

· 综述 ·

肠道菌群及其代谢产物调节糖脂代谢的机制

夏心怡 张洪梅

【摘要】 肠道菌群通过抑制 AMP 活化蛋白激酶和禁食诱导脂肪细胞因子活性、调控过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 、改变肠道通透性等方式调节人体糖、脂代谢。脂多糖为革兰阴性菌细胞壁中的一种特有成分,通过慢性炎性反应引起胰岛素抵抗及肥胖。除肠道菌群本身对于糖、脂代谢的调节外,越来越多的研究发现,肠道菌群代谢产物通过多种途径调节糖、脂代谢。短链脂肪酸通过 G 蛋白耦联受体 (GPR) 43 及 GPR41 调节糖、脂代谢,胆汁酸主要通过法尼酯 X 受体、G 蛋白耦联胆汁酸受体 1, 而维生素 B12 的调节机制仍未完全明确。

【关键词】 肠道菌群;脂多糖;短链脂肪酸;胆汁酸;维生素 B12;糖脂代谢

基金项目:国家自然科学基金 (81300642)

Regulating mechanism of glycolipid metabolism by intestinal microbiota and its metabolites Xia Xinyi, Zhang Hongmei. Department of Endocrinology, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Zhang Hongmei, Email: zhanghongmei02@xinhumed.com.cn

【Abstract】 Intestinal microbiota influence glycolipid metabolism by suppressing AMP-activated protein kinase and the activity of fasting-induced adipocytokines, regulating peroxisome proliferator-activated receptor γ , and changing intestinal permeability. Lipopolysaccharide, a specific component of the cell wall of Gram-negative bacteria, induces chronic inflammatory reaction and therefore leads to insulin resistance and obesity. Recently, metabolites of intestinal microbiota have caught the public attention. It is found that these metabolites also influence glycolipid metabolism through different mechanisms. Short chain fatty acid functions by affecting G protein-coupled receptor (GPR) 43 and GPR41. Bile acid effects by impacting farnesoid X receptor and G-protein-coupled bile acid receptor 1. The mechanism of how vitamin B12 regulating glycolipid metabolism, however, is still unknown.

【Key words】 Intestinal microbiota; Lipopolysaccharide; Short chain fatty acid; Bile acids; Vitamin B12; Glycolipid metabolism

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81300642)

人体肠道中栖息着大约 400 ~ 1 000 多种细菌,被称为肠道菌群。肠道细菌具有维持宿主肠道生态平衡、增强免疫功能、调节肠道动力、影响营养物质吸收等多种重要的生理功能,甚至能参与肿瘤的发生^[1]。同时,肠道菌群在机体内参与食物的分解代谢,产生短链脂肪酸 (SCFA)、维生素 B12 等营养物质,参与人体次级胆汁酸的合成。此外,革兰阴性菌在死亡后发生裂解,释放脂多糖入血。近年来,多个研究表明,肠道菌群代谢产物通过调节肠道激素的分泌、激活免疫等途径调节糖、脂代谢,随着研究

的深入,其具体机制逐渐明晰。

1 肠道菌群对糖、脂代谢的调节

人体肠道菌群包括需氧菌、厌氧菌、兼性厌氧菌,种类繁多但结构相对稳定,主要优势菌群为厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门、变形菌门和疣微菌门^[2]。随着对肠道菌群研究的深入,肠道菌群调节糖、脂代谢的作用逐渐被人所知。

史氏甲烷短杆菌通过抑制 AMP 活化蛋白激酶和禁食诱导脂肪细胞因子活性,促进脂肪酸、甘油三酯和胆固醇的合成,并抑制脂肪酸 β 氧化,抑制糖酵解和葡萄糖的摄取、利用,增强胰岛素抵抗;肠道厌氧菌能调控过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) γ ,从而调控脂肪细胞分化,缓解机体炎症反应,提高胰岛素敏感性^[3];双歧杆菌可以将胆固

醇转变为不被人体消化的类固醇,从而降低人体胆固醇水平;嗜酸乳杆菌 ATCC4356 通过降低 Caco-2 细胞中 NPC1L1 基因的表达,以及部分调节肝脏 X 受体,抑制细胞对胆固醇的摄取。肠道菌群的移位引起肠道通透性增加和外源性抗原的吸收,损伤胰岛 β 细胞,同时肠道通透性的增加引起轻度炎性反应,也参与了代谢性疾病的发生。

