

## · 综述 ·

## 短链脂肪酸在 2 型糖尿病发病机制中的作用

王雪姣 丁晓颖 彭永德

**【摘要】** 短链脂肪酸(SCFA)是由肠道菌群发酵膳食纤维产生的代谢产物,饮食结构变化通过改变肠道菌群结构与功能,影响 SCFA 的产生。近来研究发现,SCFA 通过调节胃肠道激素分泌、胰岛素敏感性及糖、脂代谢,参与了 2 型糖尿病的发生、发展。对 SCFA 的深入研究,为阐明 2 型糖尿病发病机制及其预防和治疗提供了新的思路和靶点。

**【关键词】** 短链脂肪酸;肠道菌群;肥胖;代谢综合征;2 型糖尿病

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(81370904);上海市卫计委重点项目(201440033);上海交通大学医工交叉项目(YG2015ZD08, YG2015MS30);上海交通大学医学院王宽诚医学奖励基金项目(2015);上海松江科委项目(15SJGG54);上海松江卫计委攀登医学合作项目(0702N14003);上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12015304)

**The role of short chain fatty acids in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus** Wang Xuejiao, Ding Xiaoying, Peng Yongde. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Peng Yongde, Email: pengyongde0908@126.com

**【Abstract】** Short chain fatty acids(SCFA) are metabolic products of the gut microbiota fermentation of dietary fiber, and are influenced by the structure and function of gut microbiota with the change of diet. Recent studies have indicated that SCFA may play an important role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, which is involved in the regulation of secretion of gut hormones, insulin sensitivity, glucose and lipid metabolism and so on. Further researches related to SCFA may provide a new measure and target to clarify the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus as well as to prevent and treat it.

**【Key words】** Short chain fatty acids; Gut microbiota; Obesity; Metabolic syndrome; Type 2 diabetes mellitus

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81370904); Key Projects of Shanghai Municipal Health Bureau Research Fund (201440033); Shanghai Jiaotong University Research Funding on Medical and Engineering Interdisciplinary Projects (YG2015ZD08, YG2015MS30); Wang Kuancheng Prize Fund for Medicine, Shanghai Jiaotong University School of Medicine(2015); Project for Science and Technology Development of Shanghai Songjiang District (15SJGG54); Songjiang District Health Bureau of Climbing Medical Program (0702N14003); Shanghai Shen Kang Hospital Development Center for Chronic Disease Prevention and Control Project (SHDC12015304)

现代生活方式中高摄入、低能耗,使肥胖在全球范围内蔓延,给社会带来了沉重的医疗经济负担<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病(T2DM)是一种慢性代谢性疾病,受遗传和环境因素影响。最新研究发现,短链脂肪酸(SCFA)与 T2DM 的能量代谢平衡直接相关,通过与其受体结合促进胃肠道激素释放,调节糖、脂代谢

和胰岛素抵抗。

## 1 SCFA 概述

SCFA 是由回肠末端和结肠内细菌发酵膳食纤维产生的代谢产物,主要包括乙酸、丙酸、丁酸等,并由结肠吸收入血循环<sup>[2]</sup>。肠道内 SCFA 的浓度和构成与摄入的膳食纤维类型有关<sup>[3]</sup>。

肠道菌群发酵产生的 SCFA,约 95% 被结肠吸收,经过代谢为人体提供约 5% ~ 10% 的能量。其中丁酸被结肠上皮细胞利用作为其主要能量来源;丙酸则被吸收运送至肝脏进行糖、脂代谢,并且能够抑

制胆固醇的合成;乙酸经血循环进入肝脏代谢,是胆固醇合成最主要的底物<sup>[4]</sup>。SCFA是肠道菌群发酵膳食纤维的主要代谢产物;外源性SCFA可对抗食源性肥胖和胰岛素抵抗<sup>[5]</sup>。G 蛋白耦联受体 43 (GPR43, 又名游离脂肪酸受体 2, FFAR2)、G 蛋白耦联受体 41 (GPR41, 又名游离脂肪酸受体 3, FFAR3)是目前已发现仅有的两种特异性SCFA跨膜受体,在结肠、脂肪组织、肌肉和肝脏等组织中表达,GPR43通过 G 蛋白通路Gi/o和Gq/11引起细胞内cAMP的降低和Ca<sup>2+</sup>的增多,GPR41通过Gi/o引起细胞内cAMP的降低,表明SCFA通过与其受体特异性结合,参与机体周围组织的能量代谢<sup>[6]</sup>。

