

肠道微生物——2 型糖尿病的新型预防和治疗策略

任梦琴^{1,2}, 杨坤¹

1. 湖北医药学院附属东风医院内分泌科, 湖北 十堰 442000;

2. 锦州医科大学研究生院, 辽宁 锦州 121001

摘要: 近年来越来越多的研究显示,肠道菌群与糖尿病的发生、发展密切相关。干预肠道菌群有可能成为防治糖尿病的新靶点。本文讨论肠道菌群的组成和功能与 2 型糖尿病的关系,总结目前 2 型糖尿病治疗的方法(如饮食、运动、药物、减肥手术)基于肠道菌群改变的最新研究进展,对未来可能利用肠道菌群治疗 2 型糖尿病的方法(如个性化的营养和益生菌的靶向输送、巴氏杀菌及活菌的应用、粪便微生物移植、转基因微生物)进行综述。

关键词: 肠道菌群; 2 型糖尿病; 个性化营养; 益生菌; 靶向输送; 嗜黏蛋白-艾克曼菌; 粪便微生物移植; 转基因微生物

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)07-0984-05

肠道菌群是指生活在我们肠道内的数以万亿计的微生物,可以被认为是一种独立的内分泌器官。近年来,高通量测序技术使我们可以对肠道菌群的转录组和基因组进行精确分析,目前,根据肠道菌群 16S rRNA 的不同可对其进行分类。肠道微生物群的组成和丰富性取决于其与宿主的共生关系,它们受到饮食、宿主健康、年龄、种族和遗传因素的影响,因此不同个体在门以下分类水平的菌株种类存在差异,但人类肠道菌群在门水平却差别不大,大部分属于厚壁菌门和拟杆菌门,另外还有放线菌门和变形菌门等其他少数菌门。

2 型糖尿病(T2DM)是一组以慢性血浆葡萄糖水平升高为特征的代谢性疾病,其发病主要与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷、肥胖、高热量饮食及生活方式有关。而近年来的研究发现肠道菌群与 T2DM 关系密切^[1],T2DM 患者可发生肠道菌群失调,影响宿主的能量代谢、炎症反应等;同时调节肠道菌群可以影响糖代谢,改善胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性。

1 肠道菌群与 T2DM

1.1 厚壁菌门(Firmicutes) 厚壁菌门是人体肠道内最为优势的一大类细菌,比例约占总菌群的 50%~60%。厚壁菌门有 3 纲(梭菌纲、柔膜菌纲和芽孢杆菌纲)10 目 33 科 163 个属。梭菌纲:到目前为止本纲中已知的最大属是梭菌属,如破伤风梭菌、产气荚膜梭菌。柔膜菌纲的成员通常被称为支原体,支原体一般为腐生或无害共生菌,少数为致病菌。芽孢杆菌纲:重要的属有芽孢杆菌属、葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌属、乳酸杆菌属、乳球菌属。

厚壁菌门与 T2DM 的关系较复杂。对于芽孢杆菌纲中的乳酸杆菌属,现有的研究发现鼠类肠道中常见的乳酸杆菌属种类有嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌等,Yadav 等^[2]在研究含有嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌的益生菌制剂对 T2DM 大鼠的治疗作用时发现,可以有效降低血糖、血浆胰岛素、血浆总胆

固醇、低密度脂蛋白等 T2DM 相关指标。另外一种重要类群是梭菌纲中的产丁酸菌,普拉氏梭杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)是厚壁菌门的重要代表菌之一,是健康人肠道中的主要丁酸生产者之一。丁酸盐以其抗炎潜力而闻名,关于 T2DM 患者肠道菌群的研究显示,肠道内的产丁酸菌数量减少^[3],导致肠道低度炎症,引起胰岛素抵抗。Karlsson 等^[4]指出肠道内产丁酸菌数量与 T2DM 患者糖化血红蛋白(HbA1c)值呈负相关,Xu 等^[5]研究显示,补充中药葛根芩连汤,普拉氏梭杆菌数量增加,空腹血糖水平和 HbA1c 水平降低。另外,最近的一项研究发现,血液中乙酸盐水平升高引起胰岛素抵抗,并增加胃中一种促进食欲的激素,普拉氏梭杆菌可以将乙酸盐转化为丁酸盐,减少肠道乙酸盐含量^[6]。

