

专家论坛

肠道菌群与益生菌和 2 型糖尿病关系的研究进展*

邓小玲 石立力**

哈尔滨医科大学附属第一医院干部病房, 哈尔滨 150081



石立力, 哈尔滨医科大学附属第一医院干部病房主任, 教授、主任医师, 医学博士、博士后, 博士研究生导师、硕士研究生导师。擅长糖尿病及其并发症、甲状腺疾病、垂体肾上腺疾病等常见多发病疑难病的诊疗。担任黑龙江省医师协会内分泌与代谢病学会青年委员, 黑龙江省医学会妊娠糖尿病学组委员, 黑龙江省医疗保健国际交流促进会甲状腺及甲状旁腺学组委员, 黑龙江省预防医学会糖尿病足周围血管病治疗学组委员, 黑龙江省医促会心肺预防与康复学会委员, 《国际老年医学杂志》编委等。主持多项国家自然科学基金及青年基金项目, 黑龙江省博士后资助项目, 黑龙江省卫生计生委基金, 哈尔滨医科大学附属第一医院院基金等。撰写《现代内科诊断技术》专著 1 部, 发表 SCI 影响因子最高 9.9 的论文 5 篇。

[摘要] 2 型糖尿病 (T2DM) 是一种以高血糖和胰岛素抵抗 (IR) 为特征的代谢性疾病。T2DM 患者普遍存在肠道菌群失调, 其与疾病的发生以及 IR 的形成密切相关。本文对肠道菌群参与 T2DM 相关代谢、炎症反应和免疫紊乱之间的复杂作用关系进行综述, 重点分析肠道微生物代谢产物在影响 T2DM 胰岛素信号传导中的机制。另外, 简要探讨了益生菌通过调节肠道菌群及其代谢产物干预 T2DM 的作用, 为基于肠道菌群调控治疗 T2DM 及其并发症提供理论依据与参考。

[关键词] 2 型糖尿病; 肠道菌群; 益生菌; 胰岛素抵抗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.06.001

Advances in Understanding the Relationship between Gut Microbiota, Probiotics and Type 2 Diabetes Mellitus

Deng Xiaoling, Shi Lili**

Department of Cadre Ward, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081

** Corresponding author: Shi Lili, email: 501338@qq.com

[Abstract] Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia and insulin resistance (IR). Emerging evidence indicates that gut microbiota dysbiosis is closely linked to the onset of T2DM and the progression of IR. This review provides a comprehensive analysis of the intricate interactions between gut microbiota and the metabolic, inflammatory, and immune dysregulation observed in T2DM. It specifically emphasizes the mechanisms through which microbial metabolites modulate insulin signaling pathways in the context of T2DM. Additionally, the review explores the potential of probiotics as a therapeutic intervention, focusing on their ability to modulate gut microbiota and its metabolites. This review offers a theoretical framework and relevant literature to support the regulation and treatment of T2DM and its complications via gut microbiota modulation.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Gut microbiota; Probiotics; Insulin resistance

随着现代社会和经济的快速发展, 受不良生活方式和饮食习惯的影响, 代谢性疾病——糖尿病的发病率迅速上升。2021 年全球 20~79 岁人群的糖尿病患病率为 10.5% (5.366 亿人), 预计到

2045 年, 这一数据将上升至 12.2% (7.832 亿人), 全球糖尿病产生的经济负担日益加重^[1]。其中, 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 占有所有糖尿病病例的 90%~95%, 该病通过胰岛 β

* 黑龙江省自然联合引导项目 (LH2022H038)

** 通讯作者: 石立力, 电子邮箱 501338@qq.com

细胞功能障碍和靶器官对胰岛素敏感性降低引发不稳定的慢性高血糖, 伴有脂肪、蛋白质、水、电解质等代谢紊乱。T2DM 的病因及影响因素复杂多样, 尚未阐明其具体的发病机制及病理生理机制。

肠道菌群是胃肠道环境中一个复杂的生态系统, 被认为是一个隐藏的“器官”。由 1 000 多种细菌组成^[2]。主要包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门和梭菌门等, 占人类微生物菌群总数的 90%^[3]。通过发酵机体无法消化吸收的代谢物合成微量营养素, 并通过与免疫系统的相互作用, 发挥重要的代谢作用^[4]。遗传和后天因素(如年龄、营养、生活方式、遗传易感性或潜在疾病)会影响宿主的肠道菌群构成及其产生的代谢物的比例, 从而导致代谢紊乱, 引发疾病^[5]。近年来, 许多研究指出肠道菌群失调与 T2DM 的发展存在明确的联系^[6]。此外, 肠道菌群的变化可导致其代谢产物的变化, 在胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 和 T2DM 的发生发展中扮演着关键角色^[7]。因此, 通过改变肠道菌群组成和代谢产物来改善 T2DM 的进展已受到许多研究者的关注, 肠道菌群疗法也逐渐成为一种新的治疗方式。

