

· 论 著 ·

沙格列汀对新诊断2型糖尿病患者肠道菌群的影响

鲁伟, 鲁一兵

南京医科大学第二附属医院内分泌科, 江苏 南京 210011

摘要: **目的** 研究沙格列汀对新诊断2型糖尿病(T2DM)患者糖脂代谢, 胰岛 β 细胞功能及肠道菌群的影响。**方法** 选取南京医科大学第二附属医院2018年3月至2019年12月住院的23例新诊断T2DM患者, 同时选取体检中心11例健康人作为对照组。T2DM患者予胰岛素泵治疗后随机分为二甲双胍组($n=11$)和沙格列汀组($n=12$)。收集两组患者用药12周前后的血液和粪便标本, 观察血糖、血脂、胰岛 β 细胞功能的变化及通过16S rRNA高通量测序技术测定并分析肠道菌群。**结果** 二甲双胍组和沙格列汀组治疗12周后, 血糖、血脂、胰岛 β 细胞功能均较治疗前改善($P<0.05$)。两组患者治疗前菌群 α 多样性均下降, 治疗后上升($P<0.05$)。与治疗前相比, 沙格列汀组治疗后拟杆菌门、罗姆布茨菌属丰度增加($P<0.05$), 厚壁菌门丰度减少约1/3。与二甲双胍组治疗后相比, 沙格列汀组治疗后考拉杆菌属、粪球菌属、毛螺旋菌科 UCG-010 属、脱硫弧菌属丰度减少($P<0.05$)。Heatmap 分析示, 考拉杆菌属、普雷沃菌属、副类杆菌属丰度与 HOMA-IR 呈负相关($r=-0.727, -0.656, -0.636, P<0.05$), 瘤胃球菌属丰度与 FPG、普雷沃菌属丰度与 HbA1c 分别呈正相关($r=0.670, 0.621, P<0.05$), 阿克曼菌属丰度与 FPG、罗姆布茨菌属丰度与 2 hPG 分别呈负相关($r=-0.711, -0.615, P<0.05$)。**结论** 沙格列汀可以调节 T2DM 患者肠道菌群, 降低血糖血脂, 改善胰岛 β 细胞功能。

关键词: 2型糖尿病; 二甲双胍; 沙格列汀; 肠道菌群; 胰岛 β 细胞功能; α 多样性

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)07-0899-06

Impacts of saxagliptin on intestinal flora in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

LU Wei, LU Yi-bing

Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210011, China

Correspondent author: LU Yi-bing, E-mail: luyibing2004@126.com

Abstract: Objective To explore the effects of saxagliptin on glucolipid metabolism, islet β -cell function and intestinal flora in newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Twenty-three inpatients with newly diagnosed T2DM in the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from March 2018 to December 2019 were selected, and 11 healthy persons of physical examination were served as the control group at the same period. The T2DM patients were randomly divided into metformin group ($n=11$) and saxagliptin group ($n=12$) after being treated with insulin pump. Blood and fecal samples were collected before and after 12 weeks of treatment to observe the changes of blood glucose, blood lipid and islet β -cell function. Intestinal flora was analyzed and determined using 16S rRNA high-throughput sequencing technology. **Results** After 12 weeks of treatment, blood glucose levels, blood lipid and islet β -cell function were significantly improved compared with those before treatment ($P<0.05$). The α diversity of bacterial flora in both groups decreased before treatment and increased after treatment ($P<0.05$). In saxagliptin group, the abundances of *Bacteroidetes* and *Romboutsia* increased after treatment ($P<0.05$), and *Firmicutes* decreased by about one third. Compared with metformin group after treatment, the abundances of *Phascolarctobacterium*, *Coprococcus*, *Lachnospiraceae*_UCG-010 and *Desulfovibrio* decreased significantly in saxagliptin group ($P<0.05$). Heatmap analysis showed that the abundances of *Phascolarctobacterium*, *Prevotella* and *Parabacteroides* were negatively correlated with

