

肠道菌群与代谢性疾病专题

· 综述 ·

肠道菌群与糖尿病自主神经病变关系的研究进展

黄凤连^{1,2} 杨俊朋² 史晓阳² 王秀丹² 袁慧娟²¹新乡医学院, 新乡 453003; ²河南省人民医院内分泌与代谢病科, 郑州 450003

通信作者: 袁慧娟, Email: hjyuan@zhu.edu.cn

【摘要】 糖尿病自主神经病变是糖尿病常见并发症, 具有治疗难度大、预后差及死亡率高的特征, 可对患者的生活、工作产生深远影响, 故糖尿病自主神经的防治已愈加受到临床重视。肠道菌群作为一种环境因素, 与糖尿病自主神经病变的发生发展有着密切关系, 影响着糖尿病自主神经病变的预后。因此, 探究肠道菌群及其代谢物在糖尿病自主神经病变中的作用将有助于阐明糖尿病自主神经病变的发病机制, 并为其预防和治疗提供新的思路和靶点。

【关键词】 糖尿病; 肠道菌群; 自主神经病变; 糖尿病自主神经病变

基金项目: 国家自然科学基金 (81970705); 中原千人计划-中原科技创新领军人才 (204200510026); 河南省 2020 年中医药科学研究专项课题 (20-21ZY2304); 2020 年河南省医学科技攻关计划省部共建青年项目 (SBGJ202003007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20211106-11018

Research progress on the relationship between gut microbiota and diabetic autonomic neuropathy

Huang Fenglian^{1,2}, Yang Junpeng², Shi Xiaoyang², Wang Xiudan², Yuan Huijuan². ¹Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China; Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Yuan Huijuan, Email: hjyuan@zhu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic autonomic neuropathy is a common complication of diabetes, which is characterized by difficult treatment, poor prognosis and high mortality. It can exert a profound influence on the life and work of patients. Therefore, the prevention and treatment of diabetic autonomic neuropathy has been paid more and more clinical attention. As an environmental factor, gut microbiota is closely related to the occurrence and development of diabetic autonomic neuropathy, and affects the prognosis of diabetic autonomic neuropathy. Therefore, exploring the role of gut microbiota and its metabolites in diabetic autonomic neuropathy will help clarify the pathogenesis of diabetic autonomic neuropathy, and provide new ideas and targets for its prevention and treatment

【Keywords】 Diabetes mellitus; Gut microbiota; Autonomic neuropathy; Diabetic autonomic neuropathy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970705); Central Plains Thousand Talents Program-Central Plains Science and Technology Innovation Leading Talents (204200510026); Chinese Medicine Scientific Research Special Project of Henan Province in 2020 (20-21ZY2304); Youth Project of Medical Science and Technology of Henan Province in 2020 (SBGJ202003007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20211106-11018

糖尿病自主神经病变是糖尿病较为常见的慢性并发症之一, 由交感神经纤维和副交感神经纤维损伤引起, 其中最常见的是糖尿病心脏自主神经病变 (diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, DCAN)、糖尿病胃肠自主神经病变 (diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy, DGAN)、糖尿病勃起功能障碍 (diabetic erectile dysfunction, DED), 但其发病机制尚

未完全明确, 可能与晚期糖基化终末产物、活性氧、促炎细胞因子过度生成等有关^[1]。近年来, 肠道菌群与糖尿病及自主神经病变的关系成为研究热点。据报道, 肠道菌群可以直接激活肠神经系统, 并通过迷走神经末梢表达多种炎症因子受体, 而这些受体可以被白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等多种肠源性炎症因子直接激活而导致炎

症反应的发生^[2]。诸多研究证实糖尿病患者血清升高的炎症因子水平与肠道菌群紊乱密切相关,并且这些升高的炎症因子可以影响自主神经病变^[1]。现就近年肠道菌群及其代谢产物与糖尿病自主神经病变的研究进展予以综述,以期为糖尿病自主神经病变的发病机制研究及防治提供新思路。

