

肠道菌群与2型糖尿病微血管病变的研究进展

马明福*, 陈映存, 王 丽, 丁 娟, 张世清, 李玉英

青海省第五人民医院(青海省肿瘤医院)内分泌科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

摘 要

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)仍然是威胁全人类健康及造成人们经济负担的最主要问题之一, 其患病率和发病率呈逐渐增加的趋势。同时糖尿病也是导致失明、肾衰竭、心脏病发作、中风和下肢截肢的主要原因, 其临床特征是高血糖、胰岛素抵抗(IR)和胰岛 β 细胞功能衰竭。在过去几年里, 大量研究强调了肠道微生物群失调与T2DM及其并发症之间错综复杂的关系, 迄今为止, 该领域的已知文献暗示了肠道菌群在糖尿病微血管并发症的发生和演变中具有重要作用。在这篇综述中, 我们讨论了肠道菌群与已知的糖尿病微血管并发症(视网膜病变、神经病变和肾病)之间的最新知识及其在糖尿病管理中的应用。

关键词

肠道菌群, 2型糖尿病, 糖尿病微血管病变, 视网膜病变, 神经病变, 肾脏病变

Research Progress of Intestinal Flora and Type 2 Diabetes Mellitus Microangiopathy

Mingfu Ma*, Yingcun Chen, Li Wang, Juan Ding, Shiqing Zhang, Yuying Li

Department of Endocrinology, The Fifth People's Hospital of Qinghai Province (Qinghai Cancer Hospital), Xining Qinghai

Received: May 13th, 2022; accepted: Jun. 1st, 2022; published: Jun. 15th, 2022

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is still one of the most important problems threatening human health and economic burden. The prevalence and incidence rate of disease is increasing. Diabetes is also the leading cause of blindness, renal failure, heart attack, stroke and lower limb amputa-

*通讯作者。

tion. Its clinical features are hyperglycemia, insulin resistance (IR) and pancreatic β cell failure. In the past few years, numerous studies have highlighted the perplexing relationship between intestinal microbiota imbalance and T2DM and its complications. So far, the known literature in this field suggests that intestinal flora plays an important role in the occurrence and evolution of diabetic microangiopathy. In this review, we discussed the latest knowledge of intestinal flora and known diabetic microvascular complications (retinopathy, neuropathy and nephropathy) and their application in diabetes management.

Keywords

Intestinal Flora, Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Microangiopathy, Retinopathy, Neuropathy, Renal Lesion

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肠道菌群与 T2DM

近年来,对 T2DM 患者肠道生物多样性、丰富度及功能的研究显著增加。在关于肠道菌群失调 - 糖尿病关系的首批报道中, Larsent 等人发现,糖尿病患者降低了产生丁酸盐的细菌水平(如梭菌属、粪杆菌属、直肠真杆菌等)以及增加了乳酸杆菌种类的丰度,变形菌包括许多病原体,可能通过其特定的脂多糖在糖尿病患者中具有促炎作用[1]。在糖尿病患者中,一项孟德尔随机化研究发现,酸氨球菌、厌氧菌、聚集菌、脱硫弧菌和粪杆菌肠道浓度也与糖尿病相关[2]。另一项研究指出,双歧杆菌属、拟杆菌属、粪杆菌、阿克曼氏菌与 T2DM 呈负相关,而瘤胃球菌、梭杆菌与糖尿病呈正相关[3]。此外,研究人员注意到,与对照组相比, T2DM 患者的双歧杆菌水平降低[4],并且厚壁菌门和放线菌的相对丰度与空腹血糖水平呈正相关,而拟杆菌和变形杆菌表现出负相关[5]。糖尿病患者的革兰氏阴性细菌(如拟杆菌)增多,它可以增强乳酸生成琥珀酸、丙酸和醋酸,进而可破坏上皮细胞屏障,允许病原体进入细胞。此外,各种研究指出,在菌群失调期间,微生物的辅助功能会增强,从而导致抗氧化应激,这进一步说明了利用肠道菌群变化作为糖尿病可能的预测生物标志物的有益用途。