1 T2DM 患者肠道菌群的变化

T2DM 患者的肠道菌群与健康人群存在显著差

异。研究发现, T2DM 患者的厚壁菌门和梭菌门的丰度显著低于对照组, 而 β -变形菌门的丰度则显著增加, 与血糖水平呈正相关^[8]。中国 T2DM 患者的肠道菌群呈中度失调, 致病菌如哈氏梭菌、共生梭菌和大肠杆菌等显著增多, 而健康对照组中丁酸盐产生菌的丰度较高^[9]。此外, 在新诊断的 T2DM 患者中, 乳酸杆菌的丰度显著升高, 而球形梭菌和纤细梭菌则显著降低^[10]。目前研究进一步证实, 与 T2DM 相关的肠道菌群主要变化包括厚壁菌门丰度的显著下降以及拟杆菌门和变形菌门丰度的增加^[11]。

2 肠道菌群参与 T2DM 发生发展的机制

肠道菌群的产物如脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS)、短链脂肪酸 (Short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸 (Bile acids, BAs)、支链氨基酸 (Branched-chain amino acids, BCAAs)、吡啶衍生物、丙酸咪唑 (Imidazole propionate, ImP) 及三甲胺 N-氧化物 (Trimethylamine N-oxide, TMAO) 等在 IR 和 T2DM 的发生发展中发挥关键作用^[12]。上述代谢产物通过多种受体进入体循环, 充当信号分子, 影响包括胰腺 β 细胞功能、慢性低级别炎症、氧化应激和葡萄糖代谢等多个生理过程。这些生理过程的异常交互作用共同促进了 T2DM 的发生发展, 见图 1。

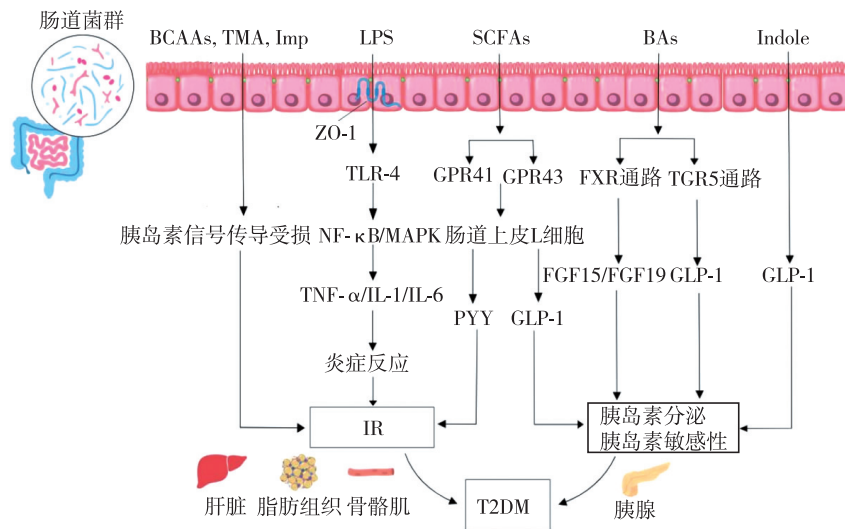


图 1 肠道菌群代谢产物参与 T2DM 发生的作用机制

Fig. 1 Mechanisms of gut microbial metabolites involved in T2DM development

2.1 LPS

LPS, 也称为内毒素, 是革兰氏阴性菌细胞壁上的一个重要特征。当血清中 LPS 水平持续升高时, 可引发全身性的慢性炎症反应。T2DM 患者常见的饮食习惯之一是摄入高脂肪饮食, 这与肠道中革兰氏阴性菌产生 LPS 增加密切相关, LPS 进入血液循环引发炎症反应并导致 IR^[13]。肠道菌群的失调可导致革兰氏阴性菌丰度增加, 进而促进 LPS

产生并释放进入血液循环。LPS 能够与葡萄糖磷酸异构酶锚定蛋白 CD14 结合, 然后被单核巨噬细胞表面的主要受体——Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR-4) 识别。继而激活丝裂原激活蛋白激酶 (Mitogen activated protein kinases, MAPK) 信号通路, 引发一系列非特异性炎症反应, 从而导致胰岛素分泌和运输的紊乱^[14]。此外, LPS 与 TLR-4 结合后引起 MAPK 和 (或) 核因子 κ B (Nuclear

factor kappa B, NF- κ B) 途径增强, 可以促进炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素 (Interleukin, IL) -1 和 IL-6 的转录增强。这些炎症因子在 T2DM 患者体内显著升高, 引发炎症反应, 最终导致 IR 和胰腺 β 细胞功能障碍^[15]。

