

· 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2023-0372

基于肠道菌群机制的 1 型糖尿病防治研究

李莹, 徐平, 薛萌, 梁真[✉], 王嘉森

(暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳 518020)

【摘要】 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 的发病率在全球呈上升趋势, 环境因素在 T1DM 的发生和发展中扮演重要角色。已有研究表明, 肠道菌群紊乱可能通过改变肠道通透性、改变菌群代谢产物丰度及调节免疫等机制引起 T1DM。胰岛素仍然是目前主要的治疗手段, 以肠道菌群为靶点干预 T1DM 成为当下的研究热点。文章综述了肠道菌群与 T1DM 的关系, 讨论了益生菌对 T1DM 的防治作用及其机制, 旨在为 T1DM 的防治研究拓宽思路。

【关键词】 1 型糖尿病; 肠道菌群; 益生菌; 预防; 治疗

Research on the prevention and treatment of type 1 diabetes based on the mechanism of gut microbiota

LI Ying, XU Ping, XUE Meng, LIANG Zhen[✉], WANG Jiasen

(The Second Clinical Medical College, Jinan University, Shenzhen 518020, China)

Corresponding author: LIANG Zhen, E-mail: liang.zhen@szhospital.com

【Abstract】 The incidence of type 1 diabetes mellitus (T1DM) is increasing globally, with environmental factors playing a significant role in its onset and progression. Studies have shown that gut microbiota dysbiosis may lead to T1DM through mechanisms such as altering intestinal permeability, modifying the abundance of microbial metabolites, and regulating immune responses. While insulin remains the primary therapeutic means, targeting the gut microbiota has emerged as a promising research focus for T1DM intervention. This article reviews the relationship between gut microbiota and T1DM, discusses the preventive and therapeutic effects of probiotics on T1DM and their underlying mechanisms, aiming to provide new insights for T1DM prevention and treatment research.

【Key words】 Type 1 diabetes mellitus; Gut microbiota; Probiotics; Prevention; Treatment

随着环境的变化及人们生活方式的改变, 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 的发病率在全球呈上升趋势。据 2022 年国际糖尿病联盟统计, 全球有超过 120 万儿童和青少年患 T1DM, 其中半数以上患儿年龄低于 15 岁^[1]。中国 T1DM 的发病率从 2007 年的 2.72% 增加至 2017 年的 3.60%, 且预测在 2022 至 2031 年, T1DM 新病例将继续增加 1.57 倍^[2]。环境因素在 T1DM 的发生和发展中扮演着重要角色。近年研究显示, 肠道菌群作为一个重要的环境因素参与 T1DM 的病程。出生喂养方式、抗生素使用、加工食品摄入、地理及卫生条件等因素均可能通过改变肠道菌群稳态参与 T1DM 的发生和发展, 其机制与肠道菌群紊乱改变了肠道通透性、肠道菌群及其产物相互作用、调节先天性免疫与适应性免疫等相关^[3]。以肠道菌群

为靶点治疗 T1DM 成为当下的研究热点。已有大量基础研究显示益生菌治疗可以预防 T1DM 的发生、延缓甚至逆转 T1DM 的进展, 近年来临床干预研究的证据也在逐步积累, 有望为 T1DM 治疗提供新思路。

1 肠道菌群的构成与功能

肠道菌群是肠道微生物群落的总称, 其中细菌占比超过 99%, 归为 4 个菌门, 分别是厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门。厚壁菌门和拟杆菌门是人类肠道菌群的优势菌门, 约占 90%, 厚壁菌门为革兰阳性菌, 数量最多, 约占 80%, 主要分布在黏液层, 包括乳杆菌属、支原体、芽孢杆菌属、梭菌属等 200 多种菌属; 拟杆

收稿日期: 2023-10-11

基金项目: 国家自然科学基金 (82170842); 深圳市科技计划项目 (KCXFZ20201221173600001)