2 脂多糖与糖、脂代谢

脂多糖为革兰阴性菌细胞壁中的一种特有成分,在不同种群,甚至不同菌株间都有差异,脂多糖由脂质 A、核心多糖、O-抗原 3 部分组成。其中脂质 A 为脂多糖毒性的主要成分,在细菌死亡后被释放入血,与巨噬细胞上的 Toll 样受体 4 (TLR4) 结合,触发免疫和炎性反应^[4]。

2.1 脂多糖主要通过慢性炎性反应引起胰岛素抵抗及肥胖 脂多糖进入血液后通过脂多糖结合蛋白转运,识别 CD14 信号后与 TLR4 结合。TLR4 在胰岛素靶组织及靶细胞上广泛表达,通过激活 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、核因子- κ B 抑制因子激酶和 p38,直接抑制胰岛素受体底物 (IRS) 丝氨酸残基的磷酸化以破坏胰岛素信号转导通路^[5]。TLR4 的激活也使促炎性反应基因转录增加,导致细胞自分泌及旁分泌细胞因子、趋化因子、活性氧簇及类花生酸增加,进一步促进胰岛素脱敏^[5]。Rorato 等^[6]发现,无论患者是否肥胖,脂多糖诱导的低度炎性反应均能增加下丘脑 JNK 的表达,引起中枢性胰岛素抵抗。

2.2 不同种细菌产生的脂多糖对糖代谢的作用不同 不同细菌产生的脂多糖分子结构不同,因此功能也不同,如大肠埃希菌产生的脂多糖能引发强烈的炎性反应,而拟杆菌产生的脂多糖可以抑制宿主免疫反应,但都能激活先天性免疫反应^[7-8]。对于胰岛素分泌,脂多糖也有不同的影响:脂多糖既可以增加胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的分泌和活性,导致葡萄糖相关的高胰岛素血症,也可以通过 TLR4 及核因子- κ B 在胰岛中的级联效应,抑制 β 细胞基因表达,还可以通过诱发活性氧簇水平升高,激活叉头转录因子 4 (FoxO4) 的表达,从而与 Wnt 信号通路转录因子 TCF7L2 竞争结合 Wnt 信号通路中的关键转录蛋白 β -链蛋白,抑制 Wnt 信号通路活性,最终抑制胰高血糖素原基因 mRNA 的表达,减少 GLP-1 的合成^[9-11]。脂多糖对糖代谢的不同效应仍需要更多实验探究。

3 肠道菌群代谢产物对糖、脂代谢的影响

3.1 SCFA SCFA 多是由结肠内厌氧菌利用低聚糖、非淀粉多糖及抗性淀粉等未消化碳水化合物发

酵的主要产物,包括乙酸、丙酸和丁酸。SCFA 主要通过 G 蛋白耦联受体 (GPR) 43 及 GPR41 调节糖、脂代谢,其中, GPR43 在免疫组织如骨髓及脾脏中表达最高,同时也分布于脂肪细胞和刺激肽 YY 及 GLP-1 分泌的肠内分泌 L 细胞中,而 GPR41 在脂肪组织中表达较高。GPR43 由乙酸和丙酸激活,而丙酸及丁酸能激活 GPR41。

3.1.1 乙酸 乙酸主要通过 GPR43 调节糖、脂代谢。Priyadarshini 等^[12]研究发现,乙酸与 GPR43 结合后分别通过 $G\alpha_q/11$ 和 $G\alpha_i/o$ 信号转导途径激活或抑制胰岛素的分泌。研究发现, GPR43 基因缺陷小鼠 GLP-1 分泌减少,并出现葡萄糖耐量的损害,表明乙酸对 GLP-1 分泌及糖代谢具有一定的影响^[13]。另一方面, Ge 等^[14]对 GPR43 基因缺陷小鼠的研究证明, GPR43 呈浓度依赖性的抑制异丙肾上腺素诱导的脂肪分解。Kimura 等^[15]也发现 GPR43 可抑制白色脂肪组织中的脂肪特异性胰岛素信号转导,促进其他组织的糖、脂代谢并减少脂肪组织中的脂肪堆积,增加胰岛素敏感性。