一项为期 60 个月的随访研究发现, 与健康受试者相比, T2DM 患者的餐后 LPS 水平更高^[16]。其原因可能是肠道通透性增强, LPS 更易通过肠道屏障进入血液循环^[17]。肠道通透性通常由肠上皮细胞中的紧密连接蛋白调节, 可加强肠道屏障功能, 防止细菌和其他大分子物质如毒素渗透进入血液。在糖尿病小鼠模型中, 紧密连接蛋白如连接蛋白 1 (Zonula occludens-1, ZO-1)、封闭蛋白的表达降低, 从而导致细菌和 LPS 易位进入循环系统^[18]。

2.2 SCFAs

SCFAs 是肠道菌群通过发酵膳食纤维和抗性淀粉等不可消化的碳水化合物所产生的代谢产物。主要的产生细菌包括拟杆菌、链球菌、梭状芽孢杆菌、真杆菌和双歧杆菌。结肠细菌产生最多的是乙酸、丙酸和丁酸^[19]。当肠道菌群处于生态失调时, SCFAs 产生减少^[20]。丙酸和丁酸对肠道的糖异生过程具有重要影响, 该过程涉及葡萄糖的生成, 从而有助于改善体质量和调节血糖水平。因此, 维护健康的肠道菌群和适宜的 SCFAs 水平, 对促进整体健康和预防代谢疾病尤为重要。

在 T2DM 患者中, 产生 SCFAs 的细菌丰度下降, 导致 SCFAs 水平降低, 这可能是导致 IR 和 T2DM 进展的重要因素^[21]。SCFAs 水平下降可能通过影响抗炎反应、肠道屏障功能、SCFAs 受体激活、胰岛素分泌和 β 细胞增殖, 以及降低胰岛素敏感性, 进而促进 T2DM 的发展^[22]。

SCFAs 作为信号分子与 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPR) 41 和 GPR43 结合, 这些受体在多种细胞中表达, 包括肠内分泌细胞、肠上皮细胞和胰岛^[7]。GPR41 的激活可刺激肠内分泌细胞释放肽 YY (Peptide YY, PYY), 从而增加饱腹感^[23]。SCFAs 激活 GPR43 能够促进胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide 1, GLP-1) 的释放。GLP-1 作为一种促胰岛素激素, 刺激胰岛素分泌, 同时也作为一种厌食激素, 促进饱腹感。当肠道菌群失调, SCFAs 产生减少, 激活受体 GPR41 和 GPR43 的能力减弱, PYY 和 GLP-1 分泌减少。进而引起胰岛细胞凋亡, 进一步降低胰岛素的分泌和敏感性, 促成 T2DM 的发生^[21]。

2.3 BAs

BAs 在肝细胞中由胆固醇转化而成, 随胆汁释放进入肠道中。BAs 的代谢与肠道微生物群密切相关, 与 T2DM 相关的肠道菌群失调会改变 BAs 的水平^[24]。肠道菌群通过胆汁酸盐水解酶 (Bile salt hydrolase, BSH) 和 7 α -脱氢酶的作用, 将肝脏产

生的初级胆汁酸代谢为次级胆汁酸^[25]。BSH 在肠道菌群中广泛表达, 包括梭状芽孢杆菌属、拟杆菌属、双歧杆菌属和前乳杆菌属等^[26]。BAs 还充当肠道菌群的调节剂, 以及代谢稳态的信号分子。某些次级胆汁酸可激活一系列特异性核受体, 包括法尼醇 X 受体 (Farnesoid X receptor, FXR) 和武田 G 蛋白偶联 BAs 受体 5 (Takeda G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5), 这些受体参与肝脏 BAs 的合成和肠道 BAs 的重吸收, 且可调节脂质代谢^[27]。

FXR 在肝脏、肠道、肾脏和白色脂肪组织中表达^[28]。肠道 FXR 的激活, 诱导成纤维细胞生长因子 19 (Fibroblast growth factor, FGF) 19 和 FGF15 的表达和分泌, 随后通过肠肝循环进入肝脏^[29]。FGF19、FGF15 通过促进葡萄糖摄取、刺激肝糖原合成以及减少肝脏葡萄糖生成从而增强胰岛素敏感性^[30]。因此, 肠道菌群紊乱会导致次级胆汁酸的生成减少, 从而减弱 FXR 的激活, 降低 FGF15 和 FGF19 的表达及能量消耗, 进而降低胰岛素敏感性, 引起或者促进 T2DM。

次级胆汁酸也可激活 TGR5。TGR5 广泛表达于肠道、脂肪组织、骨骼肌、肝脏等多种组织, 在调节能量代谢中发挥重要作用^[31]。TGR5 在肠内分泌 L 细胞中的激活可以增加 GLP-1 的分泌, 从而改善葡萄糖稳态和胰岛素敏感性^[32]。在骨骼肌中, TGR5 的激活能增加葡萄糖和脂肪酸的利用, 促进能量消耗。然而, 肠道菌群失调导致 BAs 通过 TGR5 依赖的 cAMP 途径促进 GLP-1 分泌的能力下降, 进而引发胰岛素分泌减少, 胰高血糖素分泌增加, 食欲增加以及外周组织对胰岛素敏感性降低^[32]。