作者简介: 李莹, 硕士研究生, 研究方向: 内分泌与代谢性疾病, E-mail: liying1@stu2022.jnu.edu.cn; 梁真, 通信作者, 博士生导师, 主任医师, 研究方向: 老年医学, E-mail: liang.zhen@szhospital.com

菌门占15%~30%，为革兰阴性菌，主要分布在肠腔内^[45]。放线菌门在母乳喂养的婴儿肠道中占主导地位，其中双歧杆菌数量最多，被认为是益生菌^[6]。变形菌门具有高度的异质性，能呈现出不同形状，常见于人类病原体，如布鲁菌、立克次菌、埃希菌、志贺菌、沙门菌、幽门螺杆菌等^[7]。乳酸杆菌、双歧杆菌和丁酸梭菌等为常见的肠道益生菌，其数量增加可降低T1DM发病率^[8,9]。

肠道菌群参与人体多种重要的生理功能，包括食物的消化吸收，提供营养物质，分解发酵食物产生短链脂肪酸（short-chain fatty acid, SCFA），调节肠上皮细胞生长、分化及炎症反应和调控黏膜免疫等^[10]。生理状态下，共生菌和病原菌相互制衡，与免疫系统相互作用来维持肠道稳态^[11]。当肠道菌群的构成和功能发生了改变，则可能影响肠道免疫功能，诱发自身免疫性疾病，如T1DM、炎症性肠病等。

2 T1DM中肠道菌群构成和功能的变化

近年研究显示，T1DM动物模型及患者的肠道菌群构成及功能均发生改变。动物模型研究方面，Roesch等^[12]分别收集生物育种的糖尿病易发（bio-breeding diabetes-prone, BBDP）大鼠和糖尿病抵抗（bio-breeding diabetes-resistant, BBDR）大鼠的粪便样本，发现BBDR粪便样品中乳酸杆菌和双歧杆菌的丰度较高，而BBDP粪便中乳酸杆菌和双歧杆菌的丰度下降，存在较高丰度的拟杆菌属、真杆菌及瘤胃球菌属。Lai等^[13]从BBDR和BBDP大鼠的粪便样本中分离出乳酸菌种群并进一步分析，证实具有肉桂酰酯酶活性的乳酸菌菌株——约氏乳杆菌N6.2和罗氏乳杆菌的丰度与T1DM发病率呈负相关。SCFA是肠道菌群的重要代谢产物，包括丁酸酯、乙酸酯、丙酸酯等，对维持肠道屏障功能和免疫功能具有重要作用^[14]。Ma等^[15]发现T1DM大鼠肠道菌群中，与感染和炎症相关的致病菌，如瘤胃球菌科、志贺菌、肠球菌、链球菌等丰度上调，而产生SCFA的细菌丰度降低。Hu等^[16]等对8周龄非肥胖糖尿病（non-obese diabetic, NOD）小鼠的肠道菌群进行分析，发现NOD小鼠肠道菌群 α 多样性下降，革兰阳性菌与革兰阴性菌比值增加，拟杆菌门和丹毒丝菌科的相对丰度减少，并且这些指标变化可以作为预测T1DM发

生的标志。与动物研究结果类似，Huang等^[17]发现T1DM患者肠道菌群中拟杆菌门与厚壁菌门比值明显增加。Leiva-Gea等^[18]比较了T1DM儿童和健康对照儿童的肠道菌群，发现T1DM儿童肠道菌群的多样性和稳定性较低，拟杆菌属、芽孢菌属、瘤胃球菌属、肠杆菌属、链球菌属的相对丰度显著高于健康儿童，而维持肠道完整性所必需的乳酸菌、丁酸菌和黏液降解菌的数量明显低于健康儿童，厚壁菌属、双歧杆菌属、粪杆菌属等的相对丰度也较低。