乙酸通过神经调节对糖、脂代谢产生的作用结果不一。Frost 等^[16]认为,乙酸可以通过调节谷氨酸-谷氨酰胺循环,增加乳酸及 γ -氨基丁酸的产生,改变下丘脑食欲调节神经肽的表达谱,从而降低食欲。然而, Perry 等^[17]发现乙酸可激活副交感神经系统,增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌及胃饥饿素的分泌,正反馈引起食欲增加、高甘油三酯血症、骨骼肌和肝脏中的脂肪沉积及胰岛素抵抗。

由于 GPR43 在免疫组织中的高选择性表达,乙酸对于免疫细胞,尤其是中性粒细胞有特殊的生物效应,可引起急、慢性炎性反应,参与肥胖及胰岛素抵抗的发生。

3.1.2 丁酸 丁酸通过激活 GPR41 产生效应。与 GPR43 类似, GPR41 通过调节炎性反应最终调节糖代谢,并刺激肠内分泌 L 细胞分泌肽 YY,抑制肠道蠕动,促进营养吸收^[18]。此外,研究表明, GPR41 表达于交感神经节,通过 $G\beta\gamma$ -PLC β 3-细胞外信号调节激酶 1/2-突触蛋白 2 信号转导途径激活交感神经元,促进去甲肾上腺素的释放,维持机体能量平衡^[19]。丁酸也能激活脂肪组织中的 GPR109A 受体,通过脂肪组织中的巨噬细胞系统调节脂代谢^[18]。丁酸还可通过 cAMP 浓度依赖的途径激活 6-磷酸葡萄糖酶催化亚基和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 1 基因表达,引起肠道糖异生,调节糖、脂代谢^[20]。丁酸也是组蛋白去乙酰化酶活性抑制剂,通过表观遗传调节基因的表达,影响糖、脂代谢, Remely 等^[21]发

现,与正常对照组相比,肥胖者、2 型糖尿病患者高体重指数与 GPR41 的低甲基化有关。

Gao 等^[22]发现,高脂饮食中添加 5% 的丁酸盐可防止饮食性肥胖和胰岛素抵抗,这是由于丁酸可增加能量消耗和脂肪氧化、增强骨骼肌及棕色脂肪组织中线粒体功能、促进 PPAR δ 及其协同刺激因子 (PGC)-1 α 和肉碱棕榈酰脂酰转移酶-1b 的表达。此外, Mollica 等^[23]对比添加丁酸及其衍生物的高脂饮食小鼠及其对照组后发现,丁酸促进脂肪氧化,激活 AMP 活化蛋白激酶/乙酰辅酶 A 羧化酶通路,减少活性氧簇的产生,调节线粒体效率,从而减少脂肪过量相关的炎症反应及胰岛素抵抗。

3.1.3 丙酸 除通过 GPR43 及 GPR41 调节糖、脂代谢外,丙酸还可通过激活周围传入神经系统的 GPR41 直接启动肠-脑神经回路,引发肠道糖异生,同时其本身作为糖异生的底物参与肠道糖异生^[20]。丙酸同样是组蛋白去乙酰化酶活性抑制剂,但它的抑制作用不如丁酸。Chambers 等^[24]分别使受试者短时间内快速摄入 10 g 丙酸盐及 24 周内摄入丙酸盐 10 g/d,观察丙酸对短期与长期糖、脂代谢的影响,发现短期摄入显著增加血浆肽 YY 和 GLP-1 浓度,而长期摄入抑制体重增长,改善胰岛素敏感性,两者机制的具体差异仍未明确。

3.2 次级胆汁酸 胆汁酸是胆汁的主要成分,以胆固醇为原料,由肝脏合成并分泌,储存在胆囊中,具有乳化脂肪、调控胰脂肪酶和脂蛋白脂肪酶的活性等作用。次级胆汁酸是初级胆汁酸在回肠、结肠上段由肠道菌群催化所形成的产物,包括脱氧胆酸、石胆酸及熊去氧胆酸等。胆汁酸主要通过法尼酯 X 受体 (FXR)、G 蛋白耦联胆汁酸受体 (TGR) 5 等途径调节糖、脂代谢。