因此, 肠道菌群的正常运作对 BAs 的合成、改变和运输至关重要。肠道菌群紊乱导致次级胆汁酸生成减少, 从而 BAs 受体的激活减少, 干扰 BAs 调节葡萄糖代谢的能力, 导致糖代谢紊乱, 促进 IR 和 T2DM 的发生。

2.4 BCAAs

BCAAs 主要包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。普雷沃氏菌和普通拟杆菌是 BCAAs 生物合成和 IR 相关联的主要肠道菌群^[33]。BCAAs 可作为 IR 的生物标志物和 T2DM 的预测因子^[34]。膳食中 BCAAs 的摄入量增加可促进 T2DM 和 IR 的发生^[35]。在高糖诱导的小鼠模型中, BCAAs 通过抑制 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 2/甾醇调节元件结合蛋白 1/胰岛素诱导基因 2a 亚型信号传导通路, 增加肝脏糖异生并抑制肝脏脂肪生成, 进而加重肝脏 IR^[36]。低异亮氨酸饮食能够通过激活小鼠 FGF21-解耦联蛋白 1 (Uncoupling protein 1, UCP1) 轴增加肝脏胰岛素敏感性和能量消耗, 而低亮氨酸饮食没有这种影响, 表明各类 BCAAs 对宿主代谢有不同的贡献^[37]。减少饮食中 BCAAs 的摄入可以恢复代谢健

康, 改善肥胖小鼠的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性, 即使它们仍处于高脂肪、高糖的饮食下^[38]。上述研究提示, 减少饮食中 BCAAs 的摄入对预防和治疗 T2DM 具有重要意义。

2.5 吡啶衍生物

吡啶衍生物是由色氨酸经肠道菌群转化而成, 这些细菌包括拟杆菌属、梭菌属、双歧杆菌属、前乳杆菌属、厌氧菌属等, 能够分解色氨酸并产生吡啶乙酸、吡啶丙酸、吡啶丙烯酸、吡啶乳酸和吡啶乙醛等代谢产物^[39]。吡啶丙酸与较低的 T2DM 发病风险和更好的胰岛素敏感性相关, 且与低度炎症呈负相关^[40]。吡啶乙酸可以改善高脂饮食引起的小鼠 IR、脂质代谢异常、氧化应激和炎症, 同时保护小鼠免受肝损伤^[41]。

2.6 ImP

ImP 是由肠道微生物产生的组氨酸衍生代谢物。潜在的 ImP 产生菌包括变形链球菌, 尿气球菌和短芽孢杆菌等。患有 T2DM 的受试者体内 ImP 浓度更高^[42]。T2DM 患者的粪便微生物群在体外肠道模拟器 (该模拟器创设了具有人类肠道特征的厌氧和还原环境) 产生 ImP 的能力增加。小鼠腹腔注射 ImP 会损害其葡萄糖耐量, 机制可能是 ImP 直接作用于 p38 γ MAPK, 促进整合体 1 (Sequestosome 1, SQSTM1) 磷酸化, 进而诱导哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (Mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 激活, 下游核糖体蛋白 S6 激酶 1 (Ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1) 蛋白磷酸化被进一步激活, 导致胰岛素受体底物 (Insulin receptor substrate, IRS) 丝氨酸磷酸化异常, 胰岛素受体底物降解, 抑制胰岛素信号传导^[42]。

2.7 TMAO

三甲胺 (Trimethylamine, TMA) 是由肠道菌群代谢膳食中的磷脂酰胆碱、胆碱和肉碱合成的有机化合物产生的, 经门静脉输送到肝脏。TMA 在肝脏中通过黄素单加氧酶 3 转化为 TMAO^[43]。产生 TMA 的肠菌包括厚壁菌门、变形菌门、氢厌氧球菌、门冬梭菌、哈氏梭菌、产孢梭菌和脱硫菌^[44]。TMAO 可能通过促进 IR、损害葡萄糖耐量及诱导炎症促进 T2DM 的发展^[45-46]。在动物实验中, TMAO 的摄入通过介导肝脏中的胰岛素信号通路而损害糖耐量, 并上调脂肪组织中促炎介质的表达, 从而加重小鼠的 IR^[47]。此外, 高水平的 TMAO 也可能与 T2DM 患者轻度认知障碍和心血管事件呈正相关^[48]。TMAO 被认为是与 IR 和 T2DM 相关的心血管事件的新危险因素。因此, 针对肠道菌群和 TMAO 的产生可能成为治疗 T2DM 及其并发症的潜在策略。