除了细菌类别与丰度发生改变，T1DM患者的肠道菌群在功能上也存在差异。Leiva-Gea等^[18]对T1DM儿童及健康对照儿童肠道细菌16S rRNA基因V2~V3区域的条形码引物进行分析，发现T1DM儿童肠道细菌基因中与碳水化合物和能量代谢等代谢途径相关的基因丰度减少；与脂质和氨基酸代谢、三磷酸腺苷结合盒式（ATP binding cassette, ABC）蛋白转运、脂多糖生物合成、花生四烯酸代谢、抗原加工与递呈、炎症和免疫反应相关的趋化因子信号通路相关的基因增加，而某种途径相关基因的丰度增加，表明微生物群在该途径的代谢能力增强。Yuan等^[19]通过分析T1DM小鼠肠道菌群发现，T1DM小鼠肠道菌群的特点是丁酸盐生成、碳水化合物代谢和胆汁酸代谢减少，脂多糖生物合成增加，揭示了T1DM小鼠存在肠道菌群功能紊乱。杨洪生等^[20]发现，T1DM小鼠帕内特细胞分泌的溶菌酶不足，导致肠道防御能力下降。

3 肠道菌群参与T1DM发生和发展的机制

肠道菌群参与T1DM的机制复杂，目前尚不完全明确。越来越多的研究表明，肠道生态失调通过改变肠道通透性、免疫系统、肠道菌群代谢产物来促进T1DM的发生和发展。

3.1 破坏肠黏膜屏障，增加肠道通透性

肠黏膜屏障将肠腔内抗原与身体内部隔离，当肠黏膜屏障被破坏时，肠道通透性升高，肠道毒素、抗原、感染因子等从胃肠腔转移到肠黏膜，促进炎症反应，最终诱发或加重T1DM^[21-22]。Harbison等^[23]研究发现，T1DM患儿的肠道菌群失调，产生SCFA的抗炎普雷沃菌和丁酸梭菌属的数量较少，损害肠道上皮屏障功能，增加肠道通

透性,从而导致T1DM的发生。Maffei等^[24]对意大利健康儿童和T1DM风险儿童进行了病例对照研究,发现T1DM风险儿童乳果糖尿排泄量、尿液中乳果糖及甘露醇比例高于健康儿童,表明有T1DM风险儿童肠道通透性较健康儿童增加,并发现戴阿利斯特菌、血双歧杆菌和长双歧杆菌存在于大部分T1DM风险儿童中,而在健康儿童中含量较少,而这3种微生物的相对丰度与儿童肠道通透性明显相关。

3.2 调节固有免疫与适应性免疫

肠道菌群主要通过toll样受体(toll like receptors, TLR)调节固有免疫。肠道菌群具有多种病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP),如脂多糖、核酸、肽聚糖等。TLR是一种模式识别受体,通过识别PAMP诱导细胞因子的表达,在调控微生物引起的炎症反应中发挥重要作用^[25-26]。髓样分化初级应答基因88(myeloid differentiation factor88, MyD88)依赖型信号传导通路是TLR信号传导的其中一条重要路径,TLR通过激活该途径介导炎症反应,诱导细胞因子释放。由于干扰素- β TIR结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon- β , TRIF)联接的信号通路被称为Myd88非依赖途径。Luo等^[27]发现,携带T1DM易感基因的NOD小鼠可自发发展为T1DM,而MyD88缺陷型NOD小鼠在常规条件下不会发展为T1DM。相反,无菌MyD88缺陷型NOD小鼠可发展为T1DM。当给予其特定的细菌环境时,小鼠发生T1DM的风险降低,表明MyD88基因缺陷可阻止T1DM的发生,但这种保护作用需要肠道菌群来触发。研究结果提示,调节肠道菌群能抑制TLR4-MyD88/TRIF通路,从而阻止T1DM的发生。