1 肠道菌群与 DCAN

1.1 肠道菌群及其代谢产物与 DCAN 的联系 自“肠-心轴”概念提出以来,有多项研究已经开始关注肠道菌群、糖尿病和心脏自主神经病变的关系,并寻求有效的干预措施。何天祎等^[3]研究表明,在不同风险组 DCAN 患者的菌群构成存在显著差异,其中在健康人群富集是罗氏菌属和毛螺菌属,而埃希氏杆菌属在糖尿病非心脏自主神经病变组富集;肠杆菌属和爱格士菌属在 DCAN 高危组富集。乳酸菌的丰度随着 DCAN 风险度增高而增高,且均显著高于对照组,可能与糖尿病发病及自主神经紊乱相关。Meng 等^[4]通过动物研究显示,肠道菌群及其代谢产物三甲胺氧化物(TMAO)可通过激活心房自主神经节从而促进房性心律失常,且可以激活星状神经节内的自主神经重构以及通过“心-脑轴”激活中枢自主神经而加重缺血诱导的室性心律失常,而持续性室性心律失常是心肌梗死后心源性猝死的主要原因。

1.2 肠道菌群及其代谢产物失调影响 DCAN 的机制及相关的干预研究 Tang 等^[5]指出,肠道菌群及其代谢产物包括 TMAO、短链脂肪酸(SCFA)可以调节人体生理病理过程,并影响心血管疾病的发生发展过程。有研究显示 TMAO 是肠道微生物在代谢磷脂酰胆碱时产生一种胺的代谢物^[4],可以导致血管斑块的形成和肠黏膜损伤,肠黏膜损伤加速了 TMAO 从细菌向血液循环的运输,导致 IL-6、TNF- α 等炎症标志物水平升高,而 IL-6 可引起血管内皮细胞损伤,血管内皮细胞的破坏影响血管张力、改变血流动力学^[6],从而加重 DCAN 的进展。另一项研究表明,肠道菌群的重组通过减少次生菌及其代谢产物(如碘多甲基胆碱)的产生起到心脏自主神经保护的作用^[7]。据报道,在高血糖状态及其他多种因素的影响下,小动脉和毛细血管内皮细胞增生、毛细血管通透性增加以及血液黏稠度增加,从而使神经组织缺血缺氧,导致心脏自主神经的损伤^[1]。Zhao 等^[8]研究表明高纤维饮食不但能改善肠道菌群组成,且可以促进大量内源性 SCFA 的形成。研究显示 SCFA 对人类有益,产 SCFA 肠道细菌的多样性及丰度增加时,可降低高糖对心脏自主神经纤维产

生的直接损伤,发挥神经保护作用^[9];另有研究表明,SCFA 可显著刺激小鼠体内胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)分泌^[10]。GLP-1 受体在心脏的窦房结分布,对窦房结有刺激且抗动脉粥样硬化及保护血管内皮抗缺血再灌注损伤^[11]。因此,GLP-1 具有增加胰岛素释放、改善胰岛功能及保护心血管系统等作用,从而延缓 DCAN 的进程。

综上所述,肠道菌群及其代谢产物与 DCAN 之间存在关联,但还没有建立明确的因果关系,所以对肠道菌群与 DCAN 关系的研究可能为未来治疗和干预 DCAN 提供新的研究方向与思路。

2 肠道菌群与 DGAN

2.1 肠道菌群与 DGAN 的关系 多项研究证明肠道菌群与 DGAN 有关。Du 等^[12]通过对健康受试者、2 型糖尿病患者以及 DGAN 患者的粪便行 16S DNA 测序分析,与健康对照组相比,2 型糖尿病组和 DGAN 组拟杆菌门的丰度降低,而厚壁菌门和变形杆菌的丰度较高,其中梭杆菌门和变形杆菌门在 DGAN 组显著富集,且梭杆菌门和变形杆菌门与 DGAN 患者的多项临床指标(比如红细胞、血红蛋白、血细胞比容等)呈显著负相关,而变形杆菌门在增加促炎细胞因子水平和损害胰腺 β 细胞功能方面发挥重要作用。Nyavor 等^[13]通过动物研究发现脂磷壁酸(革兰阳性菌的细胞壁)通过破坏肠道神经元和抑制十二指肠的肌肉收缩而导致胃肠道运动障碍,从而加重 DGAN 的进展。

