

肠道菌群与代谢性疾病专题

· 综述 ·

肠道菌群:口服降糖药物有效性和安全性的重要靶点

韦晓 张少红 孙烁烁 陈国芳 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院,江苏省中医药研究院,南京 210028

通信作者:刘超,Email:liuchao@nfm.cn.com

【摘要】 药物治疗是控制和逆转 2 型糖尿病的主要手段之一,常用的口服降糖药物(OHA)包括二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 4 抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂和中草药等,其作用机制各不相同。肠道菌群是降糖药物的重要作用靶点,多种 OHA 可通过调节肠道菌群,降低细菌脂多糖含量,保护肠道粘膜屏障完整性,增加短链脂肪酸的生成,影响胆汁酸循环,从而降低炎症反应,缓解胰岛素抵抗,保护胰岛 β 细胞功能,发挥改善代谢功能的作用。

【关键词】 2 型糖尿病;口服降糖药物;肠道菌群

基金项目:国家自然科学基金(81800756);江苏省六大人才高峰(WSN-035)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210915-09040

Gut microbiota: the important target of efficiency and safety of oral hypoglycemic agents Wei Xiao, Zhang Shaohong, Sun Shuoshuo, Chen Guofang, Liu Chao. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu chao, E-mail: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Oral hypoglycemic agents (OHA) are one of the main methods to control and reverse type 2 diabetes. Commonly used OHA include metformin, α -glycosidase inhibitors, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, herbal medicines and so on with different mechanisms. Mounting evidence has been found that gut microbiota is an important target of these drugs. Most OHA can regulate the gut microbiota by reducing the content of lipopolysaccharide, protecting the integrity of intestinal mucosal barrier, promoting the production of short-chain fatty acids and influencing the bile acid circulation, leading to the reduced inflammation, increased insulin sensitivity and pancreatic β cells function, and therefore, resulting in improved metabolic functions.

【Keywords】 Type 2 diabetes; Oral hypoglycemic agents; Gut microbiota

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81800756); Six Talent Peaks Project in Jiangsu Province (WSN-035)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210915-09040

降糖药物种类繁多,作用机制各不相同。近年来,越来越多的研究发现,临床常用的口服降糖药物(oral hypoglycemic agents, OHA)可作用于肠道菌群,进而减少体重,降低炎症反应,缓解胰岛素抵抗,保护胰岛 β 细胞功能,发挥改善代谢功能的作用^[1]。另一方面,肠道菌群亦是 OHA 产生不良反应的重要介质,OHA 的不良反应可能与调控某些菌群丰度和增强其代谢产物对胃肠道的刺激有关。肠道菌群影响宿主代谢平衡的分子机制主要包括以下两种方式:(1)肠道菌群自身产生的作用。(2)肠道

菌群代谢产物介导的作用。肠道菌群本身对宿主可产生直接影响,包括破坏肠道黏膜屏障的完整性,使脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等有害分子有机会进入宿主循环,引起炎症反应。肠道菌群还可通过其代谢产物造成间接影响,如产生短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)^[2],参与胆汁酸代谢^[3],通过其受体影响机体的代谢模式。除此之外,这些代谢产物还可促进肠道细胞分泌胆囊收缩素、肽 YY 和胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)等,通过肠-脑轴抑制食欲,从而影响代谢平衡(图

1)。

1 降糖药物的有效性与肠道菌群的关系

肠道中的细菌大部分属于拟杆菌门 (*Bacteroidetes*)、厚壁菌门 (*Firmicutes*)、放线菌门 (*Actinobacteria*) 和变形菌门 (*Proteobacteria*)。与健康人群相比,2 型糖尿病患者肠道菌群的主要特征是嗜黏蛋白菌丰度增加,如粪便拟杆菌 (*Bacteroidetes faecalis*)、梭菌 (*Clostridium*) 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*),而嗜纤维素菌丰度减少,如双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)、柔嫩梭菌 (*Clostridium leptum*)、氏菌属 (*Bacteria genera*)、普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)^[4]。恢复正常的肠道菌群是多种 OHA 的重要作用机制,如二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters-2, SGLT-2) 抑制剂、过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 激动剂、中草药和中药单体等。