肠道菌群主要通过T细胞调节适应性免疫。大量研究表明,肠道菌群与辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的平衡有关^[28]。Treg的成熟对于免疫稳态和诱导耐受至关重要,叉状头转录因子(forkhead box protein 3, FOXP3)是Treg发育成熟和发挥功能的必要因素,是Treg细胞成熟的标志,FOXP3⁺Treg是预防糖尿病发生的保护因素。Ostadmohammad等^[29]发现,肠道菌群及其代谢产物在调节Treg的发育中起关键作用,SCFA中的丁酸盐可诱导Treg增殖并上调FOXP3⁺,而乙酸盐和丙酸盐在Treg向肠道迁移中起重要作用,此外微生物群也可以直

接激活效应细胞、分泌细胞因子并促进Treg增殖。Fabbri等^[30]研究发现,T1DM易感小鼠Th17数量增加,Treg数量减少。由此提示,肠道菌群能通过调节固有免疫和适应性免疫来影响T1DM的发生和发展。

3.3 肠道菌群及其代谢产物相互作用

肠道菌群与其代谢产物之间通过相互作用来维持肠道微生态的稳定。肠道菌群能通过发酵碳水化合物影响宿主代谢,其代谢产物可直接对宿主产生影响,也可作为关键的介质间接影响宿主^[31]。研究表明,在T1DM中脂多糖生物合成增加,丁酸盐产量减少,脂多糖和丁酸盐分别对胰岛结构和功能具有破坏作用和保护作用^[19]。脂多糖是革兰阴性杆菌细胞壁的主要成分,也称为内毒素,能够刺激炎症因子的产生并损害胰岛 β 细胞^[32],T1DM患者肠道通透性增加,脂多糖及脂肪酸透过肠道屏障进入宿主体内,激活TLR4导致胰岛炎症反应^[33]。丁酸酯和乙酸酯是肠道中产生的主要SCFA,丁酸盐激活了胰岛素1和胰岛素2基因的表达,对T1DM具有保护作用^[19],而产SCFA细菌丰度在T1DM患者中发生改变,NOD鼠SCFA降低,尤其是丁酸盐的产生减少^[34]。Mariño等^[35]发现,高乙酸盐饮食的NOD小鼠脾脏和胰腺淋巴结的胰岛自身抗原反应性T细胞的数量减少,高丁酸盐饮食的NOD小鼠Treg数量增加,抑制炎症反应的功能增强。因此,脂多糖及SCFA等细菌代谢产物的变化也可以说明肠道菌群参与了T1DM的发生。

正常情况下,共生菌和病原菌相互制衡,通过免疫系统维持肠道菌群稳态;当肠道菌群失调时,其细菌构成和功能发生改变,免疫系统失调,诱发自身免疫性疾病。肠道菌群失调可能通过多种机制参与T1DM的发生和发展,如通过改变肠道通透性、调节固有免疫和适应性免疫及其代谢产物相互作用促进T1DM的发生和发展,因此以肠道菌群为切入点或许是防治T1DM的有效途径。

4 以肠道菌群为靶点干预T1DM

以肠道菌群为靶点干预T1DM是目前的研究热点,主要包括增加后代微生物接触的母体治疗、补充益生菌、将健康供体肠道微生物群移植给T1DM倾向的个体等方式。其中,补充益生菌通过多种机制发挥对T1DM的保护作用,尤其受到研