## 2 SCFA 与 T2DM 发病机制

2.1 SCFA 与肠道菌群 人体肠道内约有 10<sup>13</sup> ~ 10<sup>14</sup>个微生物,其中大部分是细菌,小部分是产甲烷古菌和酵母菌<sup>[7]</sup>。肠道菌群的 90%由厚壁菌门(包括梭状芽孢杆菌、瘤胃球菌属、罗氏菌属)和拟杆菌门(拟杆菌属、普氏菌属)构成,其次为放线菌门(双歧杆菌)、变形菌门(主要是大肠杆菌)和梭杆菌门等<sup>[8]</sup>。肠道菌群可为机体提供一系列其本身不具备的酶,参与膳食纤维的降解,产生SCFA<sup>[2]</sup>。

多项研究发现,饮食结构改变可导致肠道菌群结构改变,从而影响膳食纤维发酵产生的SCFA种类和数量。Yang等<sup>[9]</sup>研究发现,不同类型纤维发酵可引起粪便菌群结构不同,果胶可使双歧杆菌丰度升高25%,而瓜尔胶可富集拟杆菌门,β 葡聚糖富集厚壁菌门,拟杆菌门丰度与丙酸产量呈正相关,柔嫩梭菌属丰度与丁酸产量呈正相关。Jakobsdottir等<sup>[10]</sup>研究也发现,瓜尔胶可引起小鼠拟杆菌门丰度的升高。小鼠由普通饮食转变为高脂饮食,可使肠道菌群中拟杆菌门丰度降低,厚壁菌门和变形菌门丰度升高,SCFA的产生受到影响。罗氏菌属是厚壁菌门中丰度较高的产丁酸盐菌属,高蛋白、低碳水化合物饮食情况下罗氏菌属丰度降低,这与粪便内丁酸盐水平的降低直接相关<sup>[11]</sup>。以上研究阐释了SCFA和肠道菌群结构的相关性,说明通过改变饮食结构,改善机体肠道菌群结构和功能,可影响SCFA的产生。

研究发现,肥胖组个体粪便SCFA浓度较正常体重组高,厚壁菌门/拟杆菌门的比值(F/B)和粪便SCFA浓度呈正相关,拟杆菌门数和体重指数、SCFA浓度呈负相关<sup>[12-13]</sup>。表明F/B值、粪便SCFA浓度、肥胖三者密切相关。粪便SCFA浓度升高可能是因为肥胖组SCFA产生增加或者吸收减少,也可能由于

其体内利用SCFA作为能量来源的菌群减少。

2.2 SCFA 与胰岛素抵抗 肥胖、T2DM 常伴胰岛素抵抗,这是机体糖、脂代谢紊乱的结果。脂肪酸代谢是决定胰岛素敏感性的一个重要因素,肝脏、脂肪和肌肉等组织内脂肪酸代谢障碍可促进胰岛素抵抗的发生。

den Besten等<sup>[14]</sup>研究提示,给小鼠口服SCFA治疗,可降低或逆转其体重和脂肪组织的增加。den Besten等<sup>[15]</sup>给C57Bl/6J小鼠喂以含不同剂量瓜尔胶饮食后发现,瓜尔胶组盲肠中SCFA单羧酸转运蛋白(MCT)-1、MCT-2的mRNA表达升高,瓜尔胶的摄入可降低小鼠体重、体内脂肪含量,抑制肝脏脂肪合成,降低空腹血糖、胰岛素水平以及稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),提示瓜尔胶的摄入可改善机体胰岛素抵抗。普通饮食饲喂FFAR2<sup>-/-</sup>小鼠和GPR43高表达小鼠,前者呈现肥胖表型,后者体重保持正常,表明脂肪细胞中GPR43的激活抑制了胰岛素信号通路,减少了脂肪细胞内脂肪堆积和其他组织中脂质、葡萄糖的利用<sup>[16]</sup>。

