

## 综 述

肠道微生态在老年 2 型糖尿病患者常见  
微血管病变中的研究进展\*陈景连<sup>1</sup> 李雪萌<sup>1,2</sup> 刘 军<sup>1\*\*</sup><sup>1</sup>广东医科大学病原生物学实验室, 湛江 524023; <sup>2</sup>湛江市人体微生态研究与临床转化重点实验室, 湛江 524023

[摘要] 2 型糖尿病 (T2DM) 患者由于小动脉、毛细血管和小静脉等微循环血管在长期高糖环境下异常生长和通透性增高出现微血管病变, 是导致老年 T2DM 患者失明、终末期肾衰竭、糖尿病性心脏病和周围神经病变的主要原因, 对老年 T2DM 患者的生存及生活质量造成巨大威胁。肠道微生态组成和功能的改变可以直接影响年龄相关疾病, 本文对肠道微生态在 T2DM 微血管病变中的研究现状作一综述, 从新的角度寻找预防和治疗靶点, 为 T2DM 微血管病变的防治提供新思路。

[关键词] 2 型糖尿病; 微血管并发症; 肠道微生态

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.02.015

Intestinal microecology and its impact on microvascular complications  
in elderly type 2 diabetes mellitus patientsChen Jinglian<sup>1</sup>, Li Xuemeng<sup>1,2</sup>, Liu Jun<sup>1\*\*</sup><sup>1</sup>Laboratory of Pathogen Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023; <sup>2</sup>Zhanjiang Key Laboratory of Human Microecology and Clinical Translation Research, Zhanjiang 524023

\*\* Corresponding author: Liu Jun, email: 52890254@qq.com

[Abstract] Type 2 diabetes mellitus (T2DM) microvascular disease encompasses pathological alterations in the growth and permeability of microcirculatory vessels, including arterioles, capillaries and venules, driven by prolonged hyperglycemic conditions. Microangiopathy represents a primary contributor to blindness, end-stage renal failure, diabetic cardiomyopathy and peripheral neuropathy in elderly T2DM patients, posing significant risks to their survival and quality of life. In recent years, the intestinal microecology has emerged as a burgeoning area of research, with numerous studies highlighting its pivotal role in influencing age-related diseases. This review synthesizes current knowledge on the interplay between intestinal microecology in T2DM microangiopathy, exploring potential prevention and treatment targets from an innovative perspective, and offering novel insights for the management of T2DM-related microvascular complications.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Microvascular complications; Intestinal microecology

老年 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者微血管并发症的发生与年龄密切相关<sup>[1]</sup>。在老年 T2DM 微血管病变中, 危害最大的靶器官为视网膜和肾脏, 可导致糖尿病视网膜病变 (Diabetic retinopathy, DR) 和糖尿病肾病 (Diabetic nephropathy, DN)。约 60% 的 T2DM 患者可发生 DR, 甚至失明, 约 35% 的糖尿病患者会发生 DN, 甚至发展为终末期肾病 (End-stage renal disease, ESRD)<sup>[2]</sup>。

在过去的 10 年中, 随着分子生物学的发展, 特别是 16S 核糖体 RNA 及宏基因组测序使得人们

对肠道微生态的组成认知越来越充分。目前, 已知的肠道细菌种类超过 1 000 种, 从门水平上看, 定植最丰富的是厚壁菌门和拟杆菌门细菌 (占整个群落的 90% 以上), 而变形杆菌门、放线菌门、梭杆菌门和疣微菌门等占比较小<sup>[3]</sup>。在正常的生理环境下, 肠道微生物菌群物种及数量相对稳定, 可直接或通过代谢产物间接参与机体生理活动。肠道生态失调会增加肠道通透性, 导致炎症和自身免疫及代谢紊乱, 从而改变身体微环境<sup>[4]</sup>。

老年 T2DM 患者体内具有高浓度的 C 反应蛋白

收稿日期: 2024-08-30 修回日期: 2024-09-29 录用日期: 2024-10-09

\* 国家自然科学基金 (82301752)

\*\* 通信作者: 刘 军, 电子邮箱 52890254@qq.com

(C reactive protein, CRP)、纤维蛋白原和促炎细胞因子等,同时接触抗生素等药物的频率也相对较高,牙齿和唾液功能受损,便秘发生率高、饮食结构发生改变等导致胃肠道运动能力下降,进而影响消化道环境,上述因素造成老年人肠道微生态失调的风险增加,并最终增加微血管病变的易感性<sup>[5]</sup>。