究者的广泛关注。

4.1 调节肠黏膜屏障

益生菌对肠黏膜屏障完整性具有调节作用,包括促进黏液产生、降低肠道通透性、改善肠道上皮完整性、调节肠道菌群紊乱、抑制病原菌生长等。VSL#3是由8种产乳酸的菌株组成的复合益生菌制剂,富含乳杆菌、双歧杆菌和嗜热链球菌。研究表明,经VSL#3治疗的NOD小鼠,肠黏膜中紧密连接蛋白1的表达增加,该蛋白在组织与肠道紧密连接中发挥至关重要的作用^[8]。Jia等^[9]研究发现,每天给予3~45周龄的NOD小鼠补充益生菌丁酸梭菌CGMCC0313.1,可延迟T1DM的发生,这与其上调了厚壁菌门/拟杆菌门的比例,增加了梭状芽孢杆菌亚群和产生丁酸盐的细菌亚群有关。Hanninen等^[36]研究发现嗜黏蛋白阿克曼菌可促进NOD小鼠结肠杯状细胞产生黏液,使细菌与肠上皮分离,同时促进抗菌肽Reg3 γ 表达,抑制病原菌的生长,降低血清内毒素水平。因此,补充益生菌有利于增加肠道益生菌群的比例、抑制病原菌的生长、加强肠黏膜保护屏障,从而延缓T1DM的发生和发展。

4.2 调节免疫

多项研究在不同动物模型中均显示益生菌可以通过调节免疫来防治T1DM。有报道指出,VSL#3治疗NOD小鼠可促进耐受性CD103⁺树突状细胞分化,减少肠黏膜和自身免疫部位Th1和Th17的增殖与分化,即在NOD小鼠的胰腺淋巴结内调节肠道免疫,从而预防T1DM^[8,37]。补充益生菌丁酸梭菌CGMCC0313.1可使肠道启动的Treg向胰腺迁移增加,重新平衡肠道、胰腺淋巴结和胰腺中Th1、Th2和Th17的水平^[9]。Groot等^[38]将结肠来源的微生物群粪便移植到新发T1DM患者的肠道中,在0、2、6、9、12个月时进行混合餐试验(针对残余 β 细胞功能)、肠道微生物群分析和免疫学分析,发现粪便菌群移植有效延长残余 β 细胞的功能。研究同时行菌群分析,鉴定出具有治疗潜力的新型细菌菌株,包括粪肠球菌、十二指肠普雷沃菌和口腔链球菌。这些菌群通过其代谢产物抑制T细胞活性,从而保护患者的残余胰岛细胞。还有研究发现^[36],嗜黏蛋白阿克曼菌可降低NOD小鼠血清TLR2和TLR4的水平,促进胰岛FOXP3⁺Treg的表达,减少胰岛中单核细胞的总体浸润,抑制胰岛自身免疫。因此,补充益生菌可降低TLR4水平、增加FOXP3⁺Treg的表达,

通过调节固有免疫及适应性免疫来防治T1DM。

4.3 改善胰岛炎症状态

补充益生菌还通过改善胰岛炎症状态,延缓T1DM的发生及发展。Calcinaro等^[37]发现,NOD小鼠口服VSL#3可诱导肠相关淋巴组织中产生IL-10的淋巴细胞增多,再循环到胰岛,发挥抗炎细胞因子的作用,抑制抗原递呈及炎症细胞因子的产生,减少胰岛炎症反应和胰岛 β 细胞破坏,降低胰岛自身免疫。此外,VSL#3治疗抑制了促炎细胞因子IL-1的表达,同时促进炎症小体的前耐受成分的释放,通过在肠道水平上影响炎症小体来保护NOD小鼠^[8]。Jia等^[9]发现,丁酸梭菌CGMCC0313.1通过调节肠道免疫稳态和诱导胰腺Treg,改善肠道、胰腺淋巴结以及胰腺内的促炎性免疫反应状态。T1DM模型小鼠服用肠系膜乳杆菌EH-1后,体内丁酸产生增加,IL-6水平降低,胰岛炎症减轻,T1DM小鼠的血糖浓度下降^[39]。Wang等^[40]用含有唾液乳杆菌AP-32、约氏乳杆菌MH-68和动物双歧杆菌亚种CP-9的混合益生菌联合胰岛素干预T1DM患者6个月,其血清中IL-8、IL-17、MIP-1 β 和TNF- α 水平较单纯使用胰岛素干预的T1DM患者明显降低,且抗炎细胞因子TGF- β 1表达增加。嗜黏蛋白阿克曼菌也可促进NOD小鼠胰腺淋巴结中Treg相关细胞因子IL-10和TGF- β 的表达,同时降低巨噬细胞的标志物Emr1的表达,增加抗炎巨噬细胞Ym1的表达,减少炎症反应^[36]。另有临床研究也显示,予T1DM患者健康兄弟姐妹每日补充多菌株益生菌(其中包括双歧杆菌、短芽孢杆菌、嗜酸乳杆菌、德尔布鲁乳杆菌保加利亚亚种、植物乳杆菌等),6周后采集粪便标本进行分析,发现其丁酸水平升高,复合炎症指数显著降低,多种炎症介质被抑制以及IL-10被激活,减轻了这种家族性炎症^[41]。因此,补充益生菌在减轻胰岛炎症方面发挥了重要作用,更有利于预防T1DM的发生及延缓T1DM病程的进展。

