

· 综述 ·

肠道菌群及其代谢产物与糖尿病性认知功能减退症关系的研究进展

陈蕊华 彭永德

上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科 200080

通信作者:彭永德,Email:pengyongde0908@126.com

【摘要】 糖尿病患者发生认知功能减退和痴呆的风险显著升高。近年来的研究显示,肠道菌群失调及其代谢产物的水平变化可能与糖尿病的发生和患者出现认知功能减退及痴呆密切相关。它们可能通过肠-脑轴调节中枢神经系统,影响中枢神经系统的代谢和认知水平。深入了解肠道菌群及其代谢产物对糖尿病患者代谢和中枢系统的影响及其与认知功能的联系,有助于更好地指导糖尿病相关认知功能障碍的防治。

【关键词】 肠道菌群;糖尿病;认知功能障碍

基金项目:上海市医药卫生发展基金会糖尿病临床研究项目(Ⅱ期 12 研究)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210105-01012

Associations of intestinal flora and its metabolites with diabetes-related cognitive dysfunction Chen Ruihua, Peng Yongde. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

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

【Abstract】 Diabetes is highly associated with mild cognitive impairment (MCI) and dementia. Recent studies have shown that intestinal flora imbalance and changes of its metabolites may be closely related to the occurrence of diabetes, cognitive decline and dementia. They may regulate the central nervous system via the gut-brain axis, thereby affecting the metabolism and cognitive function of the central nervous system. An in-depth understanding of the influence of the intestinal flora and its metabolites on central system of diabetic patients and its connection with cognitive function will help to guide better clinical prevention and intervention of diabetes-related cognitive dysfunction.

【Keywords】 Gut microbiota; Diabetes mellitus; Cognitive impairment

Fund program: Diabetes Mellitus Research Fund Program_Ⅱ_12 from Shanghai Medical and Health Development Foundation

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210105-01012

糖尿病是认知功能障碍及痴呆的重要危险因素之一。糖尿病患者发生认知功能障碍的病理生理机制较复杂,胰岛素信号传导受损、炎症、晚期糖基化终末产物的积累和氧化应激均在其中发挥重要作用。近年来,肠道菌群及其代谢产物与糖尿病及大脑功能之间的联系逐渐成为研究热点。有研究认为:肠道菌群及其代谢产物可通过调节血脑屏障的渗透性、脑能量稳态和突触传递来调节认知功能^[1],它与宿主大脑相互影响,在神经系统病变的发生发展中发挥重要的作用。本文就肠道菌群及其代谢产物和糖尿病相关的认知功能减退之间关系的

国内外研究进展进行综述,为通过调节肠道菌群及其代谢产物以防治糖尿病相关的认知障碍和痴呆提供一定的理论依据。

1 糖尿病与认知功能障碍的关系

研究显示,糖尿病患者发生阿尔茨海默病的风险是非糖尿病人群的 1.53 倍,且东方人群的风险更高(东西方比较 1.62 比 1.36 倍)^[2]。在成人 2 型糖尿病中,认知功能障碍根据严重程度可分为 3 个不同阶段:糖尿病相关的轻度认知障碍(MCI)、认知障碍和痴呆症。目前认为,糖尿病患者发生认知功能障碍的机制是遗传基因易感性、药物、肠道菌群及

糖尿病并发症等多因素共同作用的结果^[3]。全面认识其中的病理生理机制,有助于尽早从源头上进行认知损害的防治。

2 肠道菌群与糖尿病

肠道菌群由大量微生物组成,由于外在和内在宿主因素(例如饮食、生活方式、疾病和药物摄入)的持续相互作用,肠道菌群在整个生命周期中都处于一种不断发展的动态变化中,不同个体的肠道菌群之间存在巨大的个体异质性。研究显示,肠道微生物群组成的显著变化与糖尿病的发生有关^[4]。全基因组相关研究(GWAS)分析表明^[5],糖尿病患者的肠道菌群具有以下特征:(1)中等程度的肠道微生物营养不良;(2)某些产丁酸的细菌丰度降低;(3)乳酸杆菌菌群比例增加,梭菌属比例降低,它们的变化与血糖值和糖化血红蛋白显著相关;(4)各种机会性病原体增加,且它们还原硫酸盐和抗氧化的功能被强化。肠道菌群可能通过以下机制影响宿主糖脂代谢^[6-8]:(1)菌群紊乱,水解多糖产生单糖,短链脂肪酸(SCFAs)减少,导致肥胖发生风险升高;(2)肠道菌群影响脂质代谢;(3)革兰阴性菌产生脂多糖增多,引起内毒素血症;(4)促炎性肠道菌群增多,肠道通透性增加,更易导致内毒素血症;(5)内毒素血症诱导免疫紊乱,炎性介质增加,引起胰岛 β 细胞的应激反应。