3.2.1 FXR FXR 是激素核受体超家族的一员,胆汁酸与 FXR 结合后激活小异二聚体伴侣 (SHP),SHP 本身没有 DNA 结合结构域,依靠与相应核受体结合,控制胆固醇 7 α -羟化酶 (CYP7A1) 或 PEPCK、葡萄糖-6-磷酸酶的表达,CYP7A1 为胆固醇向胆汁酸转化的关键酶,而 PEPCK 和葡萄糖-6-磷酸酶是糖异生的关键酶,从而调节糖、脂代谢^[25-26]。

胆汁酸通过 FXR 诱导成纤维细胞生长因子 (FGF) 19 或其同源物鼠 FGF15 的表达,FGF19/FGF15 激活 FGF 受体 4 (FGFR4),经 JNK 信号级联途径,抑制 CYP7A1 基因的表达。餐后肠道胆汁酸激活 FXR,产生 FGF19 通过 cAMP 反应元件结合蛋白/PGC-1 α 通路抑制糖异生。Kir 等^[27]发现,与野生型小鼠相比,FGF15 基因缺陷小鼠糖耐量下降,肝糖原

减少,另一方面,静脉注射 FGF19 后可促进隔夜禁食的野生型小鼠肝糖原合成,且这种作用不依赖胰岛素信号通路的参与。因此,FXR 可以通过 FGF19 抑制糖异生,促进肝脏的糖原合成,维持血糖稳态。

此外,FXR 激活能促进 B 类 I 型清道夫受体的表达,抑制固醇调节元件结合蛋白 1c 表达,诱导 PPAR α 表达,促进胆固醇逆向转运入肝,减少脂质合成,促进脂肪酸 β 氧化。

值得注意的是,胆汁酸对于 FXR 的激活能力不尽相同,鹅去氧胆酸的能力最强,次级胆汁酸中,脱氧胆酸激活 FXR 的能力大于石胆酸。

3.2.2 TGR5 TGR5 为胆汁酸细胞表面受体,表达于肝细胞、棕色脂肪组织细胞、肠内分泌 L 细胞和肌细胞等。胆汁酸激活 TGR5 后,触发受体内化,增加细胞内 cAMP 水平,激活蛋白激酶 A,使相应靶蛋白磷酸化,产生抗炎作用并使胆囊松弛、肠蠕动增加,棕色脂肪组织能量消耗增加。Katsuma 等^[28]发现,胆汁酸激活 TGR5 后能快速的促进 GLP-1 的释放,且呈剂量依赖性,同时证明胆汁酸通过提高肠内分泌细胞 STC-1 中的 cAMP 浓度,诱导 GLP-1 分泌。

棕色脂肪组织中的 TGR5 被激活后能引起 2 型脱碘酶的活化,从而导致活化 T₄ 水平及能量代谢相关基因转录增加,调节机体能量代谢^[25]。

牛磺熊去氧胆酸是熊去氧胆酸和牛磺酸缩水形成的产物。Vettorazzi 等^[29]从 90 日龄小鼠中分离胰岛,测量胰岛素分泌量及 cAMP/蛋白激酶 A 通路中蛋白磷酸化程度等,发现牛磺熊去氧胆酸在高葡萄糖浓度时通过含 TGR5 的 cAMP/蛋白激酶 A/cAMP 反应元件结合蛋白途径引起葡萄糖刺激的胰岛素分泌。

3.3 维生素 B12 维生素 B12 主要来源于动物性食品,与内因子结合后在回肠末端被吸收。人体肠道内的菌群如乳酸菌和粪肠球菌 LZ86 也可以产生维生素 B12,被人体所利用^[30]。

维生素 B12 参与人体多种功能,包括 DNA 合成、神经功能、造血、表观遗传修饰和丙酸代谢等^[31]。在 2 型糖尿病及妊娠糖尿病患者中经常观察到维生素 B12 缺乏,补充维生素 B12 可以改善代谢综合征患者胰岛素抵抗及内皮功能,但具体机制仍未探明^[32]。

自人类微生物组计划及人类肠道宏基因组计划 (MetaHIT) 实施以来,肠道菌群的研究工作有了巨大突破,肠道菌群被发现与人类许多生理功能及病理状态密切相关,生活方式、卫生习惯、饮食、药物、手术等都会改变肠道菌群的种类、数量和功能,进而改变其产物的种类、数量及表达^[33-35]。肠道菌群及