5 结语与展望

尽管肠道菌群和T1DM之间相互作用的详细机制尚不完全明确,但目前众多研究已证实T1DM动物模型及患者体内肠道菌群的结构及功能发生了改变,同时,肠道菌群及其代谢产物破坏了肠黏膜的屏障作用、改变了肠道的通透性、调节了

固有免疫和适应性免疫,使其发生T1DM的风险升高,因此肠道菌群紊乱被视为参与T1DM疾病进程的一个重要环境因素。

目前,以肠道菌群为靶点预防及治疗T1DM在动物研究中显示出了初步成果,补充益生菌对T1DM的保护作用已在众多动物研究中得到了证实,未来需更多的动物模型进一步验证,以为开展更多的临床研究奠定基础。益生菌的种类繁多,在T1DM患者中的疗效尚不明确,以肠道菌群为靶点防治T1DM的临床研究仍不成熟,需要更多、更大规模的前瞻性研究证实不同类别益生菌对T1DM的干预效果。益生菌治疗对T1DM患者的血糖波动、糖化血红蛋白水平、C肽水平及血脂水平等影响的研究也较少,笔者研究团队在近年发现,使用含有长双歧杆菌、乳酸杆菌、嗜热链球菌的多物种益生菌补充剂干预T1DM患者12周,可以改善T1DM患者的空腹血糖、餐后血糖及血脂水平^[42]。然而,益生菌对T1DM患者胰岛功能及糖尿病自身抗体的影响及作用机制还有待进一步研究。以肠道菌群为靶点防治T1DM仍面临着新的机遇及挑战,补充益生菌及粪菌移植等方法有望成为预防和治疗T1DM的新方案。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183 : 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] LIU C, YUAN Y C, GUO M N, et al. Incidence of type 1 diabetes may be underestimated in the Chinese population: evidence from 21.7 million people between 2007 and 2017 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (11) : 2503-2509. DOI: 10.2337/dc21-0342.
- [3] DEDRICK S, SUNDARESH B, HUANG Q, et al. The role of gut microbiota and environmental factors in type 1 diabetes pathogenesis [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11 : 78. DOI: 10.3389/fendo.2020.00078.
- [4] GOODRICH J K, WATERS J L, POOLE A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome [J]. *Cell*, 2014, 159 (4) : 789-799. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
- [5] 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.
- [6] HIDALGO-CANTABRANA C, DELGADO S, RUIZ L, et al. *Bifidobacteria* and their health-promoting effects [J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5 (3) . DOI: 10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016.
- [7] RIZZATTI G, LOPETUSO L R, GIBIINO G, et al. *Proteobacteria*: a common factor in human diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017 : 9351507. DOI: 10.1155/2017/9351507.
- [8] DOLPADY J, SORINI C, DI PIETRO C, et al. Oral probiotic VSL#3 prevents autoimmune diabetes by modulating microbiota and promoting indoleamine 2, 3-dioxygenase-enriched tolerogenic intestinal environment [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016 : 7569431. DOI: 10.1155/2016/7569431.
- [9] JIA L, SHAN K, PAN L L, et al. *Clostridium butyricum* CGMCC0313.1 protects against autoimmune diabetes by modulating intestinal immune homeostasis and inducing pancreatic regulatory T cells [J]. *Front Immunol*, 2017, 8 : 1345. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01345.
- [10] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (3) : 473-493. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4.
- [11] PAGLIARI D, SAVIANO A, NEWTON E E, et al. Gut microbiota-immune system crosstalk and pancreatic disorders [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018 : 7946431. DOI: 10.1155/2018/7946431.
- [12] ROESCH L F W, LORCA G L, CASELLA G, et al. Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model [J]. *ISME J*, 2009, 3 (5) : 536-548. DOI: 10.1038/ismej.2009.5.
- [13] LAI K K, LORCA G L, GONZALEZ C F. Biochemical properties of two cinnamoyl esterases purified from a *Lactobacillus johnsonii* strain isolated from stool samples of diabetes-resistant rats [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75 (15) : 5018-5024. DOI: 10.1128/AEM.02837-08.
- [14] MCBRIDE D A, DORN N C, YAO M, et al. Short-chain fatty acid-mediated epigenetic modulation of inflammatory T cells *in vitro* [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13 (7) : 1912-1924. DOI: 10.1007/s13346-022-01284-6.
- [15] MA Q, LI Y, WANG J, et al. Investigation of gut microbiome changes in type 1 diabetic mellitus rats based on high-throughput sequencing [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124 : 109873. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109873.
- [16] HU Y, PENG J, LI F, et al. Evaluation of different mucosal microbiota leads to gut microbiota-based prediction of type 1 diabetes in NOD mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 15451. DOI: 10.1038/s41598-018-33571-z.
- [17] HUANG Y, LI S C, HU J, et al. Gut microbiota profiling in Han Chinese with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 141 : 256-263. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.032.
- [18] LEIVA-GEA I, SÁNCHEZ-ALCOHOLADO L, MARTÍN-TEJEDOR B, et al. Gut microbiota differs in composition and functionality between children with type 1 diabetes and MODY2 and healthy control subjects: a case-control study [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (11) : 2385-2395. DOI: 10.2337/dc18-0253.

