

## 上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction

**张翼飞** 博士

主任医师、博士生导师

ORCID ID: 0000-0003-0272-0602

**ZHANG Yi-fei**

M.D

Chief Physician, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0003-0272-0602

**张翼飞** (1976—), 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科主任医师。2007 年获上海交通大学医学院博士学位。现任中国医师协会循证医学专业委员会青年委员会委员、上海市医学会糖尿病专科分会青年委员会副主任委员等。

• 长期从事肥胖、2 型糖尿病及代谢综合征的临床及基础研究。建立基于胰岛素敏感性及胰岛分泌功能评价技术的 2 型糖尿病双重缺陷临床评估体系；与团队成员一起建立“双 30”极度肥胖患者 GOCY (Genetics of Obesity in Chinese Youngs) 研究队列，并在此基础上深入开展环境和遗传因素对肥胖症的共同影响及潜在机制研究；将临床评估体系与元基因组及代谢组学技术相结合，建立以小檗碱为代表的天然药物干预糖脂代谢性疾病研究新模式。先后发表 SCI-E /EI 收录论著 60 余篇，其中作为第一作者或通信作者的论著 24 篇，发表于 *Nat Rev Endocrinol*、*Diabetes Care*、*J Clin Endocrinol Metab* 等高影响力专业期刊。作为主要研究者之一，先后荣获上海市科技进步奖一等奖、上海市医学科技奖一等奖、中华医学科技奖三等奖及明治生命科学杰出奖等多项科研奖项。

**ZHANG Yi-fei** born in 1976, chief physician of Department of Endocrinology and Metabolism, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. She gained her M.D from Shanghai Jiao Tong University School of Medicine in 2007. Currently, She is the member of Young Committee of Chinese Medical Doctor Association of Evidence-based Medicine, and the vice chairman of Young Committee of Shanghai Medical Association of Endocrinology.

• Dr. ZHANG focuses her research work in clinical phenotype, intervention and genomic mechanisms of type 2 diabetes, obesity, metabolic syndrome, as well as its related diseases. She utilized and ameliorated the clinical techniques of the assessment of insulin resistance and  $\beta$ -cell function including the clamp techniques and the Bergman's minimal model method in her research work, and established the severe obesity GOCY (Genetics of Obesity in Chinese Youngs) cohort together with her colleagues. She has also done some researches on traditional Chinese medicine, especially berberine (BBR), in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes and its potential multifaceted mechanisms. She has published over 60 peer-reviewed SCI-E/EI indexed papers, in the 24 papers as the first author and/or corresponding author, which were published in famous professional journals including *Nat Rev Endocrinol*, *Diabetes Care*, *J Clin Endocrinol Metab*, etc. As one of the team members, she has also earned the scholar awards of the first prize of "Shanghai Science and Technology Advancement Award", the first prize of "Shanghai Medical Science and Technology Progress Award" and the third prize of "National Medical Science and Technology Progress Award", as well as the "Meiji Life Sciences Award", etc.



## 综述

## 益生菌改善 2 型糖尿病的相关机制

李雪琳, 顾燕云, 张翼飞

上海交通大学 医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科, 上海 200025

**[摘要]** 肠道内存在着数以万计的微生物群, 这些微生物的平衡对维持宿主稳定的肠道内环境和正常的机体代谢至关重要。一旦肠道菌群结构失调, 各种代谢类疾病便随之而来。近年来, 肠道菌群与代谢性疾病特别是 2 型糖尿病的相关性研究, 已成为国际科学研究的热点。益生菌作为一类调节宿主肠道微生态平衡的活性微生物, 可通过改变肠道菌群及其代谢产物进而改善机体能量代谢、减轻低水平慢性炎症和氧化应激反应。益生菌的应用已逐渐成为预防和控制 2 型糖尿病的常用方法。该文概述了益生菌的摄入对宿主肠道菌群的影响和改善 2 型糖尿病的相关机制的研究进展, 以期益生菌的临床应用提供理论参考。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 益生菌; 肠道菌群; 短链脂肪酸; 胆汁酸