厚壁菌中不同成员有着不同的基因组及功能,对宿主有着不同的影响,其中部分菌株有利于血糖控制,如乳酸杆菌、普拉氏梭杆菌,但其整体对糖尿病患者的影响尚无统一结论。**1.2 拟杆菌门(Bacteroidetes)** 拟杆菌门有 3 个纲(拟杆菌纲,黄杆菌纲和鞘氨醇杆菌纲),12 个科和 50 个属。拟杆菌纲中的拟杆菌属是主要微生物种类,常见菌有脆弱拟杆菌、普通拟杆菌、多形拟杆菌、普雷沃菌等。黄杆菌纲主要存在于水生环境中,也会在食物中存在,多数黄杆菌纲细菌对人无害,但脑膜脓毒性金黄杆菌可引起新生儿脑膜炎。鞘氨醇杆菌纲不存在于人体。

拟杆菌门是人体肠道内第二大优势类群,约占总菌群的 10%~48%。大多数拟杆菌门定植于远端肠道,有研究表明拟杆菌门细菌比其他菌门有更强的多糖利用能力,他们具有更多的多糖水解相关酶(如糖苷酶和多糖裂解酶)^[7],主要通过发酵难消化的多糖产生短链脂肪酸为宿主供能。肠道菌群与 T2DM 的人类研究表明某些种类的拟杆菌门与糖尿病有相关性,但并没有统一的结论,Qin 等^[8]对 345 名中国人的研究指出,T2DM 患者体内多形拟杆菌及普雷沃菌比正常糖耐量人群丰富。Kovatcheva-Datchary 等^[9]表明普雷沃菌可以改善小

鼠糖耐量。

拟杆菌门细菌有很多种,并不是所有细菌都以相同的方式与宿主相互作用,但多数研究表明多形拟杆菌及普雷沃菌有利于血糖控制。

1.3 放线菌门(Actinobacteria) 放线菌门是一类革兰阳性的严格厌氧菌,有 1 纲(放线菌纲)6 目 40 科和 130 属。与糖尿病关系研究较多的双歧杆菌属隶属于放线菌门,放线菌纲,双歧杆菌目,是放线菌门中研究得最透彻一个属。双歧杆菌属在人体肠道内较为常见,分布于从口腔到小肠的整个消化道,为厌氧菌,是对人体健康起着重要作用的益生菌,约有 9 个菌种,30 个左右亚种。来源于人的双歧菌亚种主要有青春双歧杆菌、角双歧杆菌、两歧双歧杆菌、短双歧杆菌、链状双歧杆菌、齿双歧杆菌、高卢双歧杆菌、长双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、假小链双歧杆菌、星形双歧杆菌。

在糖尿病人群中,双歧杆菌的比例明显低于非糖尿病人群^[8]。动物研究表明口服双歧杆菌可能通过改善高脂肪饮食小鼠体内炎症状态来改善其胰岛素抵抗、降低血糖^[10]。另外,Zeng 等^[11]研究表明,大多数双歧杆菌菌株表现出不同水平的二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制活性(7%~27%),青春双歧杆菌 IF1-04 和两歧双歧杆菌 IF3-211 显示具有最大的 DPP-4 抑制活性(19%和 25%)。因此双歧杆菌还可以增强促胰岛素分泌肽(GIP)和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的内源性肠降血糖素活性从而起到抑制食欲、减轻体重、改善糖代谢的作用。

1.4 变形菌门(Proteobacteria) 变形菌门是多种多样的细菌类群,大多数变形菌门的细菌为兼性厌氧菌,难以适应肠道内严格厌氧的环境,在正常肠道比例常低于 1%。变形菌门与人体的关系:多数为致病菌,如军团菌、霍乱弧菌、铜绿假单胞菌、幽门螺旋杆菌(Hp),也有少量中间菌,如大肠杆菌。