动物研究表明,SCFA由肠上皮细胞吸收入血,到达门静脉,参与肝脏葡萄糖和脂肪酸代谢,提高机体胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗<sup>[17]</sup>。Robertson等<sup>[18]</sup>研究发现,GPR43和GPR41在脂肪组织和肌肉组织中均表达,SCFA可增强外周组织如肌肉、脂肪组织的脂肪酸氧化利用,从而可提高外周组织胰岛素敏感性。肝脏AMP活化蛋白激酶(AMPK)信号转导通路和过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)γ在机体糖、脂代谢过程中起重要作用。高膳食纤维摄入可使门静脉SCFA浓度升高,激活肝脏AMPK信号通路,从而促进脂肪酸氧化、抑制糖异生和脂肪生成<sup>[19]</sup>。den Besten等<sup>[14]</sup>发现,内源性SCFA可通过升高PPARγ靶基因的表达,抑制或逆转高脂饮食诱发的小鼠代谢异常,其由脂肪生成向脂肪氧化转变;线粒体解耦联蛋白-2的表达和AMP/ATP比例的增加,通过激活AMPK刺激了肝脏和脂肪组织内脂肪酸氧化代谢,但在PPARγ基因缺失的小鼠体内,SCFA对肝脏脂肪变性的抑制作用消失。PPARγ是胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类的靶分子,表明SCFA可通过PPARγ调节糖、脂代谢,增强胰岛素敏感性。此外,SCFA还通过促进胰高血糖素样肽(GLP)-1、肽YY、ghrelin、瘦素等胃肠道激素的分泌,降低体内血糖、游离脂肪酸水平,改善机体胰岛素抵抗<sup>[20]</sup>。

2.3 SCFA 与胰岛β细胞功能 基于基因表达和

免疫荧光技术的研究发现, FFAR2 和 FFAR3 基因在胰岛  $\beta$  细胞中表达, 并在葡萄糖诱导的胰岛素分泌 (GSIS) 过程中起着重要作用<sup>[21-23]</sup>。

Priyadarshini 等<sup>[21]</sup>将 FFAR2 基因缺陷小鼠和野生型小鼠模型进行对比发现, 前者高糖钳夹试验中表现出胰岛素分泌轻度缺乏; 高糖状态下, 胰岛细胞 GSIS 作用减弱, 但在低糖状态下, 胰岛  $\beta$  细胞功能正常。

Winzell 和 Ahrén<sup>[22]</sup>发现, Gq/11 通路激活可通过动员  $\text{Ca}^{2+}$  增强 GSIS 作用, 而 Gi/o 通路抑制 cAMP 生成, 从而减弱 GSIS 作用。在小鼠胰岛  $\beta$  细胞内, GPR43 对 GSIS 的作用是增强或抑制, 取决于两个通路的选择性激活。内源性乙酸可动员  $\text{Ca}^{2+}$  聚集, 通过 GPR43 激活 Gq/11 通路介导 GSIS 作用增强, 外源性特异性 GPR43 激动剂通过对 Gq/11 和 Gi/o 通路的选择性激活, 使 GSIS 作用或增强或减弱。Tang 等<sup>[23]</sup>的研究也证明了乙酸通过 GPR43、GPR41 介导的 Gi/o 通路对 GSIS 有抑制作用。

McNelis 等<sup>[24]</sup>用 GPR43 激动剂苯乙酰胺在体外处理小鼠胰岛、人胰岛和 MIN6 胰岛细胞, 均可通过 Gq/11 通路和磷脂酶 C 通路使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  和三磷酸肌醇水平升高, 胰岛素分泌增多; 用苯乙酰胺处理 MIN6 细胞,  $\beta$  细胞增殖和基因表达增强; 高脂喂养小鼠  $\beta$  细胞内 GPR43 表达和血浆乙酸水平升高; 高脂喂养 FFAR2 基因缺陷小鼠则表现为胰岛素分泌缺乏、葡萄糖不耐受、胰岛细胞增殖和分化基因表达减少。

以上研究均说明, SCFA 激动 GPR43 在胰岛素分泌中起相关作用, 目前为止, SCFA 促进或抑制胰岛素分泌及相应分子机制尚未完全阐明。未来迫切需要探讨  $\beta$  细胞内 GPR43、GPR41 信号通路的影响因素, 以明确 SCFA 影响胰岛素分泌的分子机制及其在胰岛  $\beta$  细胞功能中的作用。