然而,有一个问题始终困扰着研究者们——肠道菌群变化是糖尿病发生的原因还是结果?调控肠道菌群及其代谢产物的成分和比例是否能改善代谢,预防糖尿病并发症的发生发展?肠道菌群对糖尿病及其并发症的发生发展的影响及其具体机制还有待进一步的深入探索。

3 肠道菌群与糖尿病认知功能障碍的联系

肠道微生物对宿主的影响涉及不同免疫介导的信号传导途径,这些信号途径促进肠道、肝脏、肌肉和大脑等脏器建立宿主微生物代谢轴。研究表明,肠道和大脑之间存在双向交流,有人提出肠-脑串扰可能在代谢和糖尿病的发生过程中起关键作用^[9]。肠-脑串扰是一个非常复杂的网络系统,它一方面保持了胃肠道的稳定性,另一方面又影响了情感和认知功能,该网络被称为“微生物-肠-脑轴[microbiota-gut-brain (MGB) axis]”。

肠道与大脑之间的交流存在 3 种方式:直接神

经元交流、内分泌信号传导介质和免疫系统^[10]。肠道菌群通过免疫系统、色氨酸代谢、迷走神经、肠神经系统及微生物代谢产物等途径与大脑相互沟通,它们共同创建了一个高度集成的分子通讯网络,将包括胰岛素调节、脂肪代谢、氧化标记和免疫信号传导等多个系统失衡与神经变性的发展联系在一起。肠道微生物所产生的部分信号可以到达大脑的岛叶(与自我感知相关)、边缘系统(与感情处理相关)、前额叶皮质(与道德感相关)、杏仁核(与恐惧感相关)、海马体(与记忆相关)或者前扣带皮层(与积极性相关)等区域,调节人体的情绪、认知和行为。

目前针对糖尿病性认知功能减退患者的肠道菌群的研究较少,动物研究显示,糖尿病导致的认知功能障碍小鼠盲肠内的铁还原杆菌门和螺旋体菌门增加^[11],db/db 小鼠的幽门螺杆菌与小胶质细胞增生和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达呈正相关,提示认知功能障碍与肠道菌群变化引起的神经系统炎症有关^[12]。非糖尿病人群的认知功能减退和阿尔茨海默病(AD)患者中^[13],肠道菌群表现为多样性降低、厚壁菌减少、变形菌增多、变形杆菌和肠杆菌比例逐渐升高的特点。而 2 型糖尿病伴认知功能减退患者则表现为肠道内双歧杆菌和 RF-39 减少,肠球菌和串珠菌属的增多^[14]。提示糖尿病与非糖尿病人群发生认知功能障碍患者的肠道菌群分布特点和发生机制有所不同。

4 肠道菌群产物与糖尿病认知障碍的关系

近几年研究显示,除了肠道菌群外,它们的代谢产物——SCFAs、胆汁酸(BAs)、胍丁胺和 5-羟色胺(5-HT)等也可能与糖尿病引起的认知功能障碍有关。它们可通过不同的机制调节肠脑轴,影响患者的神经内分泌系统和认知功能。

4.1 SCFAs SCFAs 是胃肠道中膳食纤维细菌发酵产生的主要代谢产物,在微生物-肠-脑交叉串扰中发挥重要作用^[15]:它们通过 G 蛋白耦联受体调节宿主的能量平衡;同时具有神经保护和延缓海马依赖性学习记忆功能受损的作用。横断面调查发现,糖尿病患者的 SCFAs 显著减少,且与糖尿病的严重程度密切相关^[16]。有研究显示,肠道 SCFAs 水平和 AD 患者脑脊液淀粉样蛋白和磷酸化-tau 水平密切相关,AD 患者肠道菌群产生的 SCFAs 显著低于非 AD 人群^[17]。提示 SCFAs 水平与认知功能具有重要

的联系。例如,丁酸是SCFAs的一个重要组成部分,可改善与年龄有关的记忆衰退,具有抗焦虑和抗抑郁作用^[18]。SCFAs可以刺激交感神经系统,促进 γ -氨基丁酸(GABA)、5-HT和多巴胺的分泌,影响大脑中的血管生成和神经发生,影响学习和记忆的认知过程,并改善了新对象识别任务中的记忆性能,它可能通过调节神经肽分泌来影响脑功能,故被证明具有潜在的神经保护作用^[19]。