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.09.021 **[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A

## Mechanisms of probiotics to improve type 2 diabetes mellitus

LI Xue-lin, GU Yan-yun, ZHANG Yi-fei

Department of Endocrinology and Metabolism, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** There are tens of thousands of microbiota in the intestine, and the balance of these microbiota is essential to maintain intestinal stability and body metabolism. Once the intestinal flora structure is disordered, a variety of metabolic diseases will follow. In recent years, the international scientific researches focus on the relationship between intestinal flora and metabolic diseases, especially type 2 diabetes mellitus (T2DM). And the probiotics, as a kind of active microorganism that regulate the micro-ecological balance of the host's gut, can change the intestinal flora and their metabolites, and thus improve the host energy metabolism and reduce low level chronic inflammation and oxidative stress. Therefore, its intake has gradually become an usual method of preventing and controlling T2DM. This review provides an overview of the effects of probiotics on host intestinal flora and the mechanisms of improving T2DM, as well as a theoretical reference for the clinical application of probiotics.

**[Key words]** type 2 diabetes mellitus; probiotics; intestinal flora; short chain fatty acids; bile acids

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种由遗传和环境因素共同作用引起的以糖代谢紊乱为主要特征的慢性代谢性疾病, 与胰岛素分泌不足和作用障碍相关。而肥胖和胰岛素抵抗是 T2DM 发展的危险因素。近年来大量的研究数据表明肠道菌群与肥胖、T2DM 等代谢性疾病的发生发展密切相关, 因此进一步研究肠道菌群与 T2DM 之间的关系, 可望找到糖尿病治疗的新靶点。

益生菌是一类对宿主有益的活性微生物的总称, 应用足够数量就能改善宿主的微生态平衡, 发挥有益作用<sup>[1]</sup>。它广泛存在于我们日常食用的发酵食品中, 如酸奶、乳酸饮料等, 也可以被制成胶囊、药片或粉末的形式。益生菌制品可能包含 1 种或多种益生菌, 对人体的作用因其种类的不同而有所差异。乳酸菌是最常用的益生菌, 主要包括乳杆菌和双歧杆菌, 少数为其他乳酸菌或革兰阳性球

菌如乳球菌。目前大量研究表明口服益生菌能够预防、缓解或治疗多种消化道疾病以及与消化道相关的疾病, 如抗生素相关性腹泻、旅行性腹泻、肠易激综合征、炎症性肠病、结肠癌; 也与一些非消化道疾病相关, 如过敏、代谢综合征、肥胖、非酒精性脂肪肝、肝硬化、泌尿生殖道感染、呼吸道感染、关节炎<sup>[2-5]</sup>。

近年来, 对宏基因组的分析研究发现, T2DM 与肠道菌群失调有关; 在 T2DM 的发展过程中, 肠道菌群结构和功能发生着变化<sup>[6-8]</sup>。而益生菌制品作为活的微生物食品补充剂, 具有调节肠道菌群的作用。而且近年来关于益生菌用于预防和治疗代谢性疾病的研究报道越来越多。动物实验的研究数据<sup>[9-10]</sup>表明, 益生菌的摄入能显著改善大鼠 T2DM 或高糖饮食引起的高血糖和胰岛素抵抗。尽管益生菌的人体实验结果不一, 但其 meta 分析结果<sup>[11]</sup>显示, 益

**[基金项目]** 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20161411) (Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20161411)。

**[作者简介]** 李雪琳 (1991—), 女, 硕士生; 电子信箱: 18701839287@163.com。

**[通信作者]** 张翼飞, 电子信箱: feifei-a@163.com。

生菌的摄入有适度改善宿主血糖的作用。因此，外源性摄入益生菌制品有望成为预防和治疗 T2DM 的新方法。本文主要论述益生菌影响肠道菌群并改善 T2DM 相关机制的研究进展。

