

## · 综述 ·

## 2 型糖尿病治疗方法对肠道菌群的影响

顾子良 王洪东 朱大龙 毕艳

**【摘要】** 近年来越来越多的研究表明,肠道菌群与 2 型糖尿病密切相关,其在 2 型糖尿病的发生、发展过程中扮演了重要角色。饮食、运动、降糖药物、代谢手术等糖尿病治疗方法在降低血糖的同时均影响肠道菌群的结构和功能,而肠道菌群的变化可能是这些糖尿病治疗方法改善机体代谢紊乱的机制之一。

**【关键词】** 2 型糖尿病;肠道菌群

**基金项目:**江苏省重点研发专项(BE2016606)

**Effects of treatment of type 2 diabetes on gut microbiota** Gu Ziliang, Wang Hongdong, Zhu Dalong, Bi Yan. Department of Endocrinology, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Wang Hongdong, Email: dong\_fighting@163.com

**【Abstract】** In recent years, more and more studies have shown that human gut microbiota was closely related to type 2 diabetes, which plays a pivotal role in the pathogenesis and development of type 2 diabetes. Treatment of type 2 diabetes such as diet, exercise, hypoglycemic drugs and metabolic surgery can influence the structure and function of gut microbiota while lowering blood glucose. The change of gut microbiota may be one of the mechanisms that treatment of type 2 diabetes improve the body's metabolic disorders.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; Gut microbiota

**Fund program:** Key Projects of Jiangsu Province of China (BE2016606)

近年来,我国的糖尿病患病率呈上升趋势。多项研究显示,肠道菌群与 2 型糖尿病关系密切,肠道菌群在 2 型糖尿病的发生、发展过程中扮演了重要角色。本文就多种 2 型糖尿病治疗方法对肠道菌群的影响及相关机制作一综述,旨在为寻找治疗 2 型糖尿病的新靶点提供思路。

### 1 肠道菌群概述

人体肠道中定植着大量微生物,称为肠道菌群,其由主要来自 9 个菌门的超过 3 500 种细菌组成,而其中大约 90% 属于厚壁菌门及拟杆菌门,其次是变形菌门,另有少量分属放线菌门、梭菌、螺旋体门、疣微菌门和蓝藻菌门等。肠道菌群重量约为 1.5 kg,细胞数量是人体细胞数量的 10 倍左右,而由其所编码的基因总量至少是人体自身编码基因数量的 100 倍,故被统称为宏基因组<sup>[1-3]</sup>。胎儿时期的人类肠道是无菌的,并且由于环境、喂养方式等因素影响,在婴幼儿时期肠道菌群结构不稳定,直到开始进食

固体性食物或生长至 2~3 岁后,肠道菌群结构逐渐稳定并接近成人<sup>[4]</sup>。肠道菌群在人体成长过程中,通过与人体长期协同进化,成为人体后天获得的一个“新器官”。肠道菌群在调节人体生理代谢方面具有不可替代的作用,而肠道菌群失调则可能引起机体代谢紊乱,继而导致胃肠道疾病的发生,还可能诱发肥胖、心血管疾病、糖尿病等代谢相关疾病<sup>[5]</sup>。

### 2 肠道菌群与 2 型糖尿病

肠道菌群结构和功能上的变化和高血糖、胰岛素抵抗等密切相关,肠道菌群及其相关代谢产物在葡萄糖代谢、胰岛素抵抗以及慢性炎症反应等 2 型糖尿病的病理生理机制中发挥重要作用。

2012 年,深圳华大基因研究院利用宏基因组测序对 345 例中国受试者肠道菌群 DNA 进行两阶段全基因组关联分析,结果显示,2 型糖尿病患者存在中度肠道菌群失调,数种常见的产丁酸盐细菌(如罗氏菌属和柔嫩梭菌群)丰度降低,而多种条件致病菌(如粪拟杆菌、大肠杆菌等)以及肠道菌群的黏液素降解菌和硫酸盐还原菌增多<sup>[6]</sup>。2013 年一项欧洲人群宏基因组测序研究比较了正常女性、糖耐量受损女性及 2 型糖尿病女性 3 组间的肠道菌群变