大量文献表明,Hp 与糖尿病关系密切。Han 等^[12]研究 30 810 名中国中老年受试者,发现 Hp 感染与糖尿病之间的显著相关性,Horikawa 等^[13]研究表明 Hp 感染使糖尿病患者血糖不易控制,血糖波动明显。而 Vafaieanesh 等^[14]报道,Hp 感染与胰岛素抵抗呈正相关。Zhou 等^[15]明确指出,Hp 感染可以通过干扰人类和动物模型中的细胞因子信号传导抑制蛋白-3(SOCS-3)诱导肝脏胰岛素抵抗。Dogan 等^[16]观察了根除 Hp 治疗对胰岛素抵抗的影响,通过前瞻性研究,认为根除 Hp 治疗对胰岛素抵抗是有益的。另一项研究显示根除 Hp 可减少 T2DM 患者的微量白蛋白尿^[17]。

尽管众多研究表明 Hp 感染与糖尿病存在相关性,认为 Hp 感染提高糖尿病患病率,根除 Hp 可以更好地控制血糖,降低 HbA1c,延缓病程及减少并发症的出现,提高糖尿病患者的生活质量。但也有研究提出不同观点。Wada 等^[18]对 T2DM 患者的研究显示,根除 Hp 并不影响患者的血糖控制。Horikawa 等^[13]一项包含 13 个研究的荟萃分析显示,与 Hp 阳性糖尿病患者相比,Hp 阳性糖尿病患者 HbA1c 水平无明显升高,认为没有足够的证据表明 Hp 感染对糖尿病患者血糖控制的不利影响。Hp 感染在糖尿病发生发展中的影响及根除 Hp 与否则和糖尿病患者血糖控制的关系,还需要更深入的研究。

1.5 其他菌门 除前所述的 4 个菌门,肠道还有少量的其他

菌门,如梭杆菌门、疣微菌门、蓝藻菌门、螺旋体门、古细菌。古细菌包括极端嗜盐细菌、产甲烷细菌和极端嗜热细菌。古细菌发酵产物主要为短链脂肪酸(SCFA)(乙酸、丙酸和丁酸等)。产甲烷菌能利用二氧化碳作为电子受体,氢气或甲酸作为电子供体增加短链脂肪酸的生成和吸收,促进多糖的利用,并产生甲烷降低氢气的分压,有利于维持厌氧的环境,并因此增加了微生物的发酵效率,短链脂肪酸产量更高。嗜黏蛋白-艾克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, *A. muciniphila*)是一种从粪便中分离到的严格厌氧肠道菌,是疣微菌门的唯一成员,其唯一碳氮来源是黏液中的黏蛋白,可降解黏蛋白。T2DM 的肠道内疣微菌门比正常人少,补充疣微菌门后,胰岛素抵抗缓解^[19]。最近的几项研究表明,在小鼠中,直接补充嗜黏蛋白的 *A. muciniphila*^[20]或补充其膜外分离的特异性蛋白质,可以预防肥胖、改善胰岛素抵抗;一项研究也表明,*A. muciniphila* 与葡萄糖稳态有关^[21]。

2 抗糖尿病治疗对肠道微生物组成的影响

2.1 改变生活方式 改变生活方式可能是 T2DM 最有效的治疗方法,即多运动、减少高能量饮食的摄入。越来越多的证据表明,肠道微生物组成和多样性主要受饮食影响^[22]。膳食纤维和全谷物已被证明可以增加人类肠道微生物的多样性^[23]。流行病学研究表明,膳食纤维摄入与 T2DM 的发生呈负相关。膳食纤维摄入不足可能导致依赖于它们的人类肠道中的细菌种类减少,并导致其发酵终产物产生减少,如短链脂肪酸^[24]。Kovatcheva-Datchary 等^[9]观察到,大麦面包干预 3 d 餐后葡萄糖和胰岛素应答的改善与试验者的肠道微生物群中普雷沃菌属的富集有关。此外,高能量饮食可以在一天内改变肠道微生物群的组^[25]。高脂肪饮食促进厚壁菌门和变形杆菌门细菌生长,而高纤维饮食增加拟杆菌门(如普雷沃菌门),疣微菌门(如 *A. muciniphila*)和放线菌门(如双歧杆菌)的丰度,减少有害变形菌的数量(志贺菌属、埃希菌属)^[22]。