3 T2DM 管理中益生菌的使用

益生菌是一种活的微生物, 通过合成维生素、帮助食物消化和抑制有害细菌的繁殖为人类提供健康益处。可调节肠道菌群, 抑制炎症反应, 改

善肠道屏障功能, 与病原体相互拮抗, 平衡肠道 pH 值, 刺激免疫系统, 并产生有益的微生物代谢物, 如 SCFAs 和 BAs 等^[49]。益生菌干预在 T2DM 管理中是一项具有巨大潜力的新策略^[50]。下面简述益生菌治疗 T2DM 的动物研究与人类研究, 以深入探讨其在缓解 T2DM 患者 IR 中的作用。

3.1 益生菌对糖尿病动物模型的干预作用

植物乳杆菌 Ln4 通过改善小鼠口服葡萄糖耐量试验 (Oral glucose tolerance test, OGTT)、胰岛素耐量试验 (Insulin tolerance test, ITT) 和稳态模型评估-胰岛素抵抗 (Homeostasis model assessment - insulin resistance, HOMA-IR) 指数, 减轻小鼠体质量增加和 IR^[51]。另一种由 10 株乳酸菌和 4 株酵母菌组成的复合益生菌, 通过降低空腹血糖 (Fasting blood glucose, FBG)、OGTT 和糖化血红蛋白 (Hemoglobin A1c, HbA1c) 水平以及促进 GLP-1 分泌, 缓解糖尿病 db/db 模型小鼠的 T2DM^[52]。长双歧杆菌可改善高脂肪饮食和链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的 OGTT 和 HOMA-IR 指数, 抑制促炎细胞因子, 并延迟链脲佐菌素诱导的糖尿病的发作, 同时改善高糖诱导下的肾功能损害^[53]。这些研究表明, 益生菌对糖尿病动物模型具有诸多益处, 其中降低 FBG 和 HbA1c 水平, 提高胰岛素敏感性和糖耐量是主要的有益效应。

3.2 益生菌对 T2DM 患者的干预作用

在一项为期 8 周的研究中使用单菌株益生菌, 结果表明, 参与者的 FBG、胰岛素浓度和 IR 降低, 同时抗衰老关键蛋白 SIRT1 升高, 而该蛋白也是胰岛素敏感性的调节因子^[54]。类似地, 在另外一项为期 9 个月的双盲、随机、安慰剂对照研究中, T2DM 患者服用罗伊氏乳杆菌胶囊后, 血清 HbA1c 和胆固醇水平显著下降; 3 个月随访显示, HbA1c 的降低在停用益生菌后仍然存在; 微生物群分析表明, 益生菌组中罗伊氏乳杆菌的水平显著升高, HbA1c 的变化与罗伊氏乳杆菌的数量上调呈负相关, 同时与拟杆菌门或拟杆菌门/厚壁菌门比值呈正相关^[55]。一项纳入 1 827 例 T2DM 患者, 包含 30 项随机对照试验的 Meta 分析表明, 益生菌补充能够显著降低 T2DM 患者的 FBG、胰岛素和 HbA1c 水平, 并降低 HOMA-IR 指数^[56]。

4 益生菌干预 T2DM 的分子机制

益生菌对 T2DM 的干预机制可能通过修复肠道屏障、降低内源性 LPS 水平、减少内质网应激, 以及改善外周胰岛素敏感性来实现。此外, 益生菌还可能通过改善糖耐量、调节脂质代谢、增强抗氧化状态以及调节肠道菌群, 产生有益的微生物代谢物, 从而发挥抗糖尿病作用, 见图 2。

4.1 益生菌改善肠道炎症及氧化应激

T2DM 的一个致病特征是低度炎症和肠道通透性增加。低度炎症通常是由于肠道菌群失调, 引发肠道通透性增强, 导致细菌内毒素如 LPS 进入

循环, 从而引发炎症反应, 进一步导致 IR 和高血糖。因此, 改善肠道屏障的完整性一直是研究益生菌在 T2DM 管理中的关键焦点之一。在 IR 和 T2DM 的小鼠模型中发现, 给自发性糖尿病 ob/ob 小鼠喂食双歧杆菌乳亚种 420 进行为期 6 周的治疗, 可降低代谢性 LPS 血症、炎症及 LPS 易位, 改善整体代谢状态^[57]。另外, 嗜黏蛋白阿克曼氏菌作为一种益生菌, 能够通过调节 LPS, 预防和降低肠道通透性而有益于 T2DM^[58]。补充益生菌还可以通过降低促炎细胞因子, 如 TNF- α 、IL-6 和 C 反应蛋白的水平, 以及促进抗炎细胞因子如 IL-4 和 IL-10 的分泌来改善 T2DM^[59]。补充益生菌可能通过减少促炎细胞因子、改善肠道通透性及降低氧化应激来改善 T2DM^[60]。此外, 补充益生菌或合成菌能够显著提高成人血清总抗氧化能力、谷胱甘肽和一氧化氮水平, 同时降低丙二醛水平^[61]。