化,研究发现,相较于非糖尿病组,2 型糖尿病组肠道菌群中有 4 种乳杆菌属增加以及 5 种梭菌属减少,并且乳杆菌与血糖、HbA1c 呈正相关,而梭菌属则与血糖、HbA1c、胰岛素、C 肽、甘油三酯呈负相关,但与脂联素、高密度脂蛋白-胆固醇呈正相关<sup>[7]</sup>。

以上研究证实,肠道菌群与 2 型糖尿病的发生、发展存在密切联系,而肠道菌群的变化对于机体生理代谢的作用也值得进一步探究。

### 3 2 型糖尿病治疗方法对肠道菌群的影响

3.1 饮食对肠道菌群的影响 研究发现,饮食结构变化可以引起肠道菌群改变,影响肠道菌群的功能<sup>[6,8]</sup>。有研究者对 98 名志愿者进行饮食干预,并用 16sRNA 测序方法检测志愿者们肠道菌群的变化情况,发现长期饮食干预与人体肠道菌群构成变化呈显著相关性。饮食以肉类为主的人群肠道菌群构成更倾向于拟杆菌,而饮食以碳水化合物为主的人群肠道菌群构成更倾向于普氏菌<sup>[9]</sup>。

在另一项研究中,将住院治疗的 2 型糖尿病患者随机分为对照组和干预组,各 50 例,并选取同时期健康体检者 50 名作为健康组。对照组接受生活方式干预及口服降糖药治疗,干预组除上述治疗外,给予高膳食纤维低血糖生成指数饮食,共持续 6 个月。结果显示,干预组柔嫩梭菌类、肠球菌属、大肠埃希菌属低于对照组,但高于健康组;而其拟杆菌属、双歧杆菌属、乳酸杆菌属高于对照组,但低于健康组<sup>[10]</sup>。

也有研究者通过改变 2 型糖尿病患者蛋白质和碳水化合物摄入量,分析其对肠道菌群的影响,发现双歧杆菌属、乳杆菌属和拟杆菌属与碳水化合物摄入量、蛋白质摄入量及空腹血糖呈负相关<sup>[11]</sup>。

上述研究表明,饮食结构变化可以影响肠道菌群组成,提示可以通过改变饮食习惯来影响肠道菌群的结构,继而缓解某些疾病。但需要更多的研究证据来证实长期或短期饮食习惯对于肠道菌群结构和功能的影响。

3.2 运动对肠道菌群的影响 近年来有多项研究发现,运动对肠道菌群有一定影响。一项针对专业橄榄球运动员的研究显示,运动可显著提高肠道菌群的多样性,其厚壁菌门、瘤胃球菌、琥珀酸弧菌科含量增加,拟杆菌门、乳酸杆菌科含量下降;同时运动可以降低运动员体内的炎症反应,并使相关代谢指标得到改善<sup>[12]</sup>。但另有研究者利用 DNA 指纹图技术对中长跑运动员肠道菌群结构变化进行检测,发现运动员在大强度的运动训练后,肠道菌群中大肠杆菌的数量明显上升;而大肠杆菌作为一种条件

致病菌,可能使运动员肠道易受外界有害因素的影响,从而导致肠道功能紊乱<sup>[13]</sup>。

这两项研究结果表明,运动可增加肠道菌群的多样性,并可以改变肠道内不同菌群成份比例,但肠道菌群结构的改变对于机体生理代谢的影响需更多的研究来探讨。

3.3 二甲双胍对肠道菌群的影响 二甲双胍作为 2 型糖尿病的一线用药,其作用机制仍有待完全阐明。在一项随机、双盲、安慰剂对照研究中,研究者将新诊断 2 型糖尿病患者随机分为安慰剂组( $n=18$ )和二甲双胍组( $n=22$ ),治疗 4 个月后通过对粪便样本测序发现,二甲双胍组肠道菌群结构改善,肠道中部分提高代谢水平的细菌如产丁酸盐和丙酸盐的细菌数量增加;而安慰剂组肠道中产生短链脂肪酸的细菌水平较低<sup>[14]</sup>。