2. 肠道菌群与糖尿病微血管并发症

2.1. 肠道菌群与糖尿病肾病

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是一种发生在糖尿病患者中常见的慢性并发症,其主要特征是肾小球滤过率降低和尿蛋白升高,发病率大约为 40%左右。T2DM 和慢性肾病(CKD)的共同病理生理机制都是慢性炎症作用[6]。同时,我们认为肾素 - 血管紧张素系统(RAS)激活是 DN 的主要原因之一,肾脏对血管紧张素 II 的高敏感性不仅会导致肾性高血压,还会导致足细胞和肾小球内皮细胞的表型改变,以及炎症和促纤维化因子的分泌,从而加速 DN 进展[7] [8]。在具有 CKD 倾向的个体(如 T2DM 患者)中,肠道菌群失调是肾病发展的易感因素[9]。此外,肾病的进一步发展决定了肠道菌群的改变[10]。最近,一些研究解释了硫酸苯酯在 DN 中的影响,研究认为硫酸苯酯是源自肠道菌群的尿毒症毒素,它与糖尿病患者的早期肾脏损伤相关,使其成为预测出现 DN 风险的可靠标志物。此外,它参与导致足细胞损伤的不同分子机制,使得生产靶向的肠道药物成为一种可能的选择[11]。

在2019年发表的对大鼠进行的一项研究探讨了将早期DN与肠道菌群改变联系起来的密切病理生理机制,研究发现,肠道菌群失调增加了DN大鼠体内醋酸盐的产生,通过激活肾脏RAS导致DN早期肾损伤[12]。在另一项研究中,研究者集中研究了肠道菌群失调如何导致胆固醇稳态的破坏,从而促进DN的发生。研究发现,在用抗生素治疗的糖尿病大鼠中,肾小管间质损伤和蛋白尿较少,同时,与肾脏胆固醇积累相关的醋酸盐血清水平也显著降低。对醋酸钠刺激人肾2细胞的体外实验表明,醋酸盐通过激活G-蛋白偶联受体43(GPR43)促进胆固醇稳态[13]。

饮食在维持肠道菌群平衡方面起着至关重要的作用。膳食纤维是细菌发酵的来源,据报道,CKD患者的膳食纤维摄入量较低,这可能会导致肠道转运时间增加,从而促进碳水化合物在小肠的发酵,减少结肠细菌对碳水化合物的利用。CKD患者的小肠近段蛋白质吸收受损,增加了结肠细菌对蛋白质的利用率[14]。CKD早期阶段可观察到肠道菌群的变化,在小肠中,需氧菌和厌氧菌过度生长;在结肠水平,主要以具有脲酶、尿酸酶、对甲酚和吡喹啉形成酶等物种为代表的放线菌和厚壁菌的数量增加[15]。

2.2. 肠道菌群与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)在T2DM患者中的患病率约为60%左右,在T1DM患者中患病率更高,并且是失明的主要原因,包括严重的视网膜病变和糖尿病性黄斑水肿。眼部微生物群的精确定义一直是眼科专家多年来争论的焦点,然而,迄今尚未达成共识。有研究报告称,眼表约有12个细菌属,主要的微生物组成成分是棒状杆菌、凝固酶阴性的葡萄球菌、不动杆菌以及“致病性”细菌,如曲霉菌单胞菌[16]。