2.2 肠道菌群及其代谢产物参与 DGAN 的机制及干预研究 汪晶美等^[14]研究表明,与健康老年人及老年单纯 2 型糖尿病患者相比,糖尿病合并胃轻瘫患者的肠道菌群发生了显著改变,肠道普氏菌及普沃雷氏菌明显减少,而机会性致病菌拟杆菌和有害菌伯克氏菌显著富集。拟杆菌属属于革兰阴性菌,导致脂多糖(细菌细胞壁的主要成分)产生增多,引起代谢性内毒素血症,扰乱紧密连接蛋白的排列,引起肠道通透性增高,从而允许更多的脂多糖进入血液循环中,循环的脂多糖水平增加,通过 Toll 样受体激活核因子- κ B,增加 IL-6 和 TNF- α 的表达,炎症因子可导致肠道平滑肌功能障碍和运动延迟^[13]。多项研究表明予以口服嗜酸乳杆菌、双歧杆菌等,可以改善肠屏障功能、促进免疫稳态,从而延缓 DGAN 的发展。Perry 等^[15]研究表明高脂饮食喂养小鼠的肠道菌群与饮食相互作用会增加乙酸盐的产生,乙酸盐增加会激活副交感神经系统,导致生长素释放肽分泌和促胰岛素分泌增加,此过程会通过肠-脑轴产生正反馈,从而导致食欲过盛、肥胖及胰岛素抵抗

等代谢综合征。然而,乙酸盐作为肠道微生物发酵产生的 SCFA 主要成分之一,生理情况下 SCFA 可激活肠上皮细胞上 G 蛋白偶联受体 41 (GPR41) 和 G 蛋白偶联受体 43 (GPR43)。GPR41 刺激肽 YY 的释放增强肠道蠕动,GPR43 减轻炎症反应,刺激 GLP-1 的释放。有研究指出,外源性 GLP-1 可引起由迷走神经胆碱能途径介导的胃松弛和餐后容受性舒张效应,也可通过介导内源性一氧化氮释放,抑制大鼠空腹肠道运动^[16];有研究表明,给与补充水溶性膳食纤维不仅可以促进肠道有益菌生长,维持肠道微生态,还可通过增加大肠内水分促进肠蠕动和增加排便次数^[17]。在糖尿病胃轻瘫病情进展者中观察到患者体内炎性因子水平较高,菌群 β 多样性及丰度显著下降,产丁酸盐菌减少^[14],然而外源性补充丁酸盐(SCFA 的主要成分)可下调促炎细胞因子的产生和分泌^[18],并能选择性地增加调节性 T 细胞的数量,来阻止大肠炎症细胞的活化减轻炎症反应。另有学者发现,红霉素对糖尿病胃轻瘫的患者治疗过程中,它可以通过直接作用于胃动素受体调节肠道运动,还可以通过降低肠球菌及肠杆菌数量,减少内毒素血症,进而减轻全身炎症反应,从而使糖尿病胃轻瘫患者的症状明显改善^[19]。Martin 等^[20]研究发现,大肠杆菌的致病菌株可抑制肠 5-羟色胺转运蛋白功能和表达,体内超过 90% 的 5-羟色胺是由肠嗜铬细胞合成的,它参与控制肠道蠕动、内脏超敏反应和胃肠激素分泌。肠嗜铬细胞作为化学感受器,通过肠脑回路与神经细胞建立突触联系,5-羟色胺激活黏膜下神经,通过肠神经系统调节局部的兴奋和抑制,从而影响 DGAN 的发生发展。

以上研究结果提示,肠道菌群的组成与 DGAN 的发生有直接关系,然而,引起 DGAN 的核心菌群还有待进一步的验证阐明。

3 肠道菌群与 DED

随着各种分子生物学技术在肠道菌群研究中的广泛应用,关于肠道菌群与 DED 的关系受到越来越多的关注,目前有小部分研究集中于 DED 疾病。肠道菌群及其代谢产物,如 SCFA、氨基酸等,可通过多种途径影响糖脂代谢,糖脂代谢紊乱会影响阴茎血管内皮细胞功能,其导致的动脉粥样硬化也是勃起功能障碍的危险因素之一^[21]。Li 等^[22]研究表明在 DED 大鼠体内,肠道屏障功能及菌群的组成发生较大改变,其中有益菌别样棒菌属、双歧杆菌属、厌氧杆菌属等相对丰度降低,而条件致病菌肠球菌属、棒状杆菌属相对丰度增加,DED 组血清 TMAO、LPS、IL-6 等炎性因子含量均显著高于对照组,且血