其代谢产物与糖、脂代谢密切相关,通过与受体结合等,调节信号转导及糖、脂代谢相关基因的表达,影响人体糖、脂代谢。精准和靶向干预肠道菌群并影响其产物可以成为治疗糖尿病、代谢综合征等的新思路。

参 考 文 献

- [1] Zitvogel L, Ayyoub M, Routy B, et al. Microbiome and anticancer immunosurveillance [J]. *Cell*, 2016, 165 (2): 276-287. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.001.
- [2] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464 (7285): 59-65. DOI: 10.1038/nature08821.
- [3] Cipolletta D, Cohen P, Spiegelman BM, et al. Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPAR γ effects [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (2): 482-487. DOI: 10.1073/pnas.1423486112.
- [4] Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins [J]. *Annu Rev Biochem*, 2002, 71: 635-700. DOI: 10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414.
- [5] Kim JJ, Sears DD. TLR4 and insulin resistance [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2010, 2010. pii: 212563. DOI: 10.1155/2010/212563.
- [6] Rorato R, Borges BC, Uchoa ET, et al. LPS-induced low-grade inflammation increases hypothalamic JNK expression and causes central insulin resistance irrespective of body weight changes [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (7). pii: E1431. DOI: 10.3390/ijms18071431.
- [7] Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans [J]. *Cell*, 2016, 165 (4): 842-853. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007.
- [8] Whitfield C, Trent MS. Biosynthesis and export of bacterial lipopolysaccharides [J]. *Annu Rev Biochem*, 2014, 83: 99-128. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060713-035600.
- [9] Nguyen AT, Mandard S, Dray C, et al. Lipopolysaccharides-mediated increase in glucose-stimulated insulin secretion: involvement of the GLP-1 pathway [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (2): 471-482. DOI: 10.2337/db13-0903.
- [10] Amyot J, Semache M, Ferdaoussi M, et al. Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of Langerhans via toll-like receptor-4 and NF- κ B signaling [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (4): e36200. DOI: 10.1371/journal.pone.0036200.
- [11] 雷蕾. 脂多糖影响 GLUTag 细胞 gcg mRNA 表达的分子机制 [D]. 南方医科大学, 2013.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Ge H, Li X, Weizmann J, et al. Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids [J]. *Endocrinology*, 2008, 149 (9): 4519-4526. DOI: 10.1210/en.2008-0059.
- [15] 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.
- [16] Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3611. DOI: 10.1038/ncomms4611.
- [17] Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2016, 534 (7606): 213-217. DOI: 10.1038/nature18309.
- [18] Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation [J]. *Nutrients*, 2015, 7 (4): 2839-2849. DOI: 10.3390/nu7042839.
- [19] Inoue D, Kimura I, Wakabayashi M, et al. Short-chain fatty acid receptor GPR41-mediated activation of sympathetic neurons involves synapsin 2b phosphorylation [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586 (10): 1547-1554. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.04.021.
- [20] De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits [J]. *Cell*, 2014, 156 (1-2): 84-96. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.016.
- [21] Remely M, Aumüller E, Merold C, et al. Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity [J]. *Gene*, 2014, 537 (1): 85-92. DOI: 10.1016/j.gene.2013.11.081.
- [22] Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58 (7): 1509-1517. DOI: 10.2337/db08-1637.
- [23] Mollica MP, Mattace Raso G, Cavaliere G, et al. Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamics in insulin-resistant obese mice [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (5): 1405-1418. DOI: 10.2337/db16-0924.
- [24] Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults [J]. *Gut*, 2015, 64 (11): 1744-1754. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307913.
- [25] Kuipers F, Bloks VW, Groen AK. Beyond intestinal soap--bile acids in metabolic control [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10 (8): 488-498. DOI: 10.1038/nrendo.2014.60.
- [26] Yamagata K, Daitoku H, Shimamoto Y, et al. Bile acids regulate gluconeogenic gene expression via small heterodimer partner-mediated repression of hepatocyte nuclear factor 4 and Foxo1 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (22): 23158-23165. DOI: 10.1074/jbc.M314322200.