眼微生物在结膜和角膜中起作用,特别是在调节眼睛免疫和预防致病菌方面有重要作用[17]。研究表明,与没有并发症的T2DM患者相比,有并发症的糖尿病患者具有更高的结膜细菌群落[18]。DR的发病机制极为复杂,微血管和神经胶质成分变化的多种机制已被确定,但视网膜中的细胞损伤和细胞适应性变化的功能和结构机制尚不清楚[19]。Beli等首次报道了肠道菌群和DR之间的相关性[18]。在随意饮食的啮齿动物中,糖尿病视网膜病变表现为炎症细胞和脱落细胞毛细血管浸润,而间歇性禁食小鼠的视网膜组织学与非糖尿病对照组相似。间歇性禁食的啮齿动物在16SrRNA分析中,也表现出厚壁菌门与拟杆菌门的比例增加,细菌代谢物的修饰增加了牛磺鹅去氧胆酸盐(TUDCA)的水平,TUDCA是一种具有已知抗炎作用的胆汁酸代谢物。TUDCA进入循环并可以激活G蛋白偶联胆汁酸受体1(GPBAR1),也称为TGR5,这是视网膜中TUDCA的受体,结果提示,间歇性禁食可能通过增加TUDCA水平来预防DR,同时,TGR5可能是糖尿病视网膜的一个新的治疗靶点[20]。上述提到了T2DM与肠道菌群失调之间的关联机制,然而,这些改变与DR之间并没有直接联系,只是中间过程。一些实验和研究只强调了肠道菌群失调是如何参与T2DM发病的,然而,肠道共生体和DR之间的联系远未阐明[21]。

2.3. 肠道菌群与糖尿病周围神经病变

糖尿病神经病变是糖尿病患者在长期暴露于高血糖后引起的神经退行性变、神经元功能破坏,进而出现病理性脱髓鞘、轴突萎缩和炎症的结果,主要表现为远端多发神经病变(DPN),其发病率为30%~50%。DPN表现为四肢灵敏度和运动功能下降,可伴有运动感觉受损、运动功能障碍、麻木甚至疼痛[22]。T2DM诱导的神经病变也可以在胃肠道水平上表现出来,它影响胃肠道的不同部位,主要表现为便秘或腹泻、腹痛、恶心,有时还会出现呕吐,导致这些病理改变的原因之一是糖尿病引起的肠道菌群的变化[23]。T2DM通常与高脂肪饮食有关,这就是为什么大多数研究使用高脂肪饮食(HFD)的动物模型,HFD对小鼠和大鼠的肠神经系统(ENS)损伤与糖尿病人相似。在一个类似的实验中,观察到高棕榈酸暴露是糖尿病神经病变的一个促成因素,导致胃肠道菌群失调[24]。在过去几年,肠道菌群在T2DM病理生理学中的

作用引起人们的关注,直到最近,大多数与 T2DM 或 HFD 相关的 ENS 损伤被认为是由与炎症和高血糖相关的氧化应激引起的。在与胃肠道神经病变和运动障碍相关的 T2DM 发展中,有两个主要分子似乎起着基础作用,它们是脂多糖和一种被称为棕榈酸酯的饱和脂肪酸。一些研究实际上表明,神经病变发生在任何 T2DM 症状之前[25]。目前尚不完全清楚生物失调、神经细胞损伤和运动障碍之间的关系,但肠道菌群在维持 ENS 的功能方面肯定有重要作用[26]。在最近的一项研究中,Nyavor 及其同事观察了 T2DM 如何通过影响肠神经来诱发胃肠道疾病,发现高脂饲料喂养的小鼠抑制性神经肌肉传递减少,肌间抑制性运动神经元丢失。HFD 还诱导芽孢杆菌、乳杆菌和双歧杆菌数量增加,所有这些变化都与神经病变和肠道运动障碍相关[27]。