上述研究提示,二甲双胍在降低 2 型糖尿病患者血糖的同时可以改善肠道菌群结构,增加产短链脂肪酸(如丁酸)细菌的数量。在既往研究中,丁酸通过细菌发酵代谢产生的丁酸酯被认为具有抗炎作用,同时还可升高胰高血糖素样肽-1 水平,使 2 型糖尿病患者获益<sup>[15-16]</sup>。

3.4 阿卡波糖对肠道菌群的影响 一项针对糖尿病前期患者的随机、交叉、双盲、安慰剂对照研究表明,使用阿卡波糖治疗 4 周后,受试者肠道内某些有益菌群增加,有害菌比例降低,肠道菌群结构得到改善<sup>[17]</sup>。

除可调节糖尿病前期患者的肠道菌群外,阿卡波糖亦可明显改善 2 型糖尿病患者的肠道菌群。在检测服用阿卡波糖 2 周的 2 型糖尿病患者肠道菌群时发现,肠道内双歧杆菌数量较前有所上升,而肠杆菌科、肠球菌、乳酸杆菌、类杆菌等细菌数量有所下降<sup>[18]</sup>。在另一项临床试验中,95 例 2 型糖尿病患者在常规治疗的基础上随机分为两组,其中 1 组给予阿卡波糖 150 mg/d,结果显示,阿卡波糖治疗组与未治疗组相比,双歧杆菌水平明显升高,脂多糖及凝血酶原激活抑制物 1 水平显著下降<sup>[19]</sup>。另有两项研究也证实,阿卡波糖能增加 2 型糖尿病患者肠道双歧杆菌数量<sup>[20-21]</sup>。

上述研究证明,阿卡波糖可显著增加 2 型糖尿病患者肠道内双歧杆菌水平。在一项探讨阿卡波糖对结肠发酵作用的研究中发现,阿卡波糖也可明显升高肠道内丁酸的水平<sup>[22]</sup>。因而有研究者推测,阿卡波糖改善肠道菌群失调及相关代谢紊乱可能是通过增加肠道内双歧杆菌数量,继而升高肠道内丁酸的水平来实现的<sup>[23]</sup>。

3.5 代谢手术对肠道菌群的影响 近年来多项研究显示,减重手术改善机体代谢可能与肠道菌群有关。2009 年的一项研究采用焦磷酸测序技术分析体重正常组、肥胖组、Roux-en-Y 胃旁路术(RYGB)组的肠道菌群,发现 RYGB 组厚壁菌数量明显低于体重正常组和肥胖组,而变形菌数量较另外两组显著升高<sup>[24]</sup>。

使用实时定量 PCR 技术研究肥胖患者 RYGB 术前、术后 3 个月和术后 6 个月肠道菌群的变化时发现,肥胖患者拟杆菌属与变形菌属的比率明显低于体重较轻的对照组,术后 3 个月该比率则显著上升,并且这一比率与多项肥胖指标(如体重、体重指数、体脂含量)呈负相关<sup>[25]</sup>。

另有多项研究也得到了相似结果。有研究对肥胖者在 RYGB 术前、术后 3 个月和术后 6 个月的肠道菌群变化进行检测,发现 RYGB 后肠道菌群丰富度增加,且其中 37% 的细菌属于变形杆菌<sup>[26]</sup>。通过基因组测序对肥胖患者 RYGB 术前、术后 3 个月肠道菌群结构变化检测时发现,术后患者肠道的硬壁菌门、拟杆菌门减少,而变形杆菌增加<sup>[27]</sup>。另有研究检测了肥胖患者在 RYGB 术前、术后 3 个月和术后 12 个月的肠道菌群结构,结果显示,在减重和代谢症状改善的同时,RYGB 后 3 个月的肠道菌群多样性增加,并且肠道菌群多样性 1 年后仍保持在高水平<sup>[28]</sup>。

有研究者进一步分析了 RYGB 和袖状胃切除术(SG)两种术式对于肠道菌群的影响。结果发现,RYGB 术后 1 年患者肠道硬壁菌门和放线菌门增加,拟杆菌门减少;而 SG 术后 1 年患者肠道拟杆菌门增加<sup>[29]</sup>。