1.1 二甲双胍 近期研究发现,二甲双胍对肠道菌群的调控是其发挥降糖作用的重要机制。在一项随机双盲临床试验中,二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者肠道内的嗜纤维素菌 *Escherichia*、*Roseburia*、*Faecalibacterium* 和 *Bifidobacterium* 丰度增加,嗜黏蛋白菌 *Clostridium*、*Intestinibacter* 和部分类群 *Bacteroides* 丰度降低^[5]。嗜黏蛋白菌可分泌蛋白酶,降解肠道上皮细胞的粘蛋白和紧密连接蛋白,但嗜黏蛋白菌 *Akkermansia muciniphila* 是唯一一种在二甲双胍治疗后丰度增加的类群,其对分泌黏蛋白的肠道杯状细胞具有促增殖作用,包括上调闭合蛋白 (Occludin) 和闭锁小带蛋白 1 (zonula occludens 1, ZO-1) 的表达,保护肠道屏障结构的完整性^[6]。同时,二甲双胍可下调 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路蛋白的表达,降低炎症反应,有效缓解胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能丧失^[7]。

此外,二甲双胍治疗后的肥胖小鼠 SCFA 产生菌的丰度增加^[2],SCFA 可与游离脂肪酸受体 3 (free fatty acid receptor 3, FFAR3; GPR41) 和 GPR43 结合,促进 GLP-1 的分泌。二甲双胍除增加 SCFA 的产生,还会改善 BA 循环。BA 可与法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 (G protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1; TGR5) 结合,调节体重和代谢功能^[8]。二甲双胍处

理的糖尿病患者和模型小鼠肠道内 *Bacteroides fragilis* 减少,导致肠道胆酸甘氨酸脱氧胆酸 (glycoursodeoxycholic acid, GUDCA) 增加,*Bacteroides fragilis*-GUDCA-肠 FXR 轴可能是二甲双胍改善糖代谢的机制之一^[9]。而在肝脏中,二甲双胍激活肝细胞上的 FXR 和 TGR5,改善脂肪沉积,阻止肥胖、非酒精性脂肪性肝病和糖尿病的发生^[10]。

1.2 α -糖苷酶抑制剂 α -糖苷酶抑制剂的使用会增加肠道内高分子碳水化合物的含量,这些未被人体消化吸收的营养物质极易被肠道菌群利用,从而改变肠道菌群的组成和丰度。如阿卡波糖处理可提高肥胖小鼠的嗜纤维素菌丰度和粪便丁酸含量,如 *Bacteroides*、*Blautia* 和 *Bifidobacterium*,而减少 *Desulfovibrio*、*Ruminiclostridium* 的丰度。在 2 型糖尿病患者中,阿卡波糖治疗可诱导 *Faecalibacterium*、*Prevotella*、*Bifidobacterium longum*、*Lactobacillus gasseri* 增加,且 *Enterococcus faecalis* 和 *Clostridium* 降低。阿卡波糖治疗的糖尿病患者糖化血红蛋白水平下降,可能与 *Bifidobacterium longum* 和 *Lactobacillus gasseri* 的增加和血清 LPS 水平降低有关^[11]。

1.3 DPP-4 抑制剂 DPP-4 可快速降解体内的 GLP-1,已发现其可改善肠道菌群结构,但潜在机制尚不清楚。动物研究发现,DPP-4 抑制剂可通过增加 *Bacteroidetes* 丰度,使 SCFA 产生增多^[12]。还有研究指出,某些肠道菌可以表达 DPP-4 同源物,如 *Prevotella* 和 *Lactobacillus*,这会导致 GLP-1 的血清水平下降^[13],DPP-4 抑制剂是否可以影响这些同源物的作用进而增加机体 GLP-1 的含量,仍不得而知。