4.2 BAs BAs是胆固醇代谢和清除的产物,在肝脏中产生,并被肠道细菌进一步代谢。它们具有调节信号传导的功能,在AD患者中常常存在胆汁酸失调的现象。而在糖尿病认知功能障碍小鼠中,肝脏和胆道内的胆汁酸浓度升高、羟基化和硫酸化,肝脏外侧基底胆汁酸外排增加、合成减少,回肠中法尼醇X受体/成纤维细胞生长因子-15(FXR/FGF-15)信号传导被激活^[11]。牛磺去氧胆酸(TUDCA)等BAs被认为具有潜在的神经保护活性,可能具有预防肌萎缩性侧索硬化症等神经退化性疾病的作用^[20]。动物实验显示它可通过逆转胆汁酸受体5(TGR5)的下调,抑制脂多糖(LPS)引起的小鼠海马中的核因子 κ B(NF- κ B)信号,减少TUNEL阳性细胞和过表达半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)来减少LPS诱导的细胞凋亡,增加B淋巴细胞瘤-2基因/Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2/Bax)的比率。通过增加脑源性神经营养因子(mBDNF)/脑源性神经营养因子前体(proBDNF)的比率,树突棘的数量以及海马中突触相关蛋白的表达,改善突触可塑性损伤。这些都提示胆汁酸浓度变化也可能与糖尿病导致的认知功能障碍密切相关^[21]。

4.3 胍丁胺 胍丁胺是一种由精氨酸通过精氨酸脱羧酶产生的天然多胺,其浓度受3种机制调节:酶促调节、肠道菌群和肝脏的调节。它是哺乳动物脑中 α 2-肾上腺素和咪唑啉受体的内源性配体。体外研究显示胍丁胺可恢复 $A\beta$ 诱导的磷酸化Akt和磷酸化糖原合成酶激酶(GSK)的下降,和磷酸化细胞外调节蛋白激酶(ERK)和TNF- α 的增加,阻止 $A\beta$ 对细胞活力和caspase-3的影响,故被认为对AD具有潜在的治疗作用^[22]。对糖尿病小鼠的研究显示它可以通过改善受损的胰岛素信号通路来减少小鼠大脑中 $A\beta$ 和磷酸化Tau蛋白(p-tau)的积聚,预防AD^[23]。近年来的研究显示,胍丁胺在治疗抑郁症、

焦虑症、神经性疼痛、认知能力下降和学习障碍、对药物的依赖性以及代谢性疾病(糖尿病和肥胖)方面均显示出一定的益处^[24]。

4.4 5-HT 5-HT与认知能力下降和多个痴呆症的行为和心理症状的结构域相关,它既可作为神经递质,又可作为神经调节剂发挥神经保护的作用^[25]。胃肠道含有人体的大部分5-HT,小鼠和人类微生物群的芽孢形成细菌(Sp)促进结肠嗜铬细胞(EC)合成5-HT,后者向黏膜、内腔和循环血小板提供了5-HT。它对体内葡萄糖的稳态和肥胖的调节具有重要意义,并可与肠道菌群进行双向调节^[26]。

5 对调节肠道菌群对认知障碍影响的研究现状

近年来肠道菌群和肠-脑轴对认知的影响日益受到学界的关注。在对认知功能减退和痴呆的动物和人类的研究显示:服用益生菌后,脑源性神经营养因子(mBDNF)水平增加,炎症因子分布和细胞生物标志物的水平得到改善^[27]。动物实验中,服用益生菌动物的记忆力和空间/非空间学习能力得到改善;在人类研究中,益生菌改善了研究对象的总体认知功能,提示补充益生菌可能通过调节肠道菌群来改善痴呆和认知功能障碍。另一类改变肠道菌群的方法是间歇性禁食(IF)方案,它是一种周期性的饮食限制,最新研究显示,28 d IF疗法可通过微生物群-代谢物-脑轴,增强海马体中线粒体的生物发生和能量代谢基因表达,重组肠道菌群,并改善糖尿病小鼠的行为障碍^[28]。这些都初步揭示了改变肠道菌群可能在一定程度上改善认知功能。但由于人体肠道菌群的多变性和复杂性,菌群种属和代谢产物的具体变化情况,以及相应的作用靶点、机制和效果仍然存在很多未知。

综上所述,肠道菌群种类失调及其代谢产物的变化可能导致糖代谢异常及认知功能障碍。肠道菌群与糖尿病相互影响,加重认知功能的减退。通过调节肠道菌群的种群分布及其代谢产物的水平和比例,可能可以有效预防甚至逆转这种认知的减退。其中的机制和效果还有待更多设计合理的实验室和临床随机对照干预研究,以及更精准高效的菌群种类分布及代谢产物水平测定来提供更可靠的证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Micro-