另外,运动可以改变肠道微生物的组成及生理^[26]。Evans 等^[27]研究表明,运动可使小鼠盲肠丁酸浓度增加,且厚壁菌与拟杆菌的比例随着跑步总距离的增加而成比例下降,并能使饮食诱导的肥胖小鼠恢复瘦小鼠的肠道微生物组成。

2.2 双胍类 在双胍类药物中,二甲双胍是 T2DM 患者降糖的一线药物。目前认为,二甲双胍可以调节肝脏中的葡萄糖摄取、糖异生、糖酵解和糖原合成,改善骨骼肌中胰岛素介导的葡萄糖摄取,增强胰岛中 GLP-1 受体的表达,增加 GLP-1 的血浆水平从而降低血糖。但研究表明静脉注射二甲双胍并不会改善血糖^[28],说明二甲双胍可能作用在肠道。对 199 名 T2DM 患者和 544 名无糖尿病对照者的 Meta 分析发现,二甲双胍对肠道微生物群的组成有显著影响^[29],二甲双胍可以使肠道中产生短链脂肪酸的细菌增多,如双歧杆菌、普雷沃氏菌。Shin 等^[30]研究表明,采用和不采用二甲双胍治疗的小鼠肠道厚壁菌门和拟杆菌门的组成和数量有显著差异,指出二甲双胍可能通过恢复特定属细菌的相对丰度起降糖作用。还有 Meta 分析指出二甲双胍处理过的个体的肠道菌群具有增加产生丁酸盐和丙酸盐的潜力,而未处理者肠道中富含降解

甘氨酸和色氨酸的微生物基因,但参与苏氨酸和精氨酸降解的基因减少。已有研究表明甘氨酸与胰岛素敏感性相关^[31],并且可改善 T2DM 中的胰岛素敏感性。有体外研究表明,二甲双胍可能是某些细菌的生长因子,能够促进青春双歧杆菌以及疣微菌门的 *A. muciniphila* 的生长^[32],而青春双歧杆菌已显示与 HbA1c 呈负相关。此外,二甲双胍可以使人粪便中大肠埃希菌增加,且二甲双胍的副作用可能与大肠埃希菌有关。

2.3 α -葡萄糖苷酶抑制剂(α -GIs) α -GIs 是通过延缓碳水化合物吸收来降低餐后血糖的抗糖尿病药物。 α -GIs 可能通过分配碳水化合物影响细菌的营养来源。早期研究指出,阿卡波糖可增加粪便中淀粉和丁酸的浓度,减少丙酸的量,这表明阿卡波糖可防止肠道中淀粉的加工和吸收,增强产丁酸菌发酵淀粉,同时抑制丙酸生产菌的淀粉利用^[33]。阿卡波糖同样可增加 T2DM 患者双歧杆菌以及产 SCFA 的细菌,如普雷沃氏菌^[34]。高脂饮食可增加厚壁菌与拟杆菌的比例,降低疣微菌门的丰度,研究表明,伏格列波糖能逆转饮食诱导肥胖小鼠的这种生态失调^[35]。在小鼠中,米格列醇逆转富含能量的饮食所产生的溶血性线虫科和科氏杆菌科的增加,这些肠道菌群能抑制肠道炎症反应。目前, α -GIs 对人类肠道微生物群多样性和组成的影响研究较少。

2.4 肠促胰岛素 肠促胰岛素是肠细胞分泌的小肽激素,它能以葡萄糖依赖性方式调节胰岛素分泌,增强胰岛素敏感性,抑制胰高血糖素分泌,促进胰腺 β 细胞增殖,促进恢复 β 细胞功能,限制食物摄入,抑制胃肠动力,降低餐后血糖波动,减少低血糖风险,维持血糖稳定,这些特性使它成为治疗 T2DM 的理想药物。目前,两种肽被认为是肠促胰岛素:GIP 和 GLP-1。食物经过肠道几分钟内,肠道 K 和 L 细胞即可分泌 GIP 和 GLP-1。这两种肠降血糖素主要是通过 DPP-4 酶进行灭活的,这些肽的内源半衰期非常短。为了增加肠促胰岛素的有益作用,已经有两类肠促胰岛素类药物:GLP-1 受体激动剂(GLP-1 RA)和 DPP-4 抑制剂。