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.07.003

基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目 (ZDB2020034)

通信作者: 鲁一兵, E-mail: luyibing2004@126.com

出版日期: 2022-07-20

HOMA-IR($r = -0.727, -0.656, -0.636, P < 0.05$); *Ruminococcus* abundance was positively correlated with FPG and *Prevotella* abundance was positively correlated with HbA1c($r = 0.670, 0.621, P < 0.05$), while *Akkermansia* abundance was negatively correlated with FPG and *Romboutsia* abundance was negatively correlated with 2 hPG($r = -0.711, -0.615, P < 0.05$). **Conclusion** Saxagliptin can regulate the intestinal flora, reduce the levels of blood glucose and blood lipids and improve the function of islet β -cell in T2DM patients.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Metformin; Saxagliptin; Intestinal flora; Islet β -cell function; α -diversity

Fund program: Key Scientific Research Project of Jiangsu Commission of Health(ZDB202003)

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种常见的慢性代谢性疾病,2020年统计我国18岁及以上人群糖尿病患病率为11.2%^[1]。越来越多的研究表明,肠道菌群及其代谢产物在葡萄糖代谢、胰岛素抵抗以及慢性炎症反应等T2DM的病理生理机制中发挥重要作用^[2-4]。肠道菌群所编码的基因数约为人体基因数的100倍,是影响机体健康的“人类第二基因组”^[5]。肠道菌群可能是通过:(1)慢性炎症机制,升高的脂多糖与脂多糖结合蛋白结合,识别Toll样受体4导致炎症因子的释放;(2)短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)代谢机制;(3)胆汁酸代谢机制,主要通过法尼醇X受体、G蛋白偶联胆汁酸受体5发挥作用;(4)营养代谢机制等参与T2DM的发生发展^[6]。近来研究发现二甲双胍、阿卡波糖、胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂、粪菌移植等^[7]可通过改变肠道菌群来改善T2DM患者代谢指标。临床广泛使用的降糖药二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-IV)抑制剂间接的增加GLP-1及少量肠抑胃肽(gastric inhibitory polypeptide, GIP)水平调控血糖,检索文献发现,关于DPP-IV抑制剂对T2DM患者肠道菌群的影响尚无确切的报道。本研究借助高通量测序手段,对收治的23例新诊断T2DM患者,以二甲双胍作为阳性对照,探讨沙格列汀对T2DM患者临床指标和肠道菌群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年3月至2019年12月在南京医科大学第二附属医院内分泌科住院的新诊断T2DM患者23例作为研究对象。纳入标准:(1)符合WHO(1999年)T2DM诊断标准;(2)初诊初治患者且糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 8\%$;(3)经医院医学伦理委员会批准同意([2017]KY第111号),患者自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重感染性疾病者;(2)合并严重肝肾功能异常者;(3)合并严重糖尿病急慢性并发症者;(4)合并急慢性消化系统疾病者;(5)最近3个月使用过抗生

素或益生菌的患者。所有患者住院后在控制饮食、加强运动的基础上使用胰岛素泵强化降糖治疗,7~10 d血糖达标后停泵,按随机数表法分为两组:二甲双胍组和沙格列汀组。最终纳入治疗前后资料均完整的患者共23例,其中二甲双胍组11例(男7例,女4例);沙格列汀组12例(男7例,女5例)。同时纳入11例同一医院体检中心无糖尿病的健康人(男7例,女4例)作为健康对照组。

1.2 方法 停泵后二甲双胍组使用二甲双胍(中美上海施贵宝制药,规格0.5 g \times 20片,批准文号为国药准字H20023370)0.5 g,3次/d;沙格列汀组使用沙格列汀(Bristol-Myers Squibb Company,规格5 mg \times 7片,批准文号为国药准字J20110029)5 mg,1次/d。所有患者均规律用药12周。

