

## 肠道菌群专题

## · 综述 ·

## 肠道菌群与口服降糖药物

陈俊秀 杜宏

**【摘要】** 人类肠道中微生物与 2 型糖尿病发展之间的联系越来越明显。肠道菌群可以通过短链脂肪酸、胆汁酸代谢、炎症反应等多种机制来影响 2 型糖尿病的发展。二甲双胍和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂可能通过其对肠道 L 细胞的作用,导致胰高血糖素样肽(GLP)-1 的分泌增加,达到治疗糖尿病的目的;中药大黄酸、小檗碱和白术也可以通过改变肠道菌群数量,发挥降糖作用。各种口服降糖药物的具体肠道作用机制还有待进一步研究和阐明。

**【关键词】** 肠道菌群;口服降糖药物;2 型糖尿病

**基金项目:**国家自然科学基金(81173622);江苏省自然科学基金(BK20161384)

**Intestinal microbiota and oral hypoglycemic agents** Chen Junxiu\*, Du Hong. \*Medical School of Nanjing University, Nanjing 210000, China

Corresponding author: Du Hong, Email: duhong5@126.com

**【Abstract】** The link between gut microbiota in human and the development of type 2 diabetes mellitus is becoming more clear. Intestinal microbiota can influence the development of type 2 diabetes mellitus through various mechanisms such as short chain fatty acids, bile acid metabolism, and inflammation. Through their effect on intestinal L cells, metformin and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors can contribute to treatment of diabetes by increasing the secretion of glucagon-like peptide(GLP)-1; traditional Chinese medicine rhein, berberine and atractylodes can also treat type 2 diabetes mellitus by influencing the number of intestinal microbiota. The specific intestinal mechanism of oral hypoglycemic agents remains to be further studied and clarified.

**【Key words】** Intestinal microbiota; Oral hypoglycemic agents; Type 2 diabetes mellitus

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81173622); Natural Science of Foundation of Jiangsu Province of China(BK20161384)

肠道菌群在宿主代谢中起着核心作用,并且影响相关代谢疾病如肥胖、糖尿病、自身免疫性肝病和肝脏疾病。已有研究表明,与正常人相比,2 型糖尿病(T2DM)患者常常伴随着肠道菌群的改变,而且肠道菌群也逐渐成为治疗糖尿病的关键靶点<sup>[1]</sup>。口服降糖药物可以通过促进胰高血糖素样肽(GLP)-1 的分泌<sup>[2]</sup>,影响胆汁酸代谢<sup>[3]</sup>,减轻炎症反应<sup>[4]</sup>,改善肠道菌群<sup>[5]</sup>,达到降低血糖、改善胰岛素抵抗的治疗目的。

## 1 肠道菌群概述

肠道菌群是指居住在胃肠道的微生物群,其细

胞总数约为 100 万亿,比人体细胞总数高 3 倍。在哺乳动物中,肠道菌群以放线菌、拟杆菌、厚壁菌和变形菌为主,其中厚壁菌门和拟杆菌门占 90% 以上<sup>[6]</sup>。数以万亿的微生物栖息在人的肠道内,形成一个复杂的生态群落,其通过代谢活动和宿主相互作用,影响正常的生理功能,导致异常的病理改变。在正常人群中,肠道菌群可以防止病原体入侵,提供营养物质和能量,有利于正常免疫功能。而肠道菌群紊乱将会导致肥胖、糖尿病、炎性肠病等病理情况的发生<sup>[6]</sup>。

## 2 肠道菌群与 T2DM

越来越多的研究表明,T2DM 的病理生理过程与肠道菌群密切相关。有研究证明,与正常人相比,T2DM 患者肠道厚壁菌门的相对丰度增加,而拟杆菌门相对丰度减少<sup>[1,6-7]</sup>。高脂饮食喂养的小鼠肠

道菌群发生改变,从而导致胰岛素抵抗和糖尿病的发生。而在此小鼠模型基础上,改变肠道微生物群[用益生元和(或)益生菌]可以显著改善糖、脂代谢和氧化应激<sup>[7]</sup>。肠道菌群影响糖尿病的机制可能包括以下几个因素。

**2.1 肠道菌群通过对食物中膳食纤维的酵解作用影响肠道激素分泌** 肠道微生物将不能消化的碳水化合物进行代谢,其代谢主要产物是短链脂肪酸(SCFAs),如乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐<sup>[8]</sup>。除了作为能量供应者,SCFAs对改善T2DM代谢异常也有重要作用,可通过降低过氧化物酶体增殖物活化受体 $\gamma$ 的表达和活性,防止并逆转高脂饮食所诱发的肥胖和胰岛素抵抗<sup>[9]</sup>。SCFAs通过结合G蛋白耦联受体(GPR)41(也称为FFAR3)和GPR43(也称为FFAR2)来调节远端小肠和结肠中的肠内分泌细胞——L细胞分泌GLP-1<sup>[8]</sup>。GLP-1在调节胰岛素和胰高血糖素分泌以及治疗糖尿病中起关键作用。此外,通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性,SCFAs可以影响T细胞的分化功能,从而影响人体免疫功能<sup>[10]</sup>。