**2.4 SCFA 通过脑-肠轴调节脑肠肽、胃肠肽的分泌与释放** 脑肠肽、胃肠肽主要包括胆囊收缩素、促胰液素、生长抑素、胃动素、GLP-1、GLP-2、肽 YY 等, 由 D 细胞、L 细胞和肠嗜铬细胞等肠道内分泌细胞分泌。肠道 L 细胞主要位于末端回肠和结肠。在哺乳动物的结肠内, 细菌发酵产生大量 SCFA, 参与肠道多种功能的调控。近年来多项研究发现, 高膳食纤维摄入可降低 T2DM 发病风险, 其作用机制之一为通过 SCFA 激活 GPR43 和 GPR41, 介导脑肠肽、胃肠肽的分泌, 参与能量摄入与平衡的调节<sup>[20]</sup>。

对啮齿类动物研究发现, SCFA 可通过激活 GPR43 和 GPR41 通路刺激肠道 L 细胞释放 GLP-1 和肽 YY。Tolhurst 等<sup>[25]</sup>发现, FFAR2 基因缺陷小鼠与野生型小鼠相比, GLP-1 基础水平降低 43%, 糖负荷情况下 GLP-1 分泌减少 47%, 提示 GPR43 在小鼠结肠 GLP-1 的分泌中发挥重要作用。Psichas 等<sup>[26]</sup>用 180 mmol/L 丙酸盐灌肠刺激小鼠, FFAR2 基因缺陷小鼠门静脉 GLP-1 和肽 YY 水平较野生型小鼠结肠细胞明显降低。SCFA 刺激 FFAR2 或 FFAR3 基因缺陷的小鼠, GLP-1 释放均减少, 提示 GPR41 也参与了 SCFA 诱导的 GLP-1 释放<sup>[5, 25]</sup>。近年来关于膳食纤维发酵和 GLP-1、肽 YY 分泌释放对体重影响的人群研究越来越多。Cani 等<sup>[27]</sup>用每日 16 g 的低聚果糖干预健康受试者 2 周, 发现受试者饥饿感降低, 餐后血浆 GLP-1 和肽 YY 水平升高。Parnell 和 Reimer<sup>[28]</sup>对肥胖受试者的研究得出同样结果, 每日 21 g 低聚果糖持续摄入 12 周, 受试者发生显著的体重下降, 这和肽 YY 分泌增加、能量摄入减少相关。

荧光标记细胞分选技术显示, 小鼠结肠 L 细胞表达 GPR43 和 GPR41, 乙酸和丙酸可升高细胞内钙离子水平, 通过激活 Gq/11 通路引起 GLP-1 的释放<sup>[25]</sup>。Li 等<sup>[29]</sup>研究发现, 大剂量乙酸可诱导体外培养的野生型小鼠结肠细胞分泌 GLP-1, 来自  $\alpha$ -味蛋白基因敲除小鼠的结肠细胞则不表达, 味蛋白是 Gi/o 通路家族成员, 证实 GPR43 或 GPR41 耦联 Gi/o 对结肠 GLP-1 分泌释放的作用。

综上所述, SCFA 对能量代谢的影响与调控已成为代谢领域研究的热点和前沿, 但肠道菌群是否通过调控 SCFA 来间接调控 T2DM 患者代谢性炎症反应和糖、脂代谢, 有待进一步探索。随着 SCFA 在 T2DM 发生、发展中作用研究的深入, 不断挖掘并认识 SCFA 在预防和治疗 T2DM 中的潜力, 将为 T2DM 的治疗提供新方向、新靶点。

## 参 考 文 献

- [1] Misra A, Singhal N, Khurana L. Obesity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes in developing countries: role of dietary fats and oils[J]. J Am Coll Nutr, 2010, 29(3 Suppl): 289S-301S.
- [2] Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood[J]. Gut, 1987, 28(10): 1221-1227.
- [3] Nilsson U, Nyman M. Short-chain fatty acid formation in the hindgut of rats fed oligosaccharides varying in monomeric compo-