1.4 SGLT-2 抑制剂 小肠上皮细胞表面存在 SGLT-1 和 SGLT-2 的表达,提示肠道组织也是 SGLT-2 抑制剂的作用靶点。动物实验发现,SGLT-2 抑制剂治疗后可增加 *Bacteroidetes/Firmicutes* 比值,增加 *Akkermansia muciniphila* 丰度,这些作用都有助于 SCFA 的增加,刺激肠道 GLP-1 和肽 YY 的释放,并可改善心血管功能障碍^[14]。

1.5 PPAR 激动剂 肠道细胞上存在 PPAR 的受体,故口服罗格列酮可能对肠道菌群具有显著影响。为研究罗格列酮在治疗糖尿病过程中对肠道菌群的影响,研究者用口服罗格列酮干预 db/db 糖尿病小鼠,发现罗格列酮恢复小鼠血糖稳态的同时,并不影响其肠道菌群^[15]。但是,还有研究发现,大麦叶在改善肠道炎症的同时,通过改善肠道菌群协同 PPAR γ 信号转导抑制结肠炎,证实肠道菌群对

PPAR γ 信号通路具有调节作用^[16]。肠道菌群和 PPAR 激动剂的关系可能并不是直接的上下游调控关系,而是相对独立发挥协同作用。

1.6 中草药和中药单体 祖国医学常使用单味中药或中药复方治疗“消渴”症,如桑类、黄连、葛根芩连汤等。临床已证实中草药治疗糖尿病的有效性,但因其成分复杂,且基于祖国医学的整体辨证理论,难以用单一机制解释其有效作用。晚近的研究发现,中草药和中药单体对肠道菌群的调控是其发挥作用的重要机制。

1.6.1 桑枝总生物碱 桑枝中的生物碱可发挥类 α -糖苷酶抑制剂作用,减少肠道对碳水化合物的吸收。桑枝中的生物碱活性物质主要有 1-脱氧野尻霉素、荞麦碱和 1,4 二脱氧-1,4-亚氨基-D-阿拉伯糖醇。研究发现,长期进行桑枝总生物碱干预,可提高 2 型糖尿病模型小鼠 *Bacteroides* 和 *Erysipelotrichaceae* 丰度,这两种有益菌都可促进 SCFA 的生成。而肠道中 SCFA 的浓度增加会刺激肠道 L 细胞分泌 GLP-1,促进胰岛 β 细胞的增殖,并增加其分泌胰岛素的能力^[17]。同时,桑枝总生物碱还可降低肠道有害菌丰度,包括 *Rikenellaceae* 和 *Desulfovibrionaceae*,通过对以上菌群的调控,重塑肠道菌群^[17]。

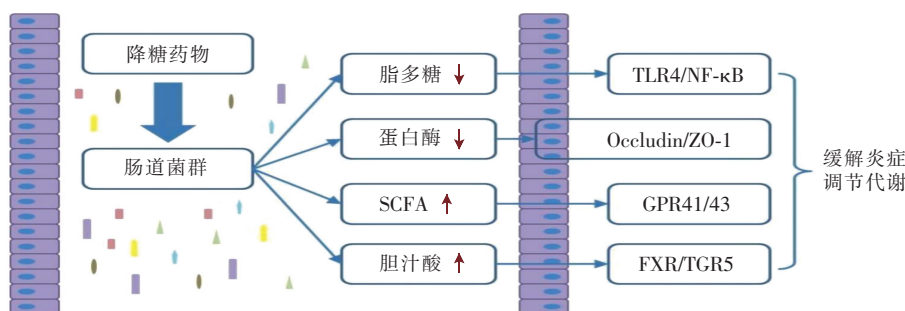
1.6.2 小檗碱 小檗碱是从黄连中分离出的一种生物碱,其处理肥胖小鼠会增加其嗜纤维素菌丰度,包括 *Escherichia*、*Shigella*、*Enterobacter* 和 *Akkermansia muciniphila*,并增加粪便中的 SCFA 含量。同时,小檗碱可减少 *Clostridiaceae*、*Prevotella* 和 *Streptococcus* 丰度,它们大多是嗜黏蛋白菌。小檗碱可发挥类似于二甲双胍的作用,缓解炎症并恢复肠黏膜完整性,具有保护胰岛 β 细胞功能的潜力^[18]。小檗碱干预还能调节脂代谢,降低小鼠血清甘油三酯水平,且增