2.4.1 GLP-1 RA GLP-1 RA 是与 GLP-1 同源的修饰肽,Wang 等^[36]观察到利拉鲁肽治疗的小鼠的肠道细菌组成发生改变,推测 GLP-1 水平影响肠道通过时间和胃排空速率,可能改变肠腔内环境(局部 pH 值和营养成分),从而影响微生物的组成;该研究表明,利拉鲁肽可使高脂饮食小鼠中厚壁菌增加,而拟杆菌、变形杆菌和放线菌门减少。肠道微生物菌群发酵产物也影响肠促胰岛素分泌,乙酸盐和丙酸盐能够通过 G 蛋白偶联的游离脂肪酸受体(FFAR)2 和 FFAR3 刺激小鼠结肠的 GLP-1 分泌^[37]。另外,利拉鲁肽可以使体重减轻,Wang 等^[36]研究表明,利拉鲁肽仅促进部分使体重减轻的细菌,如乳酸杆菌,而减少所有与肥胖有关的细菌类型。目前,只有少数研究显示 GLP-1 受体激动剂对肠道微生物的作用,其他如艾塞那肽等的相关研究比较少见。

2.4.2 DPP-4 抑制剂 目前,对 DPP-4 抑制剂的研究未达成共识,在 DPP-4 抑制剂中,西格列汀可以改变糖尿病大鼠的肠道微生物群结构,它可以使拟杆菌门和变形杆菌的相对丰度增加,并且使厚壁菌门降低,在属水平上,西格列汀可以影响产 SCFA 的细菌。Yan 等^[38]还表明西格列汀治疗后,益生菌

如乳酸杆菌和双歧杆菌从糖尿病大鼠粪便中排泄减少。然而,另外一种 DPP-4 抑制剂沙格列汀对微生物群分布似乎有相反的作用,沙格列汀治疗的糖尿病小鼠粪便中富含厚壁菌门,而拟杆菌门如拟杆菌属和普雷沃氏菌属均减少。关于其他 DPP-4 抑制剂如阿格列汀、维格列汀或利格列汀对肠道微生物群影响的研究尚不多见。

2.5 其他抗糖尿病药物 噻唑烷二酮类如罗格列酮和吡格列酮是过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 激动剂。它们可以降低脂肪组织、肝脏和骨骼肌中的胰岛素抵抗。噻唑烷二酮除可以降低血糖外,还具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗真菌等多重作用,可间接影响肠道细菌。Bai 等^[39]的一项研究指出,高脂饮食导致变形杆菌相对丰度的增加,而吡格列酮的使用减少了变形菌门的丰度,减少了炎症反应。目前,磺酰脲类、胰岛素、钠葡萄糖协同转运蛋白抑制剂对肠道微生物群影响的研究比较少见。

2.6 减肥手术 减肥手术导致体重快速减轻,许多 T2DM 患者在术后几天内血糖及胰岛素调节即达到正常水平。减肥手术导致许多重要的生理变化,包括肠道微生物组成的短期和长期变化。减肥手术后,变形杆菌增加,微生物群的变化导致血浆胆汁酸的升高和胆汁酸组成发生改变,这些都有利于术后患者血糖控制^[40]。然而,减肥手术的许多生理学变化的确切分子机制仍然需要进一步研究。

3 T2DM 未来的预防和治疗策略

3.1 个性化的营养和益生菌靶向输送 有研究显示,肠道微生物组成的个体间差异导致对饮食干预的个体化反应^[9],分析肠道微生物组成已作为一种新的工具来评估受试者是否能从饮食干预中受益^[41],这或可成为未来预防和治疗 T2DM 的一种新方法——饮食和肠道微生物治疗法。然而,还需要一系列前瞻性研究来证明何种组成的肠道微生物受益于何种饮食干预,此外,需要进行大规模长期的随机对照试验来证明多种菌株及单一菌株对血糖的影响并阐明其作用机制。