4.2 益生菌影响宿主代谢和胰岛素敏感性

长双歧杆菌和乳酸杆菌可上调肥胖或 T2DM 患者 GLP-1 和 IL-10 的表达, 抑制脂肪细胞中脂质积累^[62]。发酵乳杆菌 MCC2760 能够增加葡萄糖转运蛋白 4、GLP-1 和 ZO-1 的表达, 改善高脂肪饮食小鼠的葡萄糖耐量^[63]。益生菌通过帮助宿主增加热量消耗并产生 SCFAs, 调节肠道 pH 值并影响宿主能量代谢。作为人体肠道菌群的有益组成部分, 益生菌不仅改善宿主的血清代谢组学, 还能提高 T2DM 患者的胰岛素敏感性。益生菌可以刺激 SCFAs, 尤其是丁酸盐的产生, 从而增加胰岛素敏感性, 改善血糖控制^[64]。此外, 乳酸双歧杆菌和鼠李糖乳杆菌 LRa05 通过调节 T2DM 小鼠肠道菌群的组成, 显著降低 FBG 并改善胰岛素敏感性^[65]。

4.3 益生菌调节宿主免疫反应

益生菌在改善和维护人体免疫系统中发挥着重要作用, 因为大多数免疫细胞也存在于肠道中。众多在食品工业中广泛使用的益生菌菌株, 如鼠李糖杆菌、干酪芽孢杆菌、动物芽孢杆菌和乳酸芽孢杆菌, 均能调节宿主的免疫反应^[66]。特定菌株能够上调主要导致抗炎反应的基因表达, 同时下调与炎症信号通路相关的促炎基因表达^[67]。事实上, 益生菌及其代谢物能够与多种免疫细胞相互作用, 如抗原呈递细胞和 T 细胞, 并赋予其免疫调节功能, 从而通过平衡促炎和抗炎免疫反应维持免疫稳态^[68]。

5 小结与展望

肠道菌群及其代谢产物在 T2DM 和 IR 发展中具有重要作用, 益生菌是治疗 T2DM 的可行性策略。未来研究需深入探索肠道菌群与宿主代谢间的相互作用, 重视个体差异, 制定精准干预方案, 并通过大规模人群研究理解 T2DM 发生发展的机制。同时, 需广泛探索益生菌种类和作用机制, 进行更多高质量临床试验验证其安全性与有效性。总之, 肠道菌群及益生菌为 T2DM 治疗提供新视角, 有望为预防与治疗带来新希望。

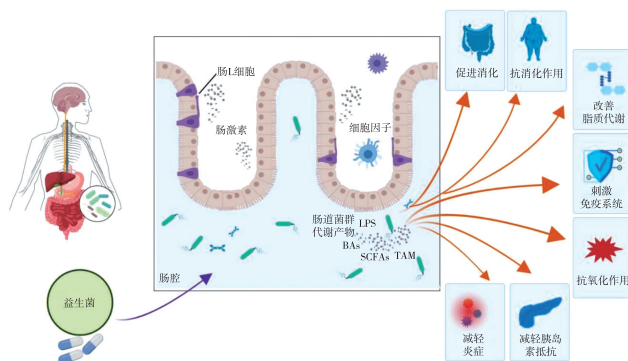


图 2 益生菌干预 T2DM 的分子机制作用

Fig. 2 Molecular mechanisms of probiotic intervention in T2DM

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. Erratum to “IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045” [Diabetes Res Clin Pract 183 (2022) 109119] [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 204:110945.
- [2] Li Y, Jin Y, Zhang J, et al. Recovery of human gut microbiota genomes with third-generation sequencing [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6):569.
- [3] Knudsen J K, Leutscher P, Sørensen S. Gut microbiota in bone health and diabetes [J]. Curr Osteoporos Rep, 2021, 19(4):462–479.
- [4] Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components [J]. Eur J Nutr, 2018, 57(1):1–24.
- [5] Hegde S, Lin Y M, Golovko G, et al. Microbiota dysbiosis and its pathophysiological significance in bowel obstruction [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):13044.
- [6] Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology [J]. EBioMedicine, 2020, 51:102590.
- [7] Zhu T, Goodarzi M O. Metabolites linking the gut microbiome with risk for type 2 diabetes [J]. Curr Nutr Rep, 2020, 9(2):83–93.
- [8] Larsen N, Vogensen F K, van den Berg F W, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults [J]. PLoS One, 2010, 5(2):e9085.
- [9] 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.
- [10] Chen P C, Chien Y W, Yang S C. The alteration of gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetic patients [J]. Nutrition, 2019, 63–64:51–56.
- [11] Roager H M, Vogt J K, Kristensen M, et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome; a randomised cross-over trial [J]. Gut, 2019, 68(1):83–93.