加高密度脂蛋白胆固醇,缓解胰岛素抵抗,这种作用与降低 *Prevotella* 和 *Streptococcus* 丰度有关^[18]。

1.6.3 白藜芦醇 白藜芦醇多存在于桑椹、虎杖和红葡萄酒中。白藜芦醇的生物利用率低,无法被肠道有效吸收,而肠道菌群可能是它发挥生物活性的重要靶点。白藜芦醇可增加 *Bacteroides*、*Blautia*、*Parabacteroides*、*Ruminococcus* 和 *Bifidobacterium* 丰度。降低嗜黏蛋白菌 *Enterococcus faecalis*、*Proteobacteria* 和 *Akkermansia muciniphila* 丰度。与高脂诱导的肥胖小鼠相比,白藜芦醇处理的小鼠肠道屏障更完整,这与其增加肠道杯状细胞 Occludin 和 ZO-1 的表达水平有关^[19]。白藜芦醇处理可显著降低粘蛋白降解酶的表达,抑制粘蛋白的降解,保护黏膜层中的黏蛋白,如黏蛋白家族蛋白 1 (mucins 1, MUC1)、MUC2 和 MUC3 等。以上结果提示,调节肠道菌群是白藜芦醇改善血糖的重要机制。

2 降糖药物的安全性与肠道菌群的关系

肠道菌群与多种 OHA 的有效性相关,但其与药物安全性的关系仍有争议。首先,研究者是否会主观屏蔽 OHA 增加有害菌的丰度结果,以至忽视或回避研究中可能存在的有害菌增加,而后者可能是解释药物不良反应的重要机制。其次,OHA 诱导的非有害菌增加是否与不良反应有关仍有待研究。如二甲双胍可增加 *Escherichia coli* 丰度,后者诱导丙酸和丁酸的产量增加减轻炎症。同时, *Escherichia coli* 还促进了硫酸盐还原菌合成硫化氢反应引起腹胀、肠道不适等不良反应发生^[19]。此外,二甲双胍等多种降糖药物都可增加 *Akkermansia* 丰度,但宏基因组研究发现,2 型糖尿病患者本身就存在 *Akkermansia* 丰度的升高。这提示 *Akkermansia* 可能不与药物的治疗作用相关,故 *Akkermansia* 菌的作用尚待进一步研究。为研究 *Akkermansia* 的直接作用,有研究者给



注:SCFA:短链脂肪酸;TLR4:Toll样受体 4;NF- κ B:核因子- κ B;Occludin:闭合蛋白;ZO-1:闭锁小带蛋白;GPR:游离脂肪酸 G 蛋白受体;FXR:法尼醇 X 受体;TGR5:G 蛋白偶联胆汁酸受体

图 1 降糖药物与肠道菌群的关系

予高脂喂养小鼠口服 *Akkermansia* 活菌,发现会增加肠道黏液层厚度,且内毒素血症发生率下降,证实其更可能发挥有益作用^[20]。此领域研究发现,补充益生菌与益生元可能是一种降低不良反应的有效途径。