(下转第 320 页)

- [14] Rai M, Demontis F. Systemic nutrient and stress signaling via myokines and myometabolites [J]. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 85-107. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105305.
- [15] Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia; mechanistic links between common co-morbidities [J]. *J Endocrinol*, 2016, 229 (2): R67-R81. DOI: 10.1530/JOE-15-0533.
- [16] Lu CW, Yang KC, Chang HH, et al. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2013, 7 (4): e301-e307. DOI: 10.1016/j.orcp.2012.02.003.
- [17] Cheng Q, Hu J, Yang P, et al. Sarcopenia is independently associated with diabetic foot disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 8372. DOI: 10.1038/s41598-017-08972-1.
- [18] Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, et al. Sarcopenia is associated with incident albuminuria in patients with type 2 diabetes; a retrospective observational study [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8 (6): 783-787. DOI: 10.1111/jdi.12636.
- [19] Tanaka KI, Kanazawa I, Sugimoto T. Reduced muscle mass and accumulation of visceral fat are independently associated with increased arterial stiffness in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 122: 141-147. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.10.014.
- [20] Olsson K, Saini A, Strömberg A, et al. Evidence for vitamin D receptor expression and direct effects of $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in human skeletal muscle precursor cells [J]. *Endocrinology*, 2016, 157 (1): 98-111. DOI: 10.1210/en.2015-1685.
- [21] Wee AK. Serum folate predicts muscle strength; a pilot cross-sectional study of the association between serum vitamin levels and muscle strength and gait measures in patients >65 years old with diabetes mellitus in a primary care setting [J]. *Nutr J*, 2016, 15 (1): 89. DOI: 10.1186/s12937-016-0208-3.
- [22] Ribeiro MBT, Guzzoni V, Hord JM, et al. Resistance training regulates gene expression of molecules associated with intramyocellular lipids, glucose signaling and fiber size in old rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 8593. DOI: 10.1038/s41598-017-09343-6.
- [23] Miller T, Mull S, Aragon AA, et al. Resistance training combined with diet decreases body fat while preserving lean mass independent of resting metabolic rate; a randomized trial [J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2018, 28 (1): 46-54. DOI: 10.1123/ijsnem.2017-0221.
- [24] Aghili R, Malek M, Valojerdi AE, et al. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes; effects of metformin [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2014, 13 (1): 88. DOI: 10.1186/s40200-014-0088-z.
- [25] Mele A, Calzolaro S, Cannone G, et al. Database search of spontaneous reports and pharmacological investigations on the sulfonyleureas and glinides-induced atrophy in skeletal muscle [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2014, 2 (1): e00028. DOI: 10.1002/prp2.28.

(收稿日期: 2017-10-17)

(上接第 312 页)

- [27] Kir S, Beddow SA, Samuel VT, et al. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis [J]. *Science*, 2011, 331 (6024): 1621-1624. DOI: 10.1126/science.1198363.
- [28] Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329 (1): 386-390. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.01.139.
- [29] Vettorazzi JF, Ribeiro RA, Borck PC, et al. The bile acid TUDCA increases glucose-induced insulin secretion via the cAMP/PKA pathway in pancreatic beta cells [J]. *Metabolism*, 2016, 65 (3): 54-63. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.021.
- [30] Li P, Gu Q, Wang Y, et al. Novel vitamin B12-producing enterococcus spp. and preliminary *in vitro* evaluation of probiotic potentials [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2017, 101 (15): 6155-6164. DOI: 10.1007/s00253-017-8373-7.
- [31] Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus; is routine screening and supplementation justified? [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2013, 12 (1): 17. DOI: 10.1186/2251-6581-12-17.
- [32] Kreznar JH, Keller MP, Traeger LL, et al. Host genotype and gut microbiome modulate insulin secretion and diet-induced metabolic phenotypes [J]. *Cell Rep*, 2017, 18 (7): 1739-1750. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.01.062.
- [33] Laukens D, Brinkman BM, Raes J, et al. Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2016, 40 (1): 117-132. DOI: 10.1093/femsre/fuv036.
- [34] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11 (4): 227-238. DOI: 10.1038/nrmicro2974.
- [35] Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12 (4): 205-217. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.34.

(收稿日期: 2017-12-07)