- [12] Wang D, Liu J, Zhou L, et al. Effects of oral glucose-lowering agents on gut microbiota and microbial metabolites [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:905171.
- [13] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6275.
- [14] Masi S, Gkraniats N, Li K, et al. Association between short leukocyte telomere length, endotoxemia, and severe periodontitis in people with diabetes: a cross-sectional survey[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4):1140–1147.
- [15] Talepoor A G, Rastegari B, Kalani M, et al. Decrease in the inflammatory cytokines of LPS-stimulated PBMCs of patients with atherosclerosis by a TLR-4 antagonist in the co-culture with HUVECs [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A):108295.
- [16] Camargo A, Jimenez-Lucena R, Alcalá-Díaz J F, 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.
- [17] Cox A J, Zhang P, Bowden D W, et al. Increased intestinal permeability as a risk factor for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(2):163–166.
- [18] Jayashree B, Bibin Y S, Prabhu D, et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 388(1–2):203–210.
- [19] Baxter N T, Lesniak N A, Sinani H, et al. Erratum for Baxter et al. , "The glucoamylase inhibitor acarbose has a diet-dependent and reversible effect on the murine gut microbiome" [J]. *mSphere*, 2019, 4(3):e00347–19.
- [20] Alexander C, Swanson K S, Fahey G C, et al. Perspective: physiologic importance of short-chain fatty acids from nondigestible carbohydrate fermentation [J]. *Adv Nutr*, 2019, 10(4):576–589.
- [21] 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.
- [22] Morrison D J, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(3):189–200.
- [23] Larraufie P, Martin-Gallausiaux C, Lapaque N, et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):74.
- [24] Mantovani A, Dalbeni A, Peserico D, et al. Plasma bile acid profile in patients with and without type 2 diabetes [J]. *Metabolites*, 2021, 11(7):453.
- [25] Chiang J, Ferrell J M. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors[J]. *Annu Rev Nutr*, 2019, 39:175–200.
- [26] Foley M H, O'Flaherty S, Allen G, et al. Lactobacillus bile salt hydrolase substrate specificity governs bacterial fitness and host colonization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6):e2017709118.
- [27] Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(1):147–191.
- [28] Zhu Y, Liu H, Zhang M, et al. Fatty liver diseases, bile acids, and FXR[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5):409–412.
- [29] Jiao N, Baker S S, Chapa-Rodriguez A, et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD [J]. *Gut*, 2018, 67(10):1881–1891.
- [30] Fang S, Suh J M, Reilly S M, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance[J]. *Nat Med*, 2015, 21(2):159–165.
- [31] van Nierop F S, Scheltema M J, Eggink H M, et al. Clinical relevance of the bile acid receptor TGR5 in metabolism[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(3):224–233.
- [32] Zheng X, Chen T, Jiang R, et al. Hyocholic acid species improve glucose homeostasis through a distinct TGR5 and FXR signaling mechanism[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4):791–803. e7.
- [33] Pedersen H K, Gudmundsdottir V, Nielsen H B, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity[J]. *Nature*, 2016, 535(7612):376–381.
- [34] Vanweert F, de Ligt M, Hoeks J, et al. Elevated plasma branched-chain amino acid levels correlate with type 2 diabetes-related metabolic disturbances [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(4):e1827–e1836.
- [35] Asghari G, Farhadnejad H, Teymoori F, et al. High dietary intake of branched-chain amino acids is associated with an increased risk of insulin resistance in adults[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(5):357–364.
- [36] Zhao H, Zhang F, Sun D, et al. Branched-chain amino acids exacerbate obesity-related hepatic glucose and lipid metabolic disorders via attenuating Akt2 signaling [J]. *Diabetes*, 2020, 69(6):1164–1177.
- [37] Yu D, Richardson N E, Green C L, et al. The adverse metabolic effects of branched-chain amino acids are mediated by isoleucine and valine[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5):905–922. e6.
- [38] Cummings N E, Williams E M, Kasza I, et al. Restoration of metabolic health by decreased consumption of branched-chain amino acids [J]. *J Physiol*, 2018, 596(4):623–645.
- [39] Roager H M, Licht T R. Microbial tryptophan catabolites in health and disease[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3294.
- [40] de Mello V D, Paananen J, Lindström J, et al. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:46337.
- [41] Ji Y, Gao Y, Chen H, et al. Indole-3-acetic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in mice via attenuation of hepatic lipogenesis, and oxidative and inflammatory stress[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9):2062.
- [42] Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, et al. Microbially pro-