- biota-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.
- [2] Zhang J, Chen C, Hua S, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 124: 41-47. DOI: 10.1016/j.diabetes.2016.10.024.
- [3] Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14 (10): 591-604. DOI: 10.1038/s41574-018-0048-7.
- [4] Ma Q, Li Y, Li P, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109138. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109138.
- [5] 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.
- [6] Heiss CN, Olofsson LE. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism [J]. *J Innate Immun*, 2018, 10 (3): 163-171. DOI: 10.1159/000481519.
- [7] Matey-Hernandez ML, Williams FMK, Potter T, et al. Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia [J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50 (2): 117-126. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00053.2017.
- [8] Camargo A, Jimenez-Lucena R, Alcalá-Díaz JF, et al. Postprandial endotoxemia may influence the development of type 2 diabetes mellitus: From the CORDIOPREV study [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (2): 529-538. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.03.016.
- [9] Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, et al. Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control [J]. *Cell*, 2017, 168 (5): 758-774. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.025.
- [10] Westfall S, Lomis N, Kahouli I, et al. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74 (20): 3769-3787. DOI: 10.1007/s00018-017-2550-9.
- [11] Wang X, Wang F, Zhang Y, et al. Diabetic cognitive dysfunction is associated with increased bile acids in liver and activation of bile acid signaling in intestine [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 287: 10-22. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.01.006.
- [12] Zhang J, Zhang Y, Yuan Y, et al. Gut microbiota alteration is associated with cognitive deficits in genetically diabetic (Db/db) mice during aging [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 815562. DOI: 10.3389/fnagi.2021.815562.
- [13] Liu P, Wu L, Peng G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 633-643. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.05.008.
- [14] Zhang Y, Lu S, Yang Y, et al. The diversity of gut microbiota in type 2 diabetes with or without cognitive impairment [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33 (3): 589-601. DOI: 10.1007/s40520-020-01553-9.
- [15] Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (8): 461-478. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3.
- [16] Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. *Science*, 2018, 359 (6380): 1151-1156. DOI: 10.1126/science.aao5774.
- [17] Verhaar BJH, Hendriksen HMA, de Leeuw FA, et al. Gut Microbiota Composition Is Related to AD Pathology [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 794519. DOI: 10.3389/fimmu.2021.794519.
- [18] Stilling RM, Van de Wouw M, Clarke G, et al. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? [J]. *Neurochem Int*, 2016, 99: 110-132. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.06.011.
- [19] Xu Y, Zhou H, Zhu Q. The Impact of Microbiota-Gut-Brain Axis on Diabetic Cognition Impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 106. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00106.
- [20] Elia AE, Lalli S, Monsurro MR, et al. Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23 (1): 45-52. DOI: 10.1111/ene.12664.
- [21] Wu X, Liu C, Chen L, et al. Protective effects of tauroursodeoxycholic acid on lipopolysaccharide-induced cognitive impairment and neurotoxicity in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 166-175. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.03.065.
- [22] Hooshmandi E, Ghasemi R, Iloun P, et al. The neuroprotective effect of agmatine against amyloid β -induced apoptosis in primary cultured hippocampal cells involving ERK, Akt/GSK-3 β , and TNF- α [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46 (1): 489-496. DOI: 10.1007/s11033-018-4501-4.
- [23] Kang S, Kim CH, Jung H, et al. Agmatine ameliorates type 2 diabetes induced-Alzheimer's disease-like alterations in high-fat diet-fed mice via reactivation of blunted insulin signalling [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 113 (Pt A): 467-479. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.029.
- [24] Akasaka N, Fujiwara S. The therapeutic and nutraceutical potential of agmatine, and its enhanced production using *Aspergillus oryzae* [J]. *Amino Acids*, 2020, 52 (2): 181-197. DOI: 10.1007/s00726-019-02720-7.
- [25] Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, et al. Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 704: 36-44. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.03.050.
- [26] Jones LA, Sun EW, Martin AM, et al. The ever-changing roles of serotonin [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 125: 105776. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105776.
- [27] Ruiz-gonzalez C, Roman P, Rueda-Ruzafa L, et al. Effects of probiotics supplementation on dementia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 108: 110189. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110189.
- [28] Liu Z, Dai X, Zhang H, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 855. DOI: 10.1038/s41467-020-14676-4.

(收稿日期: 2021-01-05)