- sition, degree of polymerisation and solubility [J]. Br J Nutr, 2005, 94 (5) : 705-713.
- [4] Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health [J]. J AOAC Int, 2012, 95 (1) : 50-60.
- [5] Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms [J]. PLoS One, 2012, 7 (4) : e35240. DOI: 10.1371/journal.pone.0035240.
- [6] Le Poul E, Loison C, Struyf S, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (28) : 25481-25489. DOI: 10.1074/jbc.M301403200.
- [7] Blaut M. Ecology and physiology of the intestinal tract [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2013, 358, 247-272. DOI: 10.1007/82\_2011\_192.
- [8] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. Science, 2005, 308 (5728) : 1635-1638. DOI: 10.1126/science.1110591.
- [9] Yang J, Martínez I, Walter J, et al. *In vitro* characterization of the impact of selected dietary fibers on fecal microbiota composition and short chain fatty acid production [J]. Anaerobe, 2013, 23: 74-81. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2013.06.012.
- [10] Jakobsdottir G, Xu J, Molin G, et al. High-fat diet reduces the formation of butyrate, but increases succinate, inflammation, liver fat and cholesterol in rats, while dietary fibre counteracts these effects [J]. PLoS One, 2013, 8(11) : e80476. DOI: 10.1371/journal.pone.0080476.
- [11] Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces [J]. Appl Environ Microbiol, 2007, 73 (4) : 1073-1078. DOI: 10.1128/AEM.02340-06.
- [12] Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, et al. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans [J]. Nutr Diabetes, 2014, 4: e121. DOI: 10.1038/nutd.2014.23.
- [13] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. Nature, 2006, 444 (7122) : 1027-1031. DOI: 10.1038/nature05414.
- [14] den Besten G, Bleeker A, Gerding A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR $\gamma$ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation [J]. Diabetes, 2015, 64 (7) : 2398-2408. DOI: 10.2337/db14-1213.
- [15] den Besten G, Havinga R, Bleeker A, et al. The short-chain fatty acid uptake fluxes by mice on a guar gum supplemented diet associate with amelioration of major biomarkers of the metabolic syndrome [J]. PLoS One, 2014, 9 (9) : e107392. DOI: 10.1371/journal.pone.0107392.
- [16] Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1829. DOI: 10.1038/ncomms2852.
- [17] Beauvieux MC, Roumes H, Robert N, et al. Butyrate ingestion improves hepatic glycogen storage in the re-fed rat [J]. BMC Physiol, 2008, 8: 19. DOI: 10.1186/1472-6793-8-19.
- [18] Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, et al. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82 (3) : 559-567.
- [19] Zhang BB, Zhou G, Li C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome [J]. Cell Metab, 2009, 9 (5) : 407-416. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.03.012.
- [20] Freeland KR, Wolever TM. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- $\alpha$  [J]. Br J Nutr, 2010, 103 (3) : 460-466. DOI: 10.1017/S0007114509991863.
- [21] Priyadarshini M, Villa SR, Fuller M, et al. An acetate-specific GPCR, FFAR2, regulates insulin secretion [J]. Mol Endocrinol, 2015, 29 (7) : 1055-1066. DOI: 10.1210/me.2015-1007.
- [22] Winzell MS, Ahrén B. G-protein-coupled receptors and islet function-implications for treatment of type 2 diabetes [J]. Pharmacol Ther, 2007, 116 (3) : 437-448. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.08.002.
- [23] Tang C, Ahmed K, Gille A, et al. Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes [J]. Nat Med, 2015, 21 (2) : 173-177. DOI: 10.1038/nm.3779.
- [24] McNelis JC, Lee YS, Mayoral R, et al. GPR43 potentiates  $\beta$ -cell function in obesity [J]. Diabetes, 2015, 64 (9) : 3203-3217. DOI: 10.2337/db14-1938.
- [25] Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 [J]. Diabetes, 2012, 61 (2) : 364-371. DOI: 10.2337/db11-1019.
- [26] Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents [J]. Int J Obes (Lond), 2015, 39 (3) : 424-429. DOI: 10.1038/ijo.2014.153.
- [27] Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal [J]. Am J Clin Nutr, 2009, 90 (5) : 1236-1243. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28095.
- [28] Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults [J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89 (6) : 1751-1759. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27465.
- [29] Li Y, Kokrashvili Z, Mosinger B, et al. Gustducin couples fatty acid receptors to GLP-1 release in colon [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 304 (6) : E651-E660. DOI: 10.1152/ajpendo.00471.2012.