I, Nishimura W, et al. p38 MAPK is a major regulator of MafA protein stability under oxidative stress[J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(8):1281-1290.
- [14] Aguayo-Mazzucato C, Zavacki A M, Marinellarena A, et al. Thyroid hormone promotes postnatal rat pancreatic  $\beta$ -cell development and glucose-responsive insulin secretion through MAFA [J]. *Diabetes*, 2013, 62(5):1569-1580.
- [15] Park KS, Chan JC, Chuang LM, et al. A mitochondrial DNA variant at position 16189 is associated with type 2 diabetes mellitus in Asians[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(4):602-608.
- [16] Liou CW, Chen JB, Tiao MM, et al. Mitochondrial DNA coding and control region variants as genetic risk factors for type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(10):2642-2651.
- [17] Jung HS, Lee MS. Role of autophagy in diabetes and mitochondria[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1201:79-83.
- [18] Ebato C, Uchida T, Arakawa M, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(4):325-332.
- [19] Marselli L, Bugliani M, Suleiman M, et al.  $\beta$ -Cell inflammation in human type 2 diabetes and the role of autophagy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(Suppl 3):130-136.
- [20] van Tienen FH, Praet SF, de Feyter HM, et al. Physical activity is the key determinant of skeletal muscle mitochondrial function in type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9):3261-3269.
- [21] Gauthier BR, Wiederkehr A, Baquié M, et al. PDX1 deficiency causes mitochondrial dysfunction and defective insulin secretion through TFAM suppression[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(2):110-118.

(收稿日期: 2014-01-20)