1.3 临床资料 收集两组患者性别、年龄、身高、体重等基本资料。留取两组患者用药12周前后空腹及餐后2 h血液标本,分别检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、空腹C肽(FC-P)、HbA1c、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、肝肾功能及餐后2 h血糖(2 hPG)、餐后2 h C肽(2 hC-P)。稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹血糖(mmol/L) \times 空腹胰岛素(mIU/L)/22.5。

1.4 肠道菌群测定

1.4.1 粪便收集 使用清洁无菌的口腔护理包收集T2DM患者治疗前后及健康对照组的新鲜粪便标本,收集后装入无菌的EP管,后立即放置在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

1.4.2 肠道菌群测序及生物信息学处理 使用E.Z.N.A.[®] RSoil DNA工具包(Omega Bio-Tek, USA)从患者粪便样品中提取细菌DNA,使用NanoDrop2000检测DNA纯度和浓度。之后对细菌的16S rRNA的V3-V4区使用引物对(正向引物338F,反向引物806R)进行PCR扩增和测序,样品测序基于Illumina Miseq PE300平台完成。测序数据优化后进行操作分类单位(operational taxonomic unit, OTU)聚类和分类学分析。使用UPARSE软件(版本7.0.1090)根据

97%的相似度对序列进行 OTU 聚类。利用 RDP 分类器(版本 2.2)对每条序列进行物种分类注释,比对 Silva 16S rRNA 数据库(v138),比对阈值为 70%。

1.5 统计学方法 使用 GraphPad Prism 8.4.3 和 R 3.3.1 软件进行统计处理。正态分布资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较用配对 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验。非正态分布资料,以中位数(下四分位数,上四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,差异性检验使用 Wilcoxon 秩和检验。 α 多样性分析软件平台: Mothur (版本 1.30.2)。偏最小二乘法判别分析(partial least squares discriminant analysis, PLS-DA): 使用 R 语言中 mixOmics 包中 plsda 分析和作图。相关性 Heatmap 分析: 使用 R 语言中 pheatmap 包分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 二甲双胍和沙格列汀对患者临床参数的改变

二甲双胍组患者年龄(51.00 ± 13.73)岁,沙格列汀组(51.80 ± 11.24)岁,两组间差异无统计学意义($t = 0.016, P = 0.987$)。两组患者治疗 12 周前后各临床参数组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后 FPG、2 hPG、HbA1c、TC、LDL-C、HOMA-IR 均较治疗前下降($P < 0.05$), 2 hC-P 较治疗前升高($P < 0.05$)。二甲双胍组治疗后, BMI 明显降低($P < 0.05$), 而沙格列汀组治疗后, BMI 有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。同时沙格列汀组治疗后, TG 明显降低, 2 hC-P/FC-P 升高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 二甲双胍组和沙格列汀组肠道菌群 α 多样性分析

α 多样性指数可以反映微生物群落的丰富度和

多样性,常用的有 Sobs、Ace、Chao、Shannon、Simpson 指数,其中 Simpson 指数与多样性负相关,其余指数与多样性正相关。糖尿病患者 Sobs 指数(192.94 ± 56.76 vs $252.09 \pm 41.98, P < 0.05$)、Ace 指数(233.09 ± 62.89 vs $300.07 \pm 46.36, P < 0.05$)、Chao 指数(233.08 ± 65.08 vs $313.78 \pm 58.86, P < 0.05$)均较健康对照组下降; Shannon 指数(2.81 ± 0.62 vs $3.12 \pm 0.47, P = 0.21$)、Simpson 指数(0.17 ± 0.12 vs $0.12 \pm 0.07, P = 0.24$)与健康对照组比较无差异。二甲双胍组治疗后 Sobs、Ace、Chao、Shannon 指数较治疗前上升($P < 0.05$), Simpson 指数较治疗前下降($P < 0.05$); 沙格列汀组治疗后 Sobs、Ace、Chao 指数较治疗前上升($P < 0.05$), 而 Shannon、Simpson 指数变化差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后二甲双胍组与沙格列汀组组间 Sobs、Ace、Chao、Shannon、Simpson 指数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 二甲双胍组、沙格列汀组、健康对照组门、属水平菌群相对丰度的比较