清 TMAO 明显升高。Seldin 等^[23]报道 TMAO 可促进血管炎症,通过丝裂原活化蛋白激酶和核因子- κ B 信号传导导致阴茎血管内皮细胞和平滑肌细胞的巨噬细胞的活化和炎性因子(IL-6 和 TNF- α)的表达,加速 DED 进程。动物研究表明^[24],给予小鼠乳酸杆菌及产气肠杆菌两种益生菌制剂,小鼠盲肠内胆碱源性 TMA 生成减少,血浆 TMAO 水平明显下降,给予补充肠球菌制剂,小鼠血浆 TMAO 水平同样减少,从而延缓 DED 的进展。有研究显示雌性小鼠定植了雄性小鼠肠道内容物后,血清睾酮水平升高,睾酮进入血液分散到靶细胞中,与细胞甾类受体结合成复合物,进入细胞核刺激蛋白质的合成,进而刺激男性勃起功能,因此,菌群移植可以改善 DED^[25]。以上研究表明肠道菌群结构和功能的紊乱可能是 DED 的重要致病因素,目前正在扩大临床和基础研究来探讨肠道菌群与 DED 发生发展的因果关系及其可能的机制,对肠道菌群的持续研究可能揭示 DED 发病机制的未知方面,并产生新的治疗靶点。

4 肠道菌群治疗糖尿病自主神经病变

基于肠道菌群与糖尿病自主神经病变的关系,目前可以考虑以下几种治疗方式:(1)改变饮食结构,提高肠道微生物群对内源性 SCFA 的产量。(2)以肠道菌群为靶点通过口服活菌株,促进免疫稳态、调节 T 细胞分化。(3)通过服用针对特定菌群代谢途径而设计的药物,重建肠道和免疫稳态。(4)针对特定的致病细菌,口服抗生素减少肠道菌群易位,如红霉素治疗糖尿病胃轻瘫。(5)通过粪菌移植,用正常的肠道菌群取代患者的肠道菌群。

5 总结与展望

近年来,人类微生物群在健康和疾病中的作用受到极大关注,微生物群与自主神经病变之间的联系正在建立。肠道菌群作为人体内环境的主要成员,不仅能维护肠道屏障功能,还能促进上皮细胞的分化与成熟,调节肠道免疫功能,在维持机体健康方面发挥着重要作用。随着人们对肠道菌群和各种疾病关系研究的深入,肠道菌群与糖尿病自主神经病变的关系正逐渐被人熟知,但整体研究较少,多局限于动物实验。糖尿病作为自主神经病变的重要诱因,和肠道菌群关系密切,肠道菌群可通过肠屏障功能受损、免疫系统的改变、血管功能障碍和代谢重编程等途径参与糖尿病及其并发症的发生发展^[26]。但肠道菌群和糖尿病自主神经病变的研究甚少,可能是由于人体观察指标较难获取,专业关注度不够或外界因素对自主神经干扰因素过多等原因造成,目前尚需进一步探究。