本文对肠道微生态在T2DM及其并发症发展中的相关研究进行回顾性分析,以期寻找新型预防和治疗靶点,开辟新视角。

## 1 肠道微生态与老年T2DM患者DR的发生与发展

DR是由慢性进行性糖尿病引起的视网膜微血管渗漏和阻塞,进而导致玻璃体出血、视网膜脱落和糖尿病性黄斑水肿等<sup>[6]</sup>。据估计,全球有DR临床体征的人数将从2020年的1.031亿增加到2045年的1.605亿<sup>[7]</sup>。DR已成为工作年龄人口发生视力障碍和失明的主要原因之一。尽管高血糖对DR的诊断至关重要,在过去几年中,越来越多的证据显示,饮食、益生菌和抗生素可以影响肠道微生物丛,从而导致DR的发生发展<sup>[8]</sup>。

有研究提出了肠-视网膜轴的假说,肠道微生物(Gut microorganism, GM)产生的代谢产物,如短链脂肪酸、胆汁酸衍生物,可通过血液循环到达全身各处,包括眼球。这些代谢物不仅能够影响视网膜细胞的功能,还能调节视网膜血管的稳态,甚至参与视网膜疾病的发病机理<sup>[9]</sup>。GM组成谱的变化与T2DM的发展以及相关并发症具有显著关联性,例如,拟杆菌门/厚壁菌门的不平衡与肠通透性增加有关,细菌副产物通过渗漏的肠道屏障渗透触发T2DM特征性的炎症反应。一些细菌,如发酵乳杆菌、植物乳杆菌和干酪乳杆菌、肠道罗氏菌、黏蛋白阿克曼菌和脆弱拟杆菌通过降低促炎标志物和维持肠屏障完整性来降低T2DM发展的风险。肠道微生物中的益生菌改变会破坏肠黏膜屏障完整性,增加肠道通透性,有利于细菌片段如脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)和肽聚糖(Peptidoglycan, PG)易位到血管内,从而持续引发促炎症反应,这些分子干扰了葡萄糖和胰岛素代谢的调节和信号传导,加速了衰老相关分泌表型(Senescence-associated secretory phenotype, SASP)的分泌,高水平的炎症细胞因子作用于视网膜微环境,导致Müller细胞活化,并加重视网膜的炎症反应,甚至导致微血管闭塞和新血管生成,从而促进DR的发展<sup>[10-11]</sup>。研究发现,与健康人群相比,T2DM合并DR患者肠道微生物群落在门和属水平上都存在生态失调现象,拟杆菌门和放线菌门的数量明显减少<sup>[12]</sup>。在属水平上,相较于健康人群抗炎性肠道微生物丛(罗氏菌属、毛螺菌属、粪球菌属、考拉杆菌属和经黏液真杆菌属)在T2DM患者中有所减少。在T2DM合并DR患者中,除了罗氏菌属、毛螺菌属和蓝藻属外,

其他一些抗炎属如普拉梭菌属、双歧杆菌属、瘤胃球菌属、光冈菌属、链球菌属、乳酸杆菌属和丁酸弧菌属也有不同程度下降。此外,T2DM合并DR患者的促炎细菌萨特氏菌属、嗜血杆菌属、欧文氏菌属、脱硫弧菌属、经黏液真杆菌属及益生菌乳酸杆菌属、拉氏螺旋菌属均减少。因此,DR患者的炎症增强可归因于抗炎细菌的减少及双歧杆菌和乳酸杆菌这两类益生菌的减少<sup>[13]</sup>。促炎和抗炎肠道微生物群之间的平衡改变以及病原性生物的存在可能会影响DR的状态。