34 个粪便样本共产生了 1 013 个 OTU。与健康对照组相比, T2DM 患者厚壁菌门(68.29% vs 38.88%)、布劳特菌属、瘤胃球菌属、蓝绿藻菌属丰度明显增加($P < 0.05$); 拟杆菌门(18.02% vs 53.22%)、拟杆菌属、粪杆菌属、副类杆菌属(*Parabacteroides*) 丰度明显下降($P < 0.05$)。PLS-DA 分析健康对照组和 T2DM 患者肠道菌群整体分布有明显分离(图 1A)。二甲双胍组和沙格列汀组治疗前后组内比较, PLS-DA 分析均提示肠道菌群整体分布有明显分离(图 1B、1C)。二甲双胍组治疗后拟杆菌门(32.50% vs 10.67%)、不动杆菌属(*Agathobacter*)、副类杆菌属明显增加($P < 0.05$); 厚壁菌门

表 1 二甲双胍组和沙格列汀组治疗前后临床参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of clinical parameters between metformin group and saxagliptin group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

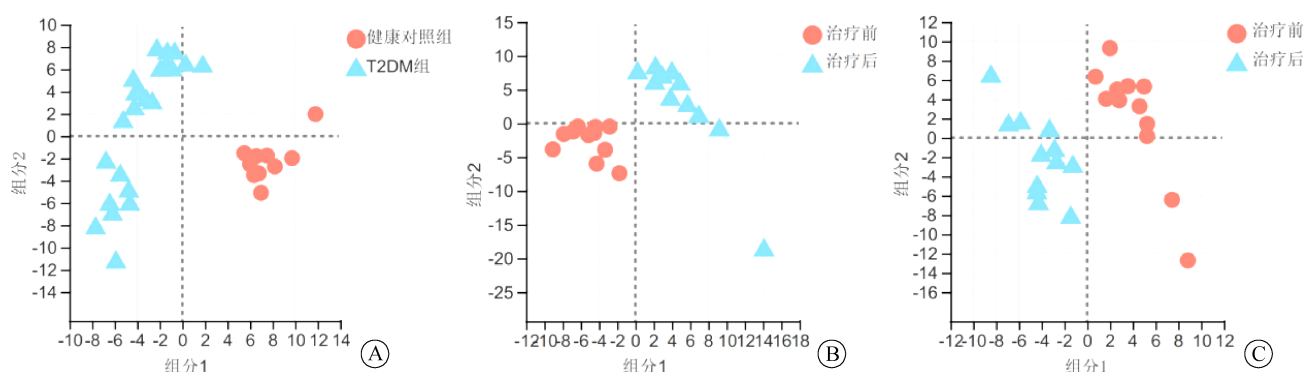
观察指标	治疗前				治疗后			
	二甲双胍组 (n=11)	沙格列汀组 (n=12)	t 值	P 值	二甲双胍组 (n=11)	沙格列汀组 (n=12)	t 值	P 值
BMI	26.28±3.20	24.26±3.75	1.387	0.180	25.70±3.19 ^a	23.41±3.18	1.722	0.100
FPG (mmol/L)	12.31±3.58	11.95±1.67	0.313	0.758	6.51±0.86 ^a	6.66±1.30 ^a	0.326	0.748
2 hPG (mmol/L)	19.54±5.77	19.60±4.26	0.075	0.941	10.39±2.43 ^a	9.20±3.16 ^a	1.004	0.327
HbA1c (%)	10.00±1.19	10.50±0.97	1.106	0.281	6.16±0.53 ^a	6.47±0.90 ^a	0.974	0.341
TC (mmol/L)	4.33±0.76	4.43±0.94	0.289	0.775	3.45±0.60 ^a	3.66±0.83 ^a	0.691	0.497
TG (mmol/L)	1.63±0.77	1.81±0.57	0.619	0.543	1.32±0.50	1.14±0.40 ^a	0.968	0.344
HDL-C (mmol/L)	1.16±0.41	1.12±0.27	0.284	0.779	1.27±0.25	1.21±0.20	0.672	0.509
LDL-C (mmol/L)	2.70±0.55	3.17±0.83	1.564	0.133	2.07±0.58 ^a	2.31±0.77 ^a	0.844	0.408
FC-P (ng/ml)	2.72±1.44	1.90±0.43	1.890	0.073	3.12±1.18	2.52±1.02	1.294	0.210
2 hC-P (ng/ml)	6.14±2.31	4.38±2.16	1.883	0.074	10.18±4.20 ^a	7.02±3.48 ^a	1.974	0.062
2 hC-P/FC-P	2.53±1.09	2.27±0.79	0.662	0.515	3.41±1.26	2.78±0.49 ^a	1.601	0.124
HOMA-IR	6.43±3.92	6.45±3.61	0.011	0.992	3.49±1.65 ^a	3.36±2.15 ^a	0.157	0.877