3 总结与展望

尽管,肠道菌群作为降糖药物作用靶点已经成为不争的事实,但仍有很多问题尚待解决。例如:(1)获得高质量肠道菌群样本难度大,肠道菌多为厌氧菌,菌群在提取和储存过程中极易发生改变。(2)取材位点不统一,肠道不同位点的菌群存在不同特点,如小肠菌群与粪便菌群特点显著不同。(3)取材时间差异大,肠道菌群最快可在两小时内被环境因素重塑,如何选择合适的观察时间点值得深入探讨。以上 3 点可能是不同研究团队之间的结果差异大,甚至有相反结论的原因。(4)当前对肠道菌群的检测手段多为 16S-rDNA 测序,此方法只从 16S-rDNA 变异性的角度区分菌种类群,并未在体外直接培养鉴定肠道菌。(5)除二甲双胍外,其他降糖药物与肠道菌群关系研究较少,且分子机制尚不明确。肠道菌群作为人类庞大的“隐藏器官”和“第二基因组”,在降糖药物的有效性和安全性中扮演了重要角色,需更多研究将它们的内在联系抽丝剥茧,为糖尿病的药物治疗夯实理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Pryor R, Martinez-Martinez D, Quintaneiro L, et al. The role of the microbiome in drug response[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2020, 60: 417-435. DOI: 10. 1146/annurev-pharmtox-010919-023612.
- [2] Gribble FM, Reimann F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(4): 226-237. DOI: 10. 1038/s41574-019-0168-8.
- [3] Brønden A, Knop FK. Gluco-metabolic effects of pharmacotherapy-induced modulation of bile acid physiology[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(1): dgx025. DOI: 10. 1210/clinem/dgz025.
- [4] Kyriachenko Y, Falalyeyeva T, Korotkiy O, et al. Crosstalk between gut microbiota and antidiabetic drug action[J]. World J Diabetes, 2019, 10(3): 154-168. DOI: 10. 4239/wjd. v10. i3. 154.
- [5] 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.
- [6] de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 54-62. DOI: 10. 2337/dc16-1324.
- [7] Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes[J]. Hormones(Athens), 2019, 18(2): 141-144. DOI: 10. 1007/s42000-019-00093-w.
- [8] Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. Nat Genet, 2019, 51(4): 600-605. DOI: 10. 1038/s41588-019-0350-x.
- [9] Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin[J]. Nat Med, 2018, 24(12): 1919-1929. DOI: 10. 1038/s41591-018-0222-4.
- [10] Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2017, 152(7): 1679-1694. e3. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2017. 01. 055.
- [11] Zhang X, Fang Z, Zhang C, et al. Effects of acarbose on the gut microbiota of prediabetic patients: a randomized, double-blind, controlled crossover trial[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(2): 293-307. DOI: 10. 1007/s13300-017-0226-y.
- [12] Yan X, Feng B, Li P, et al. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 2093171. DOI: 10. 1155/2016/2093171.
- [13] Olivares M, Schüppel V, Hassan AM, et al. The potential role of the dipeptidyl peptidase-4-like activity from the gut microbiota on the host health[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 1900. DOI: 10. 3389/fmicb. 2018. 01900.
- [14] Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 62. DOI: 10. 1186/s12933-018-0708-x.
- [15] Madsen MSA, Grønlund RV, Eid J, et al. Characterization of local gut microbiome and intestinal transcriptome responses to rosiglitazone treatment in diabetic db/db mice[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110966. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2020. 110966.
- [16] Li D, Feng Y, Tian M, et al. Gut microbiota-derived inosine from dietary barley leaf supplementation attenuates colitis through PPAR γ signaling activation[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 83. DOI: 10. 1186/s40168-021-01028-7.
- [17] 刘率男, 刘泉, 刘玉玲, 等. 桑枝总生物碱片研发历程回顾(二): 现代药理学理念诠释中药的药效特点及药理作用机制[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(8): 635-640. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2020. 08. 015.
- [18] Habtemariam S. Berberine pharmacology and the gut microbiota: a hidden therapeutic link[J]. Pharmacol Res, 2020, 155: 104722. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2020. 104722.
- [19] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J]. Nature, 2015, 528(7581): 262-266. DOI: 10. 1038/nature15766.
- [20] Bryrup T, Thomsen CW, Kern T, et al. Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study[J]. Diabetologia, 2019, 62(6): 1024-1035. DOI: 10. 1007/s00125-019-4848-7.

(收稿日期: 2021-09-15)