越来越多的证据表明 SCFAs 在食欲控制和能量平衡中发挥重要作用。最近有一种新型的靶向输送系统,即菊粉丙酸酯,它能在近端结肠释放克数量丙酸盐^[42],靶向递送丙酸盐能够急剧降低能量摄入并改善体重难以控制的超重患者的体重增加^[43]。此外,补充 24 周菊粉丙酸酯使结肠内丙酸盐增加,能够通过增加 GLP-1 和改善 β 细胞胰岛素分泌功能而显著改善糖代谢^[42]。因此未来可以利用靶向输送产生 SCFAs 的肠道微生物来预防和治疗 T2DM。

3.2 *A. muciniphila* 巴氏消毒及活菌的应用 目前,因为 *A. muciniphila* 对黏液培养基的特殊要求及对氧气的高度敏感性,其在人类的应用受到限制。但在最近的一项研究中,Plover 等^[44]在合成培养基上培养出这种细菌,并且培养基使用的黏液人类可以使用,此外,他们还生产出 *A. muciniphila* 的巴氏灭菌剂,并发现它具有提高肥胖和糖尿病小鼠模型糖代谢的能力,猜想可能是 *A. muciniphila* 的特定外膜蛋白 Amuc_1100 发挥作用;该研究经过 2 周的人体研究表明,在合成培养基上生长的 *A. muciniphila* 活细菌和巴氏灭菌对人类给药是安

全的。然而, *A. muciniphila* 制剂是否可以作为一种潜在的治疗糖尿病的方法仍有待证明。

3.3 粪便微生物移植(FMT) FMT 技术是将微生物群移植到无菌小鼠中, 在没有其他微生物及环境干扰情况下单独研究粪便微生物群的效应。目前, FMT 已经成功用于治疗严重艰难梭菌感染患者, FMT 与代谢性疾病的治疗也研究火热。在小鼠研究中, FMT 得到满意的结果^[45]。在一项 18 个人参与的人类研究中, FMT 导致部分瘦个体及伴有代谢综合征个体的外周胰岛素敏感性显著改善, 接受粪便移植个体中产丁酸菌增加^[46]。但这项研究参与者较少, 且不是所有人都有有利结果。因此, FMT 作为改善胰岛素敏感性及控制血糖的治疗方法还需要对 FMT 的生理机制及存在潜在风险进行更多的研究。

3.4 转基因微生物 将表达治疗因子的基因修饰细菌掺入微生物群中可能成为改变肠道微生物群的一种新方法。最近, 研究发现基因修饰产生 GLP-1 的重组乳酸乳球菌菌株可以刺激小鼠的胰岛素分泌、改善葡萄糖耐受性^[47], 乳酸乳球菌现已用于许多发酵食品中。

4 结 语

世界卫生组织预测, 到 2030 年, T2DM 将成为第七位主要死因, 所以迫切需要制定更有效的预防和治疗措施。目前研究表明, 饮食、降糖药物等均可通过改变肠道菌群来降血糖, 所以肠道菌群可能是治疗 T2DM 的一种有前景的方法。但人类基因、微生物基因、饮食等因素之间相互影响且关系复杂, 个性化营养、益生菌的靶向输送、粪便移植等均需要进一步的研究(特别是人类研究)来证明其临床应用的实用性和安全性。

参 考 文 献

[1] Cani PD, Geurts L, Matamoros S, et al. Glucose metabolism: focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond[J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40(4): 246–257.

[2] Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats[J]. *Nutrition*, 2007, 23(1): 62–68.

[3] Yassour M, Lim MY, Yun HS, et al. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes[J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 17.

[4] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99–103.

[5] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. *ISME J*, 2015, 9(3): 552–562.

[6] 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.

[7] El KA, Armougom F, Gordon JI, et al. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota[J]. *Nat*

Rev Microbiol, 2013, 11(7): 497–504.

[8] 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.

[9] Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of *Prevotella*[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(6): 971–982.

[10] LE TK, Hosaka T, LE TT, et al. Oral administration of *Bifidobacterium* spp. improves insulin resistance, induces adiponectin, and prevents inflammatory adipokine expressions[J]. *Biomed Res*, 2014, 35(5): 303–310.