此外,肠道微生物代谢物氧化三甲胺(Trimethylamine oxide, TMAO)与糖尿病风险呈正剂量依赖关系。较高的TMAO可能损害葡萄糖稳态,并导致糖尿病并发症。122例平均年龄>60岁的T2DM患者(50例无DR,72例合并DR)和40例非糖尿病患者(作为对照组)比较的结果发现,T2DM合并DR患者的血浆TMAO水平显著高于无DR患者。随着每个标准差的增加TMAO的对数转换增加,出现DR的可能性更高,DR的严重程度更可能恶化。在诊断模型中,添加TMAO有助于受试者工作特征曲线下面积从0.646改善到0.734,综合区分改善度为10.7%。血浆TMAO水平升高与T2DM患者DR的发生概率和严重程度增高呈正相关,提示肠道菌群紊乱可能间接通过代谢物参与DR的发生与发展<sup>[14]</sup>。

## 2 肠道微生态与老年T2DM患者DN的发生与发展

肠-肾轴假说阐明了肠道对慢性肾脏疾病的影响<sup>[15]</sup>。DN患者肠道微生物失调可导致肠通透性增加和肠屏障损伤,即肠漏<sup>[16]</sup>。特别是由于DN患者的肾小球滤过率下降,尿素水解产生的大量氨会被肾小管重新吸收,然后进入肝脏重新合成尿素,诱导紧密连接蛋白(包括claudin-1, occludin和zonula occludens-1)表达降低,破坏肠上皮紧密连接结构<sup>[17]</sup>。肾脏受损时释放的含氮有机物可穿过肠道屏障,促进肠道病原体的生长。此外,肾脏不能排泄的代谢废物容易进入肠腔,改变肠道微生物丛的多样性,并通过增加肠道pH值破坏其组成和功能,从而加重肠道微生物生态失调<sup>[18]</sup>。T2DM患者、T2DM合并DN患者和健康对照之间的肠道微生物丛的丰富程度以及肠道细菌数量有显著差异<sup>[19]</sup>。在属水平上,抗炎细菌芽孢杆菌属在T2DM合并DN组中显著下降,而艾森伯格菌属在DN患者肠道微生物中富集,且与尿微量白蛋白呈正相关。进一步对艾森伯格菌属与肾脏病理分类的相关分析显示,艾森伯格菌属与肾血管球硬化症和肾小球基底膜增厚呈正相关。芽孢杆菌属、艾森伯格菌属进行模型预测时,可以准确区分T2DM及T2DM合并DN患者<sup>[20]</sup>。这些发现表明,肠道微生物丛可以作为检测DN患者肾功能的潜在生物标志物。

越来越多的研究揭示了肠道微生态改变与DN表型之间的相关性,包括肾功能、葡萄糖代谢、

脂类代谢、肾脏病理改变、炎症细胞因子和氧化应激因子<sup>[21-22]</sup>。然而, 肠道微生物对肾功能的调控机制尚不清楚, 这限制了肠道微生物在 DN 中的进一步应用。在葡萄糖代谢领域, 糖化血红蛋白 (Glycosylated hemoglobin type A1C, HbA1c) 和空腹血糖 (Fasting blood glucose, FBG) 经常被用来评估肠内菌丛和 DN 之间的相关性<sup>[23]</sup>。厚壁菌门中的粪杆菌、梭状芽孢杆菌以及毗邻贫养菌与 DN 患者的 HbA1c 呈负相关。异杆菌与 FBG 呈正相关, 而梭状芽孢杆菌与 FBG 呈负相关<sup>[24]</sup>。这意味着异杆菌丰度的增加或梭状芽孢杆菌丰度的减少可能导致 DN 患者葡萄糖利用和吸收的升高。与健康人群比较, T2DM 和 T2DM 合并 DN 患者中丁酸弧菌和潜在益生菌拉氏螺旋菌的相对丰度显著降低<sup>[25]</sup>。此外, DN 患者粪便标本中粪杆菌含量显著增加。肠道微生物丛失衡与脂类代谢、葡萄糖代谢和肾功能相关的临床指标之间存在显著的相关性, 肠道微生物丛可能是 DN 发展的预测因素。

Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 在炎症过程中发挥着关键作用。TLR2、TLR4 途径通过促进 DN 中的促炎细胞因子 (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 等) 参与炎症反应<sup>[26]</sup>。由于肠屏障的破坏, LPS 可进入门脉循环, 进一步通过 TLR2/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路引起内毒素血症和炎症。与老年 T2DM 患者及健康老年人相比, T2DM 合并 DN 肠道菌群的丰富程度和菌群的变异程度存在显著差异, 其主要抗炎细菌如志贺菌属和普雷沃氏菌属显著降低<sup>[21]</sup>。具有 DN 的 TLR4 缺陷小鼠 NF- $\kappa$ B 表达降低, 间质巨噬细胞浸润, 白蛋白尿, 肾功能不良。因此, 肠道屏障的破坏导致内毒素与 TLR 的结合, 从而激活 NF- $\kappa$ B 信号通路是由肠道微生物丛介导的 DN 的炎症机制。此外, 由于肠道通透性增加, 其他微生物代谢物也可进入血液, 引起肾损害并加速 DN 的发展<sup>[27]</sup>。

### 3 小结

T2DM 微血管病变伴随着肠道微生物生态失调和微生物代谢物的改变, 提示肠道微生物群靶向治疗可能是有效策略。尽管如此, 肠道微生物丛和老年 T2DM 患者并发微血管病变之间的因果关系仍然令人困惑, 目前的横断面研究往往在同一时间点开展研究分析。因此, 未来需要大规模的纵向和前瞻性的研究以阐明肠道微生态和老年 T2DM 患者并发微血管病变之间的关系, 进而为老年 T2DM 并发微血管病变患者的疾病监测及治疗提供新的见解。

### 参考文献

- [1] 张保振, 李晓玉, 刘晓艳, 等. 超声评估肾阻力指数与老年糖尿病肾病患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(6): 648-652.  
Zhang B Z, Li X Y, Liu X Y, et al. Ultrasonic assessment of the relationship between renal resistance index and carotid atherosclerosis in elderly patients with diabetic nephropathy [J]. *Int J Geriatr*, 2024, 45(6): 648-652.
- [2] Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study; GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by age-related macular degeneration; a meta-analysis from 2000 to 2020 [J]. *Eye (Lond)*, 2024, 38(11): 2070-2082.
- [3] Dong H, Tang X, Ye J, et al. 16S rRNA gene sequencing reveals the effect of fluoxetine on gut microbiota in chronic unpredictable stress-induced depressive-like rats [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2023, 22(1): 27.
- [4] Yuan C, He Y, Xie K, et al. Review of microbiota gut brain axis and innate immunity in inflammatory and infective diseases [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1282431.
- [5] Yao Y, Wang B, Geng T, et al. The association between TyG and all-cause/non-cardiovascular mortality in general patients with type 2 diabetes mellitus is modified by age: results from the cohort study of NHANES 1999-2018 [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 43.
- [6] Purnamasari D, Tetraswi E N, Kartiko G J, et al. Sarcopenia and chronic complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Rev Diabet Stud*, 2022, 18(3): 157-165.
- [7] Teo Z L, Tham Y C, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(11): 1580-1591.
- [8] Shah M, Farooq A, Tariq Y. Relationship between glycosylated hemoglobin levels and contrast sensitivity in people with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy [J]. *Turk J Ophthalmol*, 2022, 52(6): 394-399.
- [9] Rowan S, Jiang S, Korem T, et al. Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(22): E4472-E4481.
- [10] Wang T, Liao H, Lin J, et al. Antidiabetic action of the Chinese formula Shouhuitongbian and the underlying mechanism associated with alteration of gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155575.
- [11] Gu Y, Chen H, Li X, et al. *Lactobacillus paracasei* IMC 502 ameliorates type 2 diabetes by mediating gut microbiota-SCFA-hormone/inflammation pathway in mice [J]. *J Sci Food Agric*, 2023, 103(6): 2949-2959.
- [12] Liu L, Zhang J, Cheng Y, et al. Gut microbiota: a new target for T2DM prevention and treatment [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 958218.
- [13] Das T, Jayasudha R, Chakravarthy S, et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2738.
- [14] Liu W, Wang C, Xia Y, et al. Elevated plasma trimethylamine-N-oxide levels are associated with diabetic retinopathy [J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(2): 221-229.
- [15] Meijers B K, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl

- sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26(3):759-761.
- [16] Niewiem M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal barrier permeability in allergic diseases [J]. *Nutrients*, 2022,14(9):1893.
- [17] Linh H T, Iwata Y, Senda Y, et al. Intestinal bacterial translocation contributes to diabetic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022,33(6):1105-1119.
- [18] Khan I, Huang Z, Liang L, et al. Ammonia stress influences intestinal histomorphology, immune status and microbiota of Chinese striped-neck turtle (*Mauremys sinensis*) [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021,222:112471.
- [19] Wang Y, Zhao J, Qin Y, et al. The specific alteration of gut microbiota in diabetic kidney diseases-a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:908219.
- [20] Lu X, Ma J J, Li R X. Alterations of gut microbiota in biopsy-proven diabetic nephropathy and a long history of diabetes without kidney damage[J]. *Sci Rep*. 2023, 13(1):12150.
- [21] Tao S, Li L, Li L, et al. Understanding the gut-kidney axis among biopsy-proven diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus and healthy controls: an analysis of the gut microbiota composition[J]. *Acta Diabetol*, 2019,56(5):581-592.
- [22] Zhang Q, Zhang Y, Zeng L, et al. The role of gut microbiota and microbiota-related serum metabolites in the progression of diabetic kidney disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:757508.
- [23] Chen W, Zhang M, Guo Y, et al. The profile and function of gut microbiota in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021,14:4283-4296.
- [24] Li Y, Su X, Gao Y, et al. The potential role of the gut microbiota in modulating renal function in experimental diabetic nephropathy murine models established in same environment[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020,1866(6):165764.
- [25] Zhang L, Wang Z, Zhang X, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with diabetic nephropathy[J]. *Microbiol Spectr*, 2022,10(4):e0032422.
- [26] Wang H Q, Wang S S, Chiufai K, et al. Umbelliferone ameliorates renal function in diabetic nephropathy rats through regulating inflammation and TLR/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2019,17(5):346-354.
- [27] Lv Q, Li Z, Sui A, et al. The role and mechanisms of gut microbiota in diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and cardiovascular diseases [J]. *Front Microbiol*, 2022,13:977187.

## 片语健康

### 少吃多动

在生存压力中进化出的致肥胖基因是肥胖的先天因素。如果人一直处于食物丰富的环境，致肥胖基因会逐渐退化。但这不是一代人的事，一代人做不了几代人、成百上千代人的事。既然不能改变这些致肥胖基因，就只能改变、调整生活方式了。

改变、调整生活方式的两个要点是少吃多动。肥胖是由能量摄入和消耗不平衡引起的。少吃是节制能量摄入。多动是增加能量消耗<sup>[1]</sup>。

少吃是指少食不宜多吃的食物。有些食品添加剂可能是干扰内分泌的化学物质（**Endocrine-disrupting chemicals**），促进食欲或促成“食瘾”。过多的糖和升糖碳水化合物会被转化为脂肪。脂肪过度堆积是肥胖的基本特征。食用植物油的基本成分是脂肪酸，脂肪酸会抑制体内脂肪分解<sup>[1]</sup>。

少吃不意味要缺乏必要的营养素。如蛋白质、核酸、糖、脂肪、矿物质、维生素和微量元素等，多了不好，缺了也不行。“什么都吃一点”是明智的“吃道”。做事有度，吃亦如此<sup>[1]</sup>。

多动是包括人在内的动物进化出来的基本特征。在约250万年进化的时间里，人类几乎都处于狩猎社会。狩猎要动、多动、快动，不然就无法获得食物。那时，人类也是被猎杀的对象。为了生存，在被猎杀时需要逃跑。逃跑是动，是快动。善动的人类个体有更多的生存和繁衍后代的机会。久而久之，与“动”相关的基因就被“写”进了人类基因组。现代人继承的基因更适合多动，而不适合久坐和少动。工业时代和后工业时代使现代人更多地处于久坐和少动状态，这种状态耗能少，促进脂肪堆积<sup>[1-2]</sup>。

多动也包括动脑。狩猎和逃跑也需要动脑。善于动脑的人有更多生存和繁衍后代的机会。体脑共用，机会就更多了。动脑消耗能量<sup>[1-2]</sup>。一场持续数小时的围棋比赛可使棋手的体质量下降1~2 kg或更多，因此几乎见不到处于当打之年的肥胖职业围棋手。心宽体胖的人动脑较少。

#### 参考文献

- [1] Lingvay I, Cohen R V, Roux C, et al. Obesity in adults[J]. *Lancet*, 2024,404(10456):972-987.
- [2] Harari N Y. *Sapiens: a brief history of humankind*[M]. New York:Harper Perennial,2014.

(作者:于永利)