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 二甲双胍组和沙格列汀组多样性指数组间比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab. 2 Comparison of diversity index between metformin group and saxagliptin group ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Sobs	Ace	Chao	Shannon	Simpson
二甲双胍组 (n=11)	治疗前	189.11±44.47	233.23±42.86	230.94±47.10	2.60±0.74	0.21±0.16
	治疗后	254.44±53.37	300.14±56.84	301.63±62.55	3.37±0.45	0.09±0.04
沙格列汀组 (n=12)	治疗前	195.67±67.58	227.20±79.84	223.12±78.95	3.03±0.40	0.12±0.04
	治疗后	260.56±48.24	304.55±47.88	307.79±47.67	3.45±0.62	0.10±0.08
t_1 值		2.821	2.819	2.708	2.671	2.329
P_1 值		0.012	0.012	0.016	0.017	0.033
t_2 值		2.345	2.493	2.754	1.705	0.751
P_2 值		0.032	0.024	0.014	0.108	0.464
t_3 值		0.289	0.202	0.267	0.351	0.373
P_3 值		0.774	0.840	0.791	0.727	0.717

注: t_1/P_1 为二甲双胍组治疗前后比较; t_2/P_2 为沙格列汀组治疗前后比较; t_3/P_3 为两组治疗后比较。



注:A 为健康对照组和 T2DM 组 PLS-DA;B 为二甲双胍组治疗前后 PLS-DA;C 为沙格列汀组治疗前后 PLS-DA。

图 1 三组菌群相对丰度比较的 PLS-DA 分析
Fig. 1 PLS-DA analysis of the relative abundances of flora of the three groups

表 3 二甲双胍组和沙格列汀组治疗前后菌属丰度比较 [% , $M(Q_L, Q_U)$]
Tab. 3 Comparison of bacteria abundances between metformin group and saxagliptin group before and after treatment [% , $M(Q_L, Q_U)$]

菌群	治疗前				治疗后			
	二甲双胍组 (n=11)	沙格列汀组 (n=12)	Z 值	P 值	二甲双胍组 (n=11)	沙格列汀组 (n=12)	Z 值	P 值
考拉杆菌属	1.96(0.30,8.87)	3.11(0.45,5.18)	0.960	0.962	7.08(4.55,9.11)	1.96(0.97,3.05)	2.791	0.006
不动杆菌属	1.67(0.96,2.43)	5.05(1.15,15.92)	0.962	0.361	4.17(2.94,4.59) ^a	2.69(0.93,8.53)	0.289	0.810
粪球菌属	0.34(0.20,0.78)	0.00(0.00,0.48)	1.364	0.188	0.88(0.47,1.35)	0.02(0.00,0.41)	2.122	0.038
毛螺旋菌科 UCG-010 属	0.15(0.06,0.82)	0.00(0.00,0.48)	1.259	0.226	0.39(0.09,0.88)	0.02(0.00,0.41)	2.470	0.015
副类杆菌属	0.15(0.09,0.35)	0.67(0.52,1.28)	1.732	0.092	0.75(0.57,1.20) ^a	0.40(0.10,0.53)	1.829	0.075
脱硫弧菌属	0.00(0.00,0.02)	0.00(0.00,0.00)	0.129	0.949	0.03(0.00,0.27)	0.00(0.00,0.00)	2.027	0.049
罗姆布茨菌	0.08(0.01,0.36)	0.00(0.00,0.00)	2.220	0.299	0.01(0.00,0.04)	0.02(0.00,0.07) ^a	0.971	0.356