3. 治疗和展望

目前的知识和研究表明,靶向肠道菌群可以在已有治疗方法的基础上,为治疗 T2DM 及其并发症提供一种新的治疗策略。从肠道菌群可能促进 IR 和葡萄糖代谢改变的概念出发,调整微生物群可能有利于 T2DM 患者。然而,由于许多患者使用的抗生素会对肠道菌群产生负面干扰,因此很难评估一种直接的治疗方案来管理 T2DM。因此,科学家们开始关注益生元和益生菌的重要作用。它们通过带来更多有益的细菌来补充耗尽的类群,这些细菌可以改善肠道代谢功能(即生产抗菌乳酸、改善肠道屏障功能、 α -葡萄糖苷酶活性抑制、免疫调节和胆汁调节酸代谢),证明它们在 T2DM 治疗中是有效的。糖尿病相关神经病变、肾病和视网膜病变的新疗法正在出现,综合医学方法可以改善患者的症状。在进行进一步研究之前,主要建议是保持健康的生活方式,定期锻炼和均衡饮食。

4. 结论

既往的研究结果强调了糖尿病在血管(大血管和微血管)损伤中的作用,从长远来看,高血糖会损害某些器官和系统,最主要的是心脏、肾脏和眼睛。最近的研究表明,异常的血糖水平可以被肠道菌群调节,因此肠道菌群很可能在糖尿病中发挥特殊的作用。在过去几年中,许多在动物模型和人类身上的肠道微生物群移植实验都表明,菌群失调可能是 T2DM 及其血管并发症产生的原因。

基金项目

青海省卫生健康委员会项目指导研究 156 项(2018-wjzdx47)。

参考文献

- [1] Larsen, N., Vogensen, F.K., Van Den Berg, F.W.J., *et al.* (2010) Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS One*, **5**, e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- [2] Yang, Q., Lin, S.L., Kwok, M.K., *et al.* (2018) The Roles of 27 Genera of Human Gut Microbiota in Ischemic Heart Disease, Type 2 Diabetes Mellitus, and Their Risk Factors: A Mendelian Randomization Study. *American Journal of Epidemiology*, **187**, 1916-1922. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy096>
- [3] Gurung, M., Li, Z., You, H., *et al.* (2020) Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Pathophysiology. *eBioMedicine*, **51**, 102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- [4] Sedighi, M., Razavi, S., Navab-Moghadam, F., *et al.* (2017) Comparison of Gut Microbiota in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Healthy Individuals. *Microbial Pathogenesis*, **111**, 362-369. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.038>
- [5] Ahmad, A., Yang, W., Chen, G., *et al.* (2019) Analysis of Gut Microbiota of Obese Individuals with Type 2 Diabetes and Healthy Individuals. *PLoS One*, **14**, e0226372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226372>
- [6] Alicic, R.Z., Rooney, M.T. and Tuttle, K.R. (2017) Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 2032-2045. <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
- [7] Miranda-Díaz, A.G., Pazarín-Villaseñor, L., Yanowsky-Escatell, F.G., *et al.* (2016) Oxidative Stress in Diabetic