- [19] YUAN X, WANG R, HAN B, et al. Functional and metabolic alterations of gut microbiota in children with new-onset type 1 diabetes [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 6356. DOI: 10.1038/s41467-022-33656-4.
- [20] 杨洪生, 卢锡基, 于涛, 等. 1型糖尿病小鼠肠道潘氏细胞的杀菌功能改变 [J]. *新医学*, 2016, 47 (1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2016.01.005.
YANG H S, LU X J, YU T, et al. Changes in bactericidal function of intestinal Paneth cells in type 1 diabetic mice [J]. *J New Med*, 2016, 47 (1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2016.01.005.
- [21] BIBBÒ S, DORE M P, PES G M, et al. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis [J]. *Ann Med*, 2017, 49 (1): 11-22. DOI: 10.1080/07853890.2016.1222449.
- [22] MCGUCKIN M A, LINDÉN S K, SUTTON P, et al. Mucin dynamics and enteric pathogens [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9 (4): 265-278. DOI: 10.1038/nrmicro2538.
- [23] HARBISON J E, ROTH-SCHULZE A J, GILES L C, et al. Gut microbiome dysbiosis and increased intestinal permeability in children with islet autoimmunity and type 1 diabetes: a prospective cohort study [J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20 (5): 574-583. DOI: 10.1111/pedi.12865.
- [24] MAFFEIS C, MARTINA A, CORRADI M, et al. Association between intestinal permeability and faecal microbiota composition in Italian children with beta cell autoimmunity at risk for type 1 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 (7): 700-709. DOI: 10.1002/dmrr.2790.
- [25] GERRIETS V A, KISHTON R J, JOHNSON M O, et al. Foxp3 and Toll-like receptor signaling balance Treg cell anabolic metabolism for suppression [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17 (12): 1459-1466. DOI: 10.1038/ni.3577.
- [26] JR J C A. Approaching the asymptote: evolution and revolution in immunology [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1989, 54 Pt 1: 1-13. DOI: 10.1101/sqb.1989.054.01.003.
- [27] LUO C, YANG D, HOU C, et al. Paeniflorin protects NOD mice from T1D through regulating gut microbiota and TLR4 mediated myD88/TRIF pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 422 (1): 113429. DOI: 10.1016/j.yexcr.2022.113429.
- [28] TAI N, WONG F S, WEN L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16 (1): 55-65. DOI: 10.1007/s11154-015-9309-0.
- [29] OSTADMOHAMMADI S, NOJOUMI S A, FATEH A, et al. Interaction between *Clostridium* species and microbiota to progress immune regulation [J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2022: 2022.01678. DOI: 10.1556/030.2022.01678.
- [30] FABBRI M, FRIXOU M, DEGANI M, et al. Type 1 diabetes in STAT protein family mutations: regulating the Th17/Treg equilibrium and beyond [J]. *Diabetes*, 2019, 68 (2): 258-265. DOI: 10.2337/db18-0627.