[11] Zeng Z, Luo JY, Zuo FL, et al. *Bifidobacteria* possess inhibitory activity against dipeptidyl peptidase-IV[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2016, 62(3): 250–255.

[12] Han X, Li Y, Wang J, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes among a middle-and old-age Chinese population[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(1): 95–101.

[13] Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, et al. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes: a meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(1): 81–87.

[14] Vafaieanesh J, Parham M, Seyyedmajidi M, et al. *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population[J]. *Scientific World Journal*, 2014, 2014: 391250.

[15] Zhou X, Liu W, Gu M, et al. *Helicobacter pylori* infection causes hepatic insulin resistance by the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(10): 1027–1040.

[16] Dogan Z, Sarikaya M, Ergul B, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159(2): 242–245.

[17] Yanik S, Doğan Z, Sarikaya M, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces microalbuminuria in type-2 diabetic patients: a prospective study[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2014, 77(2): 235–239.

[18] Wada Y, Hamamoto Y, Kawasaki Y, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* does not affect glycemic control in Japanese subjects with type 2 diabetes[J]. *Jpn Clin Med*, 2013, 4: 41–43.

[19] Le CE, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 541–546.

[20] Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, et al. *Akkermansia muciniphila* inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16643.

[21] Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology[J]. *Gut*, 2016, 65(3): 426–436.

[22] Woting A, Blaut M. The intestinal microbiota in metabolic disease[J]. *Nutrients*, 2016, 8(4): 202.

[23] Tap J, Furet JP, Bensaada M, et al. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults[J]. *Environ Microbiol*, 2015, 17(12): 4954–4964.

- [24] Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates[J]. *Cell Metabolism*, 2014, 20(5): 779-786.
- [25] Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice[J]. *Sci Transl Med*, 2009, 1(6): 6ra14.
- [26] Monda V, Villano I, Messina A, et al. Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3831972.
- [27] Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92193.
- [28] Bonora E, Cigolini M, Bosello O, et al. Lack of effect of intravenous metformin on plasma concentrations of glucose, insulin, C-peptide, glucagon and growth hormone in non-diabetic subjects[J]. *Curr Med Res Opin*, 1984, 9(1): 47-51.
- [29] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2015, 528(7581): 262-266.
- [30] Shin NR, Lee JC, Lee HY, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice [J]. *Gut*, 2014, 63(5): 727-735.
- [31] Gall WE, Beebe K, Lawton KA, et al. alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10883.
- [32] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug[J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 850-858.
- [33] Weaver GA, Tangel CT, Krause JA, et al. Acarbose enhances human colonic butyrate production[J]. *J Nutr*, 1997, 127(5): 717-723.
- [34] Zhang X, Fang Z, Zhang C, et al. Effects of acarbose on the gut microbiota of prediabetic patients: a randomized, double-blind, controlled crossover trial[J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8(2): 293-307.
- [35] Do HJ, Lee YS, Ha MJ, et al. Beneficial effects of voglibose administration on body weight and lipid metabolism via gastrointestinal bile acid modification[J]. *Endocr J*, 2016, 63(8): 691-702.
- [36] Wang L, Li P, Tang Z, et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33251.
- [37] 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.
- [38] Yan X, Feng B, Li P, et al. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: an animal study[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2093171.
- [39] Bai J, Zhu Y, Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 717-726.
- [40] Kaska L, Sledzinski T, Chomiczewska A, et al. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(39): 8698-8719.
- [41] Korpela K, Flint HJ, Johnstone AM, et al. Gut microbiota signatures predict host and microbiota responses to dietary interventions in obese individuals[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e97072.
- [42] Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults [J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1744-1754.
- [43] Pingitore A, Chambers ES, Hill T, et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(2): 257-265.
- [44] Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice[J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 107-113.
- [45] Khoruts A, Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(9): 508-516.
- [46] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913-916.
- [47] Arora T, Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives[J]. *J Intern Med*, 2016, 280(4): 339-349.

收稿日期: 2018-01-22 修回日期: 2018-03-04 编辑: 石嘉莹