**2.2 肠道菌群在胆汁酸代谢中发挥重要作用** 胆酸和鹅去氧胆酸等初级胆汁酸经肝脏合成并分泌至肠道,被肠道微生物群转化为次级胆汁酸,以促进营养物质的消化和吸收。肠道微生物群可通过调节法尼酯衍生物X受体(FXR)和G蛋白耦联胆汁酸受体5(TGR5)信号转导,调控胆汁酸库的组成和葡萄糖代谢,最终影响T2DM的发生<sup>[8-9,11]</sup>。胆汁酸-FXR信号转导通路可以促进糖异生,降低血糖,增加胰岛素敏感性,并可以抑制胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶的活性来减少胆汁酸合成,从而影响脂代谢<sup>[10-12]</sup>。在小鼠实验中,肠道菌群通过调节肠道中的FXR信号转导,调控胆汁酸合成<sup>[13]</sup>。L细胞通过TGR5信号转导诱导GLP-1的分泌,从而改善葡萄糖耐量<sup>[12-14]</sup>。胆汁酸/TGR5/cAMP信号转导通路可以增加棕色脂肪组织和肌肉中的能量消耗,防止过度饮食诱导的肥胖<sup>[14-15]</sup>。

**2.3 肠道菌群通过炎性机制诱导胰岛素抵抗的发生** 肠道细菌革兰阴性细菌可以通过脂多糖导致胰岛素抵抗和炎性反应。一方面,脂多糖与其受体Toll样受体4(TLR4)结合后,启动信号级联反应,引发促炎反应。血浆脂多糖浓度升高被称为“代谢性内毒素血症”,并且这种状态与肥胖患者血清促炎因子的升高以及氧化环境有关<sup>[15-18]</sup>。另一方面,脂多糖通过降低Caco-2单层细胞跨上皮电阻、减少紧

密连接蛋白-闭合蛋白1的蛋白表达以及紧密连接蛋白-1和咬合蛋白的分布,损害肠屏障功能,导致促炎性分子的级联反应,随后激活周围组织中的炎性信号通路,从而导致肥胖和胰岛素抵抗<sup>[16]</sup>。尽管肠道菌群产生的脂多糖参与了炎性反应,但肠道菌群另外的代谢产物,如SCFAs是具有抗炎功能的。研究表明,丁酸盐通过抑制淋巴细胞增殖,减少白细胞介素-2和干扰素- $\gamma$ 的产生,具有抗炎作用,从而改善胰岛素抵抗<sup>[17]</sup>。此外,肠道菌群可以通过TGR5信号转导抑制巨噬细胞产生炎性因子,减轻炎性反应,改善胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。

### 3 口服降糖药物的肠道作用机制

**3.1 二甲双胍** 二甲双胍是治疗T2DM的一线用药,主要通过激活AMP活化蛋白激酶来减少肝脏葡萄糖输出,从而控制糖尿病患者的血糖。然而,当AMP活化蛋白激酶基因被敲除后,二甲双胍的降糖效果没有明显下降<sup>[18]</sup>。表明二甲双胍还存在另外一种降糖机制。Napolitano等<sup>[18]</sup>发现,使用二甲双胍治疗后,T2DM患者血清GLP-1水平升高,同时胆汁酸的肠道重吸收减少,导致肠道内胆汁酸浓度增加<sup>[22]</sup>。而胆汁酸重吸收的程度与厚壁菌门丰度呈负相关,与拟杆菌门丰度呈正相关<sup>[23-24]</sup>。这些研究表明,二甲双胍的肠道降糖机制可以为治疗T2DM和相关代谢疾病提供新的视角。

研究显示,二甲双胍治疗可通过直接影响L细胞分泌GLP-1和(或)通过减少二肽基肽酶4的分解,最终增加GLP-1的浓度<sup>[2]</sup>。但由于二甲双胍对二肽基肽酶4活性的直接影响很小,其主要通过增加GLP-1的分泌来增加血浆GLP-1浓度。

二甲双胍治疗可以导致肠道产丁酸菌群增加,以及GLP-1分泌的增加,提示二甲双胍可能通过其对肠道产丁酸菌群的作用,引起SCFAs的产生,从而导致GLP-1的分泌增加,达到治疗糖尿病的作用。二甲双胍还可以通过影响肠道内的胆汁酸水平刺激GLP-1分泌<sup>[2]</sup>。胆汁酸可以刺激L细胞表达TGR5,通过促进线粒体氧化磷酸化和钙流入增加,从而诱发GLP-1的分泌<sup>[2]</sup>。