上述研究表明,减重手术后肠道菌群发生了结构和功能上的改变,这一变化可能是体重下降和机体代谢改善的原因之一,然而肠道菌群在这过程中发挥作用的具体机制仍需进一步探究。

综上所述,肠道菌群通过其基因、中间产物、代谢活力等影响人体营养、能量代谢和免疫调节,而肠道菌群失调则参与了 2 型糖尿病等代谢性疾病的发病过程。饮食干预、运动、降糖药物、代谢手术等 2 型糖尿病治疗方法在降低血糖的同时均能影响肠道菌群结构,而肠道菌群结构的变化可能也是这些糖尿病治疗方法改善机体代谢紊乱的途径之一。但需要更多的研究来证明肠道菌群在 2 型糖尿病发生、发展过程中的作用。纠正肠道菌群失调在未来有望成为预防或治疗 2 型糖尿病的新靶点。

## 参 考 文 献

- [1] Burcelin R, Serino M, Chabo C, et al. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective [J]. *Acta Diabetol*, 2011, 48(4): 257-273. DOI: 10. 1007/s00592-011-0333-6.
- [2] Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(34): 13780-13785. DOI: 10. 1073/pnas. 0706625104.
- [3] Flintoft L. Disease genomics: associations go metagenome-wide [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(11): 756. DOI: 10. 1038/nrg3347.
- [4] Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome [J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 494. DOI: 10. 3389/fmicb. 2014. 00494.
- [5] Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2277-2284. DOI: 10. 2337/dc10-0556.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes [J]. *Science*, 2011, 334(6052): 105-108. DOI: 10. 1126/science. 1208344.
- [10] 白钰, 吕全胜, 马晓丽. 高膳食纤维低血糖生成指数饮食对 2 型糖尿病患者肠道菌群和血糖的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(20): 2469-2472. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-9572. 2016. 20. 023.
- [11] Yamaguchi Y, Adachi K, Sugiyama T, et al. Association of intestinal microbiota with metabolic markers and dietary habits in patients with type 2 diabetes [J]. *Digestion*, 2016, 94(2): 66-72. DOI: 10. 1159/000447690.
- [12] Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity [J]. *Gut*, 2014, 63(12): 1913-1920. DOI: 10. 1136/gutjnl-2013-306541.
- [13] 乔德才, 陈敬, 赵立平. 采用 DNA 指纹图谱技术分析中长跑运动员肠道菌群结构特征 [J]. *中国运动医学杂志*, 2004, 23(5): 517-521. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-6710. 2004. 05. 011.
- [14] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug [J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 850-858. DOI: 10. 1038/nm. 4345.
- [15] Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(2): 104-119. DOI: 10. 1111/j. 1365-2036. 2007. 03562. x.

(下转第 270 页)