综上,肠道菌群与糖尿病自主神经病变的关系值得引起重视,期望将来能找到通过肠道菌群治疗糖尿病自主神经病变的精准策略,为早期预防、控制和治疗糖尿病及其自主神经病变提供新的理论依据和治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ma Q, Xing C, Long W, et al. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 53. DOI: 10. 1186/s12974-019-1434-3.
- [2] Bhattarai Y. Microbiota-gut-brain axis: interaction of gut microbes and their metabolites with host epithelial barriers[J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(6): e13366. DOI: 10. 1111/nmo. 13366.
- [3] 何天祯. SUDOSCAN 筛查社区居民心血管自主神经病变与预测不良结局的相关研究[D]. 山东: 山东大学, 2018: 1-150.
- [4] Meng G, Zhou X, Wang M, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways[J]. EBioMedicine, 2019, 44: 656-664. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2019. 03. 066.
- [5] Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease[J]. Circ Res, 2017, 120(7): 1183-1196. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 117. 309715.
- [6] Wu C, Pan LL, Niu W, et al. Modulation of gut microbiota by low methoxyl pectin attenuates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1733. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 01733.
- [7] Leustean AM, Ciocoiu M, Sava A, et al. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 5205126. DOI: 10. 1155/2018/5205126.
- [8] 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.
- [9] Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S, et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism[J]. Cell, 2020, 180(6): 1067-1080. e16. DOI: 10. 1016/j. cell. 2020. 02. 035.
- [10] 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.
- [11] Grasset E, Puel A, Charpentier J, et al. Gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice impairs the intestinal daily rhythms of GLP-1 sensitivity[J]. Acta Diabetol, 2022, 59(2): 243-258. DOI: 10. 1007/s00592-021-01790-y.
- [12] Du Y, Neng Q, Li Y, et al. Gastrointestinal Autonomic Neuropathy Exacerbates Gut Microbiota Dysbiosis in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 11: 804733. DOI: 10. 3389/fcimb. 2021. 804733.
- [13] Nyavor Y, Brands CR, May G, et al. High-fat diet-induced alterations to gut microbiota and gut-derived lipoteichoic acid contributes to the development of enteric neuropathy[J]. Neurogastroenterol Motil, 2020, 32(7): e13838. DOI: 10. 1111/nmo. 13838.
- [14] 汪晶美, 杨云梅. 老年 2 型糖尿病合并胃轻瘫患者的肠道菌群分析[J]. 中华危重症医学杂志, 2020, 13(2): 106-112. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-6880. 2020. 02. 006.
- [15] 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.
- [16] Amato A, Cinci L, Rotondo A, et al. Peripheral motor action of glucagon-like peptide-1 through enteric neuronal receptors[J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(6): 664-e203. DOI: 10. 1111/j. 1365-2982. 2010. 01476. x.
- [17] Linetzy Waitzberg D, Alves Pereira CC, Logullo L, et al. Microbiota benefits after inulin and partially hydrolyzed guar gum supplementation; a randomized clinical trial in constipated women[J]. Nutr Hosp, 2012, 27(1): 123-129. DOI: 10. 1590/S0212-16112012000100014.
- [18] Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, et al. Butyrate inhibits visceral allodynia and colonic hyperpermeability in rat models of irritable bowel syndrome[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 19603. DOI: 10. 1038/s41598-019-56132-4.
- [19] 邹瑞政, 刘畅, 王俊等. 红霉素治疗糖尿病胃轻瘫对肠道菌群及循环炎症因子的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(4): 478-480. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 04. 016.
- [20] Martin AM, Young RL, Leong L, et al. The diverse metabolic roles of peripheral serotonin[J]. Endocrinology, 2017, 158(5): 1049-1063. DOI: 10. 1210/en. 2016-1839.
- [21] Lane-Cordova AD, Kershaw K, Liu K, et al. Association between cardiovascular health and endothelial function with future erectile dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Am J Hypertens, 2017, 30(8): 815-821. DOI: 10. 1093/ajh/hpx060.
- [22] Li H, Qi T, Huang ZS, et al. Relationship between gut microbiota and type 2 diabetic erectile dysfunction in Sprague-Dawley rats[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2017, 37(4): 523-530. DOI: 10. 1007/s11596-017-1767-z.
- [23] Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- κ B[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(2): e002767. DOI: 10. 1161/JAHA. 115. 002767.
- [24] Tenore GC, Caruso D, Buonomo G, et al. Lactofermented annurca apple puree as a functional food indicated for the control of plasma lipid and oxidative amine levels: results from a randomised clinical trial[J]. Nutrients, 2019, 11(1): 122. DOI: 10. 3390/nu11010122.
- [25] Collén H, Landin A, Wallenius V, et al. The gut microbiota is a major regulator of androgen metabolism in intestinal contents[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, 317(6): E1182-E1192. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00338. 2019.
- [26] Beli E, Yan Y, Moldovan L, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice[J]. Diabetes, 2018, 67(9): 1867-1879. DOI: 10. 2337/db18-0158.

(收稿日期: 2021-11-06)