二甲双胍降糖的主要机制为降低肝糖异生和提高胰岛素敏感性,但关于二甲双胍诱导GLP-1分泌而降糖的机制研究,可为二甲双胍的降糖作用开辟新的思路。

**3.2  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂**  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂是一种新型口服降糖药物,在肠道内竞争性抑制葡

葡萄糖水解酶,降低多糖及蔗糖分解成葡萄糖,因此具有降低餐后血糖的作用。最近研究表明, $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂还存在另外一种肠道降糖机制。研究发现, $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂可以显著提高多种益生菌(如双歧杆菌、乳酸菌)的丰度,并降低T2DM患者血液中单核细胞趋化蛋白-1和脂多糖水平,说明 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂可以通过改善肠道菌群和减少炎症因子,达到降血糖目的<sup>[4]</sup>。 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂治疗期间,T2DM患者空腹和餐后血浆GLP-1浓度分别高出约10%和20%,说明 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂与GLP-1的分泌密切相关<sup>[19]</sup>。Gu等<sup>[20]</sup>分别测定了T2DM患者血浆以及粪便胆汁酸的成分,证实阿卡波糖治疗可改变患者的胆汁酸代谢谱。阿卡波糖很可能是通过改变肠道微生物的胆汁酸代谢,影响胆汁酸信号转导,从而使T2DM患者获得代谢改善。在此基础上,Gu等<sup>[20]</sup>对上述初发T2DM患者用药前的肠道菌群进行分型,结果发现,使用 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂治疗后,相比具有高丰度普雷沃氏菌属的患者,具有高丰度拟杆菌属患者的降糖效果更为显著,提示肠道菌群可能是决定T2DM患者对降糖药物反应的重要因素<sup>[26]</sup>。

### 3.3 具有降糖效果的中药

**3.3.1 大黄酸(6-甲基-1,3,8-三羟基蒽醌)** 大黄酸是中药大黄的活性成分,具有抗炎、保护肝肾、调节免疫功能、抑制血小板聚集、改善微循环等多种药理作用。进几年来,大黄酸在治疗糖尿病方面取得了较大进展。王瑞凤<sup>[5]</sup>研究发现,经大黄酸治疗后,治疗组小鼠肠道内拟杆菌数量增加,硬壁菌数量明显减少,同时伴有血浆GLP-1水平升高。当使用抗生素清除肠道优势菌群时,大黄酸降糖效果消失。提示大黄酸可以通过改变肠道菌群来达到治疗糖尿病,改善胰岛素抵抗的目的。

**3.3.2 黄连素(小檗碱)** 小檗碱是一种从包括黄连在内的几种中草药中提取的天然化合物,已被证实具有抗肥胖作用,并可通过调节肠道微生物群来预防高脂饮食饲养的肥胖大鼠的胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。小檗碱可增加保护性细菌如双歧杆菌,并减少革兰阴性细菌如大肠杆菌,从而改变肠道微生物群组成,抑制脂多糖诱导的TLR4/肿瘤坏死因子- $\alpha$ 活化,减轻机体炎症反应<sup>[21]</sup>。黄连素可能是通过与肠道菌群的相互作用而发挥其治疗T2DM的作用。

**3.3.3 白术** 白术能够有效降低db/db T2DM小鼠的空腹血糖,增加胰岛素敏感性,改善T2DM小鼠的

糖耐量<sup>[22]</sup>。白术可以降低血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 等炎症因子水平,并提高SCFAs生产细菌(包括双歧杆菌和厌氧球菌)的相对丰度<sup>[23]</sup>。考虑到双歧杆菌可以显著改善糖、脂代谢和胰岛素抵抗,可以推测白术降糖作用可能与其对肠道菌群的影响有关<sup>[7,27-28]</sup>。

综上所述,肠道菌群失调可能是T2DM的一个重要发病机制,降糖药物可能通过调节肠道菌群,影响宿主体内物质与能量代谢,达到降低血糖、改善胰岛素抵抗等目的。目前,各降糖药物对肠道菌群影响作用的相关研究尚少,其具体降糖机制是否与肠道菌群功能相关尚有待深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] Li C, Li X, Han H, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (26): e4088. DOI:10.1097/MD.0000000000004088.
- [2] Bahne E, Hansen M, Brønden A, et al. Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18 (10): 955-961. DOI: 10.1111/dom.12697.
- [3] Gu Y, Wang X, Li J, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 1785. DOI: 10.1038/s41467-017-01682-2.
- [4] 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.
- [5] 王瑞凤. 大黄酸改善糖尿病小鼠糖代谢的肠道机制研究 [D]. 南京大学, 2016.
- [6] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270. DOI:10.1016/j.cell.2012.01.035.
- [7] Singh S, Sharma RK, Malhotra S, et al. *Lactobacillus rhamnosus* NCD17 ameliorates type-2 diabetes by improving gut function, oxidative stress and inflammation in high-fat-diet fed and streptozotocin-treated rats [J]. *Benef Microbes*, 2017, 8 (2): 243-255. DOI:10.3920/BM2016.0090.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Park J, Kim M, Kang SG, et al. Short-chain fatty acids induce