- for diabetes treatment [J]. *Mol Ther*, 2016, 24 (2): 251-260. DOI:10.1038/mt.2015.181.
- [17] Baeyens L, Lemper M, Leuckx G, et al. Transient cytokine treatment induces acinar cell reprogramming and regenerates functional beta cell mass in diabetic mice [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32 (1): 76-83. DOI:10.1038/nbt.2747.
- [18] Teichenne J, Morro M, Casellas A, et al. Identification of miRNAs involved in reprogramming acinar cells into insulin producing cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e0145116. DOI: 10.1371/journal.pone.0145116.
- [19] Courtney M, Gjernes E, Druelle N, et al. The inactivation of Arx in pancreatic  $\alpha$ -cells triggers their neogenesis and conversion into functional  $\beta$ -like cells [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9 (10): e1003934. DOI:10.1371/journal.pgen.1003934.
- [20] Li J, Casteels T, Frogne T, et al. Artemisinins target GABAA receptor signaling and impair  $\alpha$  cell identity [J]. *Cell*, 2017, 168 (1-2): 86-100. e15. DOI:10.1016/j.cell.2016.11.010.
- [21] Ben-Othman N, Vieira A, Courtney M, et al. Long-term GABA administration induces alpha cell-mediated beta-like cell neogenesis [J]. *Cell*, 2017, 168 (1-2): 73-85. e11. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.002.
- [22] van der Meulen T, Lee S, Noordeeloos E, et al. Artemether does not turn  $\alpha$  cells into  $\beta$  cells [J]. *Cell Metab*, 2018, 27 (1): 218-225. e4. DOI:10.1016/j.cmet.2017.10.002.
- [23] Napolitano T, Avolio F, Vieira A, et al. GABA signaling stimulates  $\alpha$ -cell-mediated  $\beta$ -like cell neogenesis [J]. *Commun Integr Biol*, 2017, 10 (3): e1300215. DOI: 10.1080/19420889.2017.1300215.
- [24] Al-Hasani K, Pfeifer A, Courtney M, et al. Adult duct-lining cells can reprogram into  $\beta$ -like cells able to counter repeated cycles of toxin-induced diabetes [J]. *Dev Cell*, 2013, 26 (1): 86-100. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.05.018.
- [25] Matsuoka TA, Kawashima S, Miyatsuka T, et al. MafA enables Pdx1 to effectively convert pancreatic islet progenitors and committed islet  $\alpha$ -cells into  $\beta$ -cells *in vivo* [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (5): 1293-1300. DOI:10.2337/db16-0887.
- [26] Tang DQ, Shun L, Koya V, et al. Genetically reprogrammed, liver-derived insulin-producing cells are glucose-responsive, but susceptible to autoimmune destruction in settings of murine model of type 1 diabetes [J]. *Am J Transl Res*, 2013, 5 (2): 184-199.
- [27] Wei R, Hong T. Lineage reprogramming: a promising road for pancreatic  $\beta$  cell regeneration [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27 (3): 163-176. DOI:10.1016/j.tem.2016.01.002.

(收稿日期:2017-11-29)

(上接第 256 页)

- [16] Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM. Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data [J]. *J Nutr*, 2007, 137 (11 Suppl): 2547S-2551S.
- [17] 张秀英, 韩学尧, 陈颖丽, 等. 阿卡波糖对糖尿病前期患者肠道菌群的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4 (增刊): 31-32.
- [18] 肖党生, 王招娣, 杨云梅, 等. 糖尿病患者肠道菌群研究 [J]. *中国微生物学杂志*, 2006, 18 (4): 275-276. DOI:10.3969/j.issn.1005-376X.2006.04.006.
- [19] 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. DOI:10.1111/1753-0407.12232.
- [20] 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 (11): 47-50. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.11.015.
- [21] 徐杰, 苏本利, 关玉峰, 等. 阿卡波糖对糖尿病患者肠道双歧杆菌的影响 [J]. *中国医学创新*, 2013, (9): 37-38. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2013.09.018.
- [22] Weaver GA, Tangel CT, Krause JA, et al. Acarbose enhances human colonic butyrate production [J]. *J Nutr*, 1997, 127 (5): 717-723. DOI:10.1093/jn/127.5.717.
- [23] 吕庆国, 李益, 童南伟. 阿卡波糖对 2 型糖尿病患者体重的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52 (12): 1079-1081. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.12.024.
- [24] Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (7): 2365-2370. DOI:10.1073/pnas.0812600106.
- [25] Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (12): 3049-3057. DOI:10.2337/db10-0253.
- [26] Kong LC, Tap J, Aron-Wisniewsky J, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98 (1): 16-24. DOI:10.3945/ajcn.113.058743.
- [27] Graessler J, Qin Y, Zhong H, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters [J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13 (6): 514-522. DOI:10.1038/tpj.2012.43.
- [28] Pallega A, Kashani A, Allin KH, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota [J]. *Genome Med*, 2016, 8 (1): 67. DOI:10.1186/s13073-016-0312-1.
- [29] Murphy R, Tsai P, Jüllig M, et al. Differential changes in gut microbiota after gastric bypass and sleeve gastrectomy bariatric surgery vary according to diabetes remission [J]. *Obes Surg*, 2017, 27 (4): 917-925. DOI:10.1007/s11695-016-2399-2.

(收稿日期:2017-10-18)