- [31] DEBNATH N, KUMAR R, KUMAR A, et al. Gut-microbiota derived bioactive metabolites and their functions in host physiology [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2021, 37 (2): 105-153. DOI: 10.1080/02648725.2021.1989847.
- [32] ALLIN K H, NIELSEN T, PEDERSEN O. Mechanisms in endocrinology: gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172 (4): R167-R177. DOI: 10.1530/EJE-14-0874.
- [33] VELLOSO L A, FOLLI F, SAAD M J. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36 (3): 245-271. DOI: 10.1210/er.2014-1100.
- [34] SUN J, FURIO L, MECHERI R, et al. Pancreatic β -cells limit autoimmune diabetes via an immunoregulatory antimicrobial peptide expressed under the influence of the gut microbiota [J]. *Immunity*, 2015, 43 (2): 304-317. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.013.
- [35] MARIÑO E, RICHARDS J L, MCLEOD K H, et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18: 552-562. DOI: 10.1038/ni.3713.
- [36] HÄNNINEN A, TOIVONEN R, PÖYSTI S, et al. *Akkermansia muciniphila* induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice [J]. *Gut*, 2018, 67 (8): 1445-1453. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314508.
- [37] CALCINARO F, DIONISI S, MARINARO M, et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse [J]. *Diabetologia*, 2005, 48 (8): 1565-1575. DOI: 10.1007/s00125-005-1831-2.
- [38] DE GROOT P, NIKOLIC T, PELLEGRINI S, et al. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial [J]. *Gut*, 2021, 70 (1): 92-105. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322630.
- [39] TRAI SAENG S, BATSUKH A, CHUANG T H, et al. *Leuconostoc mesenteroides* fermentation produces butyric acid and mediates Ffar2 to regulate blood glucose and insulin in type 1 diabetic mice [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 7928. DOI: 10.1038/s41598-020-64916-2.
- [40] WANG C H, YEN H R, LU W L, et al. Adjuvant probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinii* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 attenuate glycemic levels and inflammatory cytokines in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 754401. DOI: 10.3389/fendo.2022.754401.
- [41] CABRERA S M, COREN A T, PANT T, et al. Probiotic normalization of systemic inflammation in siblings of type 1 diabetes patients: an open-label pilot study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 3306. DOI: 10.1038/s41598-022-07203-6.
- [42] ZHANG X, ZHANG Y, LUO L, et al. The beneficial effects of a multispecies probiotic supplement on glycaemic control and metabolic profile in adults with type 1 diabetes: a randomised, double-blinded, placebo-controlled pilot-study [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 829-840. DOI: 10.2147/DMSO.S400119.