- both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(1):80-93. DOI:10.1038/mi.2014.44.
- [11] Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(1):5-12. DOI:10.1111/jdi.12673.
- [12] Ma H, Patti ME. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(4):573-583. DOI:10.1016/j.bpg.2014.07.004.
- [13] Sayin SI, Wahlström A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2):225-235. DOI:10.1016/j.cmet.2013.01.003.
- [14] Stepanov V, Stankov K, Mikov M. The bile acid membrane receptor TGR5: a novel pharmacological target in metabolic, inflammatory and neoplastic disorders [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2013, 33(4):213-223. DOI:10.3109/10799893.2013.802805.
- [15] Boutagy NE, McMillan RP, Frisard MI, et al. Metabolic endotoxemia with obesity: is it real and is it relevant? [J]. *Biochimie*, 2016, 124:11-20. DOI:10.1016/j.biochi.2015.06.020.
- [16] 冯燕海, 黄亚兰, 王裴, 等. 短链脂肪酸对内毒素/脂多糖引起的人肠上皮细胞屏障功能损害的作用及相关机制 [J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(4):214-218. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.04.005.
- [17] Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2015, 6(4):110-119. DOI:10.4291/wjgp.v6.i4.110.
- [18] Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e100778. DOI:10.1371/journal.pone.0100778.
- [19] McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Acarbose, lente carbohydrate, and prebiotics promote metabolic health and longevity by stimulating intestinal production of GLP-1 [J]. *Open Heart*, 2015, 2(1):e000205. DOI:10.1136/openhrt-2014-000205.
- [20] Gu Y, Wang X, Li J, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1785. DOI:10.1038/s41467-017-01682-2.
- [21] Liu D, Zhang Y, Liu Y, et al. Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, [Epub ahead of print]. DOI:10.1055/s-0043-125066.
- [22] 李燕, 陈素红, 吉星, 等. 白术多糖对自发性 2 型糖尿病小鼠血糖及相关指标的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(10):162-165. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.2015100162.
- [23] Zhang Y, Tang K, Deng Y, et al. Effects of shenling baizhu powder herbal formula on intestinal microbiota in high-fat diet-induced NAFLD rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102:1025-1036. DOI:10.1016/j.biopha.2018.03.158.

(收稿日期:2018-04-03)

(上接第 304 页)

## 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊疗指南(试行) [卫办医政发(195)号] [J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(4):390-392.
- [2] 颜纯, 王慕逖. 小儿内分泌学 [M]. 第二版. 北京市: 人民卫生出版社, 2006: 307-308.
- [3] 杨玉, 石乔. 0~2 岁婴幼儿乳房早发育的临床随访研究 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2015, 35(5):309-313. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.05.006.
- [4] Franssen D, Tena-Sempere M. The kisspeptin receptor: a key G-protein-coupled receptor in the control of the reproductive axis [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32(2):107-123. DOI:10.1016/j.beem.2018.01.005.
- [5] Kaya A, Orbak Z, Polat H, et al. Plasma kisspeptin levels in newborn infants with breast enlargement [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2015, 7(3):192-196. DOI:10.4274/jcrpe.1994.
- [6] Akinci A, Cetin D, Ilhan N. Plasma kisspeptin levels in girls with premature thelarche [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2012, 4(2):61-65. DOI:10.4274/jcrpe.615.
- [7] 熊翔宇, 杨玉. 血浆 kisspeptin 水平对女童中枢性性早熟的诊断及疗效评估的意义 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(8):612-615. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.08.014.
- [8] Chen LH, Shi JR, Fang YL, et al. Serum bisphenol A concentration and premature thelarche in female infants aged 4-month to 2-year [J]. *Indian J Pediatr*, 2015, 82(3):221-224. DOI:10.1007/s12098-014-1548-7.
- [9] Binder AM, Corvalan C, Calafat AM, et al. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls [J]. *Environ Health*, 2018, 17(1):32. DOI:10.1186/s12940-018-0376-z.
- [10] 杨玉, 王荻兰, 卢庆红, 等. 婴幼儿女童乳房早发育与内分泌干扰物相关性分析 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34(1):1-4. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.01.001.

(收稿日期:2017-11-17)