- Nephropathy with Early Chronic Kidney Disease. *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID: 7047238. <https://doi.org/10.1155/2016/7047238>
- [8] Urushihara, M. and Kagami, S. (2017) Role of the Intrarenal Renin-Angiotensin System in the Progression of Renal Disease. *Pediatric Nephrology*, **32**, 1471-1479. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3449-7>
- [9] Ramezani, A., Massy, Z.A., Meijers, B., *et al.* (2016) Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *American Journal of Kidney Diseases*, **67**, 483-498. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.027>
- [10] Vaziri, N.D., Wong, J., Pahl, M., *et al.* (2013) Chronic Kidney Disease Alters Intestinal Microbial Flora. *Kidney International*, **83**, 308-315. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.345>
- [11] Fiaccadori, E., Cosola, C. and Sabatino, A. (2020) Targeting the Gut for Early Diagnosis, Prevention, and Cure of Diabetic Kidney Disease: Is the Phenyl Sulfate Story Another Step Forward? *American Journal of Kidney Diseases*, **75**, 144-147. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.001>
- [12] Lu, C., Hu, Z., Wang, R., *et al.* (2020) Gut Microbiota Dysbiosis-Induced Activation of the Intrarenal Renin-Angiotensin System Is Involved in Kidney Injuries in Rat Diabetic Nephropathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, **41**, 1111-1118. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0326-5>
- [13] Hu, Z.B., Lu, J., Chen, P.P., *et al.* (2020) Dysbiosis of Intestinal Microbiota Mediates Tubulointerstitial Injury in Diabetic Nephropathy via the Disruption of Cholesterol Homeostasis. *Theranostics*, **10**, 2803. <https://doi.org/10.7150/thno.40571>
- [14] Sabatino, A., Regolisti, G., Cosola, C., *et al.* (2017) Intestinal Microbiota in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Current Diabetes Reports*, **17**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0841-z>
- [15] Barrios, C., Beaumont, M., Pallister, T., *et al.* (2015) Gut-Microbiota-Metabolite Axis in Early Renal Function Decline. *PLoS One*, **10**, e0134311. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134311>
- [16] Wen, X., Miao, L., Deng, Y., *et al.* (2017) The Influence of Age and Sex on Ocular Surface Microbiota in Healthy Adults. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **58**, 6030-6037. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22957>
- [17] Ham, B., Hwang, H.B., Jung, S.H., *et al.* (2018) Distribution and Diversity of Ocular Microbial Communities in Diabetic Patients Compared with Healthy Subjects. *Current Eye Research*, **43**, 314-324. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1406528>
- [18] St. Leger, A.J. and Caspi, R.R. (2018) Visions of Eye Commensals: The Known and the Unknown about How the Microbiome Affects Eye Disease. *BioEssays*, **40**, 1800046. <https://doi.org/10.1002/bies.201800046>
- [19] Beli, E., Yan, Y., Moldovan, L., *et al.* (2018) Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes*, **67**, 1867-1879. <https://doi.org/10.2337/db18-0158>
- [20] Haluzik, M. and Mráz, M. (2018) Intermittent Fasting and Prevention of Diabetic Retinopathy: Where Do We Go from Here? *Diabetes*, **67**, 1745-1747. <https://doi.org/10.2337/dbi18-0022>
- [21] Rowan, S. and Taylor, A. (2018) The Role of Microbiota in Retinal Disease. In: Ash, J., Anderson, R., LaVail, M., Bowes Rickman, C., Hollyfield, J. and Grimm, C., Eds., *Retinal Degenerative Diseases, Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1074, Springer, Cham, 429-435. https://doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_53
- [22] Hicks, C.W. and Selvin, E. (2019) Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **19**, Article No. 86. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1212-8>
- [23] Grasset, E. and Burcelin, R. (2019) The Gut Microbiota to the Brain Axis in the Metabolic Control. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **20**, 427-438. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09511-1>
- [24] Chandrasekharan, B., Anitha, M., Blatt, R., *et al.* (2011) Colonic Motor Dysfunction in Human Diabetes Is Associated with Enteric Neuronal Loss and Increased Oxidative Stress. *Neurogastroenterology & Motility*, **23**, 131-e26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01611.x>
- [25] Reichardt, F., Chassaing, B., Nezami, B.G., *et al.* (2017) Western Diet Induces Colonic Nitrergic Myenteric Neuropathy and Dysmotility in Mice via Saturated Fatty Acid- and Lipopolysaccharide-Induced TLR4 Signalling. *The Journal of Physiology*, **595**, 1831-1846. <https://doi.org/10.1113/JP273269>
- [26] Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J.F., *et al.* (2011) Brain-Gut-Microbe Communication in Health and Disease. *Frontiers in Physiology*, **2**, 94. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>
- [27] Nyavor, Y., Brands, C.R., May, G., *et al.* (2020) High-Fat Diet-Induced Alterations to Gut Microbiota and Gut-Derived Lipoteichoic Acid Contributes to the Development of Enteric Neuropathy. *Neurogastroenterology & Motility*, **32**, e13838. <https://doi.org/10.1111/nmo.13838>