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

(50.62% vs 74.83%) 明显减少 ($P<0.05$)。沙格列汀组治疗后拟杆菌门 (45.66% vs 27.88%)、罗姆布茨菌 (*Romboutsia*) 明显增加 ($P<0.05$)，厚壁菌门 (43.75% vs 59.76%, $P=0.08$) 减少约 1/3。治疗后组间比较,沙格列汀组治疗后考拉杆菌属 (*Phascolarctobacterium*)、粪球菌属 (*Coprococcus*)、毛螺旋菌科 UCG-010 属 (*Lachnospiraceae_UCG-010*)、脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio*) 较二甲双胍组治疗后明显减少 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 肠道菌群与 T2DM 患者临床参数的相关性分析
用 Spearman 相关系数进行 Heatmap 分析,考拉杆菌属、普雷沃菌属 (*Prevotella*)、副类杆菌属丰度与 HOMA-IR 呈负相关 ($r=-0.727, -0.656, -0.636, P<0.05$);瘤胃球菌属丰度与 FPG 呈正相关 ($r=0.670, P<0.05$);阿克曼菌 (*Akkermansia*) 丰度与 FPG 呈负相关 ($r=-0.711, P<0.05$);罗姆布茨菌属丰度与 2hPG 呈负相关 ($r=-0.615, P<0.05$);普雷沃菌属丰度与 HbA1c 呈正相关 ($r=0.621, P<0.05$)。

3 讨论

DPP-IV 抑制剂通常可降低约 80% 的 DPP-IV 活性,使循环中 GLP-1 水平增加 2 倍。DPP-IV 在全身多种组织细胞中都有表达,包括肺、肠、肝、肾等组织上皮细胞,也包括一些免疫细胞,这决定了 DPP-IV 抑制剂作用的多样性。

在本研究中,二甲双胍组和沙格列汀组治疗 12 周后,都能带来 FPG、2 hPG、HbA1c、TC、LDL-C、HOMA-IR 的改善,提示二甲双胍和沙格列汀均可有效改善 T2DM 患者的糖脂代谢紊乱及胰岛 β 细胞功能,减轻胰岛素抵抗。Li 等^[8]的研究亦证实沙格列汀治疗不仅能有效控制血糖,还能减轻胰岛素抵抗和肝脏炎症损伤。并且沙格列汀还可以通过上调 nesfatin-1(一种调节摄食行为和能量代谢的多肽)的分泌,来改善 T2DM 患者的胰岛素抵抗和代谢特征^[9]。但本研究与 HOMA-IR 呈负相关的菌属并未在沙格列汀组治疗后显著上升,HOMA-IR 与肠道菌群的相关性尚需进一步研究。

本研究选择二甲双胍作为阳性对照,是因为二甲双胍为 T2DM 患者的一线基础用药,临床使用已有 60 余年历史^[10]。已有大量研究证实其对肠道菌群的影响,例如可增加高脂饮食小鼠中阿克曼菌、拟杆菌属、副类杆菌属的丰度^[11];同样也能增加 T2DM 患者阿克曼菌及产 SCFAs 细菌的丰度^[12]。在本研究中二甲双胍组治疗后不动杆菌属、副类杆菌属明显升高。不动杆菌属隶属于毛螺菌科,可增加肠道中 SCFAs 含量。SCFAs 是肠道菌群发酵膳食纤维产生的代谢产物,包括乙酸、丙酸和丁酸,其中丙酸和丁酸在能量平衡和葡萄糖稳态方面有重要意义。丙酸产量与拟杆菌门丰度呈正相关,丙酸经结肠吸收后可作为糖异生的底物,并能抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶活性而降低胆固醇的合成。SCFAs 除作为生理代谢底物外,还可作为胞外信号分子作用于特异性 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPR)41 和 GPR43,激活腺苷酸活化蛋白激酶信号传导通路,促进肠道 L 细胞分泌激素如酪酪肽(peptide YY, PYY)和 GLP-1、GIP^[13]。