- duced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1[J]. *Cell*, 2018,175(4):947–961.e17.
- [43] Deng Y, Zhou Q, Wu Y, et al. Properties and mechanisms of flavin-dependent monooxygenases and their applications in natural product synthesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(5):2622.
- [44] Zeisel S H, Warriar M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease[J]. *Annu Rev Nutr*, 2017,37:157–181.
- [45] Kalagi N A, Thota R N, Stojanovski E, et al. Association between plasma trimethylamine N-oxide levels and type 2 diabetes; a case control study [J]. *Nutrients*, 2022,14(10):2093.
- [46] Li S Y, Chen S, Lu X T, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is associated with incident type 2 diabetes in middle-aged and older adults; a prospective cohort study [J]. *J Transl Med*, 2022,20(1):374.
- [47] Gao X, Liu X, Xu J, et al. Dietary trimethylamine N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet[J]. *J Biosci Bioeng*, 2014,118(4):476–481.
- [48] Xu N, Wan J, Wang C, et al. Increased serum trimethylamine N-oxide level in type 2 diabetic patients with mild cognitive impairment [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022,15:2197–2205.
- [49] Sanders M E, Merenstein D J, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease; from biology to the clinic [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019,16(10):605–616.
- [50] Sun Z, Sun X, Li J, et al. Using probiotics for type 2 diabetes mellitus intervention; advances, questions, and potential[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020,60(4):670–683.
- [51] Lee E, Jung S R, Lee S Y, et al. *Lactobacillus plantarum* strain Ln4 attenuates diet-induced obesity, insulin resistance, and changes in hepatic mRNA levels associated with glucose and lipid metabolism [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5):643.
- [52] Manaer T, Yu L, Nabi X H, et al. The beneficial effects of the composite probiotics from camel milk on glucose and lipid metabolism, liver and renal function and gut microbiota in db/db mice [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021,21(1):127.
- [53] Lin Y, Ren Y, Zhang Y, et al. Protective role of nano-selenium-enriched *Bifidobacterium longum* in delaying the onset of streptozotocin-induced diabetes[J]. *R Soc Open Sci*, 2018,5(12):181156.
- [54] Khalili L, Alipour B, Asghari Jafar-Abadi M, et al. The effects of *Lactobacillus casei* on glycemic response, serum sirtuin1 and fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus; a randomized controlled trial [J]. *Iran Biomed J*, 2019,23(1):68–77.
- [55] Hsieh M C, Tsai W H, Jheng Y P, et al. Author correction; the beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):3872.
- [56] Li G, Feng H, Mao X L, et al. The effects of probiotics supplementation on glycaemic control among adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Transl Med*, 2023,21(1):442.
- [57] Amar J, Chabo C, Waget A, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes; molecular mechanisms and probiotic treatment [J]. *EMBO Mol Med*, 2011,3(9):559–572.
- [58] Zhang J, Ni Y, Qian L, et al. Decreased abundance of *Akkermansia muciniphila* leads to the impairment of insulin secretion and glucose homeostasis in lean type 2 diabetes [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(16): e2100536.
- [59] Woldeamlak B, Yirdaw K, Biadgo B. Role of gut microbiota in type 2 diabetes mellitus and its complications; novel insights and potential intervention strategies [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2019,74(6):314–320.
- [60] Kim Y A, Keogh J B, Clifton P M. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity [J]. *Nutr Res Rev*, 2018,31(1):35–51.
- [61] Pourrajab B, Fatahi S, Sohoul M H, et al. The effects of probiotic/synbiotic supplementation compared to placebo on biomarkers of oxidative stress in adults; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022,62(2):490–507.
- [62] Alard J, Cudemec B, Boutillier D, et al. Multiple selection criteria for probiotic strains with high potential for obesity management [J]. *Nutrients*, 2021,13(3):713.
- [63] Archer A C, Muthukumar S P, Halami P M. *Lactobacillus fermentum* MCC2759 and MCC2760 alleviate inflammation and intestinal function in high-fat diet-fed and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2021,13(4):1068–1080.
- [64] Mueller N T, Zhang M, Juraschek S P, et al. Effects of high-fiber diets enriched with carbohydrate, protein, or unsaturated fat on circulating short chain fatty acids; results from the OmniHeart randomized trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020,111(3):545–554.
- [65] Wu T, Zhang Y, Li W, et al. *Lactobacillus rhamnosus* LRa05 ameliorate hyperglycemia through a regulating glucagon-mediated signaling pathway and gut microbiota in type 2 diabetic mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2021,69(31):8797–8806.
- [66] Ashraf R, Shah N P. Immune system stimulation by probiotic microorganisms [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2014, 54(7):938–956.
- [67] Plaza-Diaz J, Gomez-Llorente C, Fontana L, et al. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(42):15632–15649.
- [68] Kang H J, Im S H. Probiotics as an immune modulator [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2015,61 Suppl: S103–105.