Liao 等^[14]的一项研究表明 DPP-IV 抑制剂西格列汀可诱导糖尿病小鼠肠道菌群中拟杆菌门丰度的增加,同时增加肠道中 SCFAs 和其他有机酸,特别是琥珀酸(增加了近 6 倍),而琥珀酸已被证实可改善糖耐量和胰岛素敏感性。在另一项关于肥胖糖尿病大鼠肠道菌群的研究中,西格列汀可降低变形菌门丰

度,提高乳酸杆菌属丰度^[15]。Zhang 等^[16]的研究亦证明 DPP-IV 抑制剂维格列汀可增加糖尿病大鼠拟杆菌门丰度,降低厚壁菌门丰度,增加毛螺菌属丰度,该菌丰度与 FPG 呈显著负相关。然而目前关于 DPP-IV 抑制剂对肠道菌群的影响大多为动物实验,有关 DPP-IV 抑制剂对 T2DM 患者肠道菌群影响报道甚少。本研究及既往研究都证实 T2DM 患者肠道微生物,甚至口腔微生物都是富含厚壁菌门,而拟杆菌门数量较少,导致厚壁菌门与拟杆菌门的比值较高^[17-18]。沙格列汀治疗后升高拟杆菌门的丰度,降低厚壁菌门的丰度,提高菌群 α 多样性,从而改善 T2DM 患者肠道菌群的紊乱。同时沙格列汀治疗 3 个月后患者肠道中罗姆布茨菌属丰度明显增加。罗姆布茨菌隶属于厚壁菌门,可产生 SCFAs(尤其是丁酸),是从人类肠道中分离出的一个较新的菌属,在健康肠道黏膜中丰度更高,在维持宿主的健康状况中发挥关键作用^[19]。本研究中 Heatmap 分析亦证实罗姆布茨菌属丰度与 2 hPG 呈负相关。有研究已证实,考拉杆菌属丰度与减重难易程度正相关^[20];粪球菌属、毛螺旋菌科 UCG-010 属与糖代谢有关;脱硫弧菌属对肠上皮有害,易诱发肠炎^[21]。相比沙格列汀,临床使用二甲双胍常会出现胃肠道反应,以及二甲双胍的减重作用是否与这些肠道菌群的丰度有关,需要更进一步的研究。另外,研究证实肠道菌群自身可以编码 DPP-IV 样活性物质,而这种 DPP-IV 样活性物质是否会损害葡萄糖稳态对健康产生影响,仍有待探索^[22]。本研究中,单用二甲双胍或沙格列汀均可显著增加肠道微生物群落的 α 多样性,改变治疗前后微生物群落分布,但两者对于具体菌群丰度的影响不尽相同,两组患者治疗前后糖代谢比较差异无统计学意义,提示药物对肠道菌群的影响独立于降糖作用之外。

综上所述,二甲双胍和沙格列汀都能带来血糖血脂及胰岛 β 细胞功能的改善,二者均能影响 T2DM 患者肠道菌群,但对于具体菌群的影响不尽相同,其中产 SCFAs 细菌丰度的变化似乎起重要作用。近几年降糖药与肠道菌群的相互作用成为研究的热点,但仍面临许多待解决的问题,期待后期有更多更好的相关研究。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4): 315-409.

- Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China(2020 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] 顾子良,王洪东,朱大龙,等.2型糖尿病治疗方法对肠道菌群的影响[J].国际内分泌代谢杂志,2018,38(4):254-256,270.
Gu ZL, Wang HD, Zhu DL, et al. Effects of treatment of type 2 diabetes on gut microbiota[J]. Int J Endocrinol Metab, 2018, 38(4): 254-256, 270.
- [3] 李荣琴,宋志英.肠道菌群失调与妊娠期糖尿病关系的研究进展[J].中国临床研究,2020,33(9):1285-1288,1291.
Li RQ, Song ZY. Research progress on the relationship between intestinal flora imbalance and gestational diabetes mellitus[J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(9): 1285-1288, 1291.
- [4] 姚碧晴,陈铖.肠道菌群失调与糖尿病肾病的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(1):102-105.
Yao BQ, Chen C. Relationship of gut microbiota imbalance with diabetic nephropathy [J]. J Clin Pract Diagn, 2020, 34(1): 102-105.
- [5] Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome[J]. Nat Med, 2018, 24(4): 392-400.
- [6] 王强梅,甄东户,苏姗,等.肠道菌群与2型糖尿病[J].中国糖尿病杂志,2020,28(2):158-160.
Wang QM, Zhen DH, Su S, et al. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Diabetes, 2020, 28(2): 158-160.
- [7] Ebrahimzadeh Leylabadlo H, Sanaie S, Sadeghpour Heravi F, et al. From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2-diabetes[J]. Infect Genet Evol, 2020, 81: 104268.
- [8] Li JJ, Zhang P, Fan B, et al. The efficacy of saxagliptin in T2DM patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary data[J]. Rev Assoc Med Bras(1992), 2019, 65(1): 33-37.
- [9] Chen KL, Zhuo TJ, Wang J, et al. Saxagliptin upregulates nesfatin-1 secretion and ameliorates insulin resistance and metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2018, 16(7): 336-341.
- [10] Bailey CJ. Metformin: historical overview[J]. Diabetologia, 2017, 60(9): 1566-1576.
- [11] Lee H, Lee Y, Kim J, et al. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice[J]. Gut Microbes, 2018, 9(2): 155-165.
- [12] de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 54-62.
- [13] Olivares M, Neyrinck AM, Pötgens SA, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice[J]. Diabetologia, 2018, 61(8): 1838-1848.
- [14] Liao XY, Song LY, Zeng BH, et al. Alteration of gut microbiota induced by DPP-4i treatment improves glucose homeostasis[J]. EBioMedicine, 2019, 44: 665-674.
- [15] Zhang MC, Feng RL, Yang M, et al. Effects of metformin, acarbose, and sitagliptin monotherapy on gut microbiota in Zucker diabetic fatty rats [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2019, 7(1): e000717.
- [16] Zhang Q, Xiao XH, Li M, et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0184735.
- [17] Navab-Moghadam F, Sedighi M, Khamseh ME, et al. The association of type II diabetes with gut microbiota composition[J]. Microb Pathog, 2017, 110: 630-636.
- [18] Chen B, Wang Z, Wang JW, et al. The oral microbiome profile and biomarker in Chinese type 2 diabetes mellitus patients[J]. Endocrine, 2020, 68(3): 564-572.
- [19] Mangifesta M, Mancabelli L, Milani C, et al. Mucosal microbiota of intestinal polyps reveals putative biomarkers of colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13974.
- [20] Muñoz Pedrego DA, Jensen MD, van Dyke CT, et al. Gut microbial carbohydrate metabolism hinders weight loss in overweight adults undergoing lifestyle intervention with a volumetric diet[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(8): 1104-1110.
- [21] Kushkevych I, Leš Čanová O, Dordević D, et al. The sulfate-reducing microbial communities and Meta-analysis of their occurrence during diseases of small - large intestine axis[J]. J Clin Med, 2019, 8(10): 1656.
- [22] Olivares M, Schüppel V, Hassan AM, et al. The potential role of the dipeptidyl peptidase-4-like activity from the gut microbiota on the host health[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 1900.

收稿日期:2022-01-25 修回日期:2022-03-18 编辑:叶小舟