## 1 益生菌与肠道菌群

肠道微生物群的平衡对保持身体健康至关重要。外源性补充益生菌产品有助于恢复和平衡肠道菌群，也可能通过肠道菌群结构的变化影响某些肠道菌群的代谢，进而调节肠道中短链脂肪酸（short chain fatty acids, SCFAs）和胆汁酸（bile acids, BAs）的水平。因此，益生菌对肠道

菌群的影响可以分为对肠道菌群结构的直接影响和对其代谢产物的间接影响。

### 1.1 益生菌的摄入对肠道菌群结构的影响

人体肠道内栖居着数以万亿计的微生物。这些肠道微生物中有一部分对宿主健康是有益的，这些益生菌在机体代谢、免疫功能的调节和肠道菌群的平衡稳态方面起着重要作用<sup>[12]</sup>。益生菌的摄入使优势共生菌群竞争性占据胃肠道空间，促进有益菌的繁殖和抑制有害菌的生长；在改变宿主肠道菌群结构的同时，也使其自身的益生特性得到发挥。近年来关于益生菌的摄入对肠道微生物结构影响的部分研究结果详见表 1。

表 1 益生菌对肠道菌群结构的影响  
Tab 1 Effect of probiotics on the intestinal microbial composition

益生菌菌株	实验对象	每日摄入量 /CFU	对肠道菌群结构的影响	参考文献
鼠李糖乳杆菌 GG	健康老年人（65 ~ 80 岁）	$1.55 \times 10^{10}$	双歧杆菌、罗氏菌、真菌数量增加	13
屎肠球菌 EF1	新生仔猪	$1.2 \times 10^9$	厚壁菌门的相对丰度显著增加，而变形菌门、拟杆菌门的相对丰度减少	14
干酪乳杆菌 W8	健康成年人	$10^{10}$	干酪乳杆菌数量增多	15
VSL # 3	肠易激综合征患者（31 ~ 60 岁）	$1.8 \times 10^{12}$	拟杆菌数量减少	16
短双歧杆菌 M-16V+ 长双歧杆菌 BB536	分娩前 4 周的母亲和出生后 1 ~ 6 个月的婴儿	每种菌 $5 \times 10^9$	母亲：变形菌门菌群数量减少。婴儿：拟杆菌属菌群数量减少	17
副干酪乳杆菌	健康受试者（24 ~ 68 岁）	$10^{10}$	普氏菌属、乳杆菌属、粪杆菌属、丙酸杆菌属和双歧杆菌属菌群数量增加，梭菌属、棒状杆菌属、沙雷菌属、肠球菌属、志贺菌属和希瓦菌属菌群数量减少	18

### 1.2 益生菌的摄入对 SCFAs 代谢水平的影响

SCFAs 是结肠细菌发酵的主要产物，通常包括乙酸、丙酸和丁酸。SCFAs 作为机体的重要能源物质和结肠黏膜的重要营养素，能够促进肠上皮细胞的生长和分化，刺激胃肠蠕动和胃肠激素的生成，降低肠道 pH 值，促进钙、铁等微量营养素的吸收。肠道内 SCFAs 的水平可以间接反映肠道微生物群落的变化，因此肠道内 SCFAs 是研究益生菌对肠道微生物结构和代谢影响的重要指标。不少研究发现益生菌的摄入能够增加肠道中 SCFAs 的水平。Kim 等研究人员<sup>[19]</sup>用 3 种益生菌（两歧双歧杆菌 W23、动物双歧杆菌乳酸菌 W52、乳酸乳球菌 W58）混合喂养 3 个月大的婴儿，一段时间后对其粪便中的 SCFAs 进行检测，结果显示粪便中乳酸盐和 SCFAs 增多，而乳糖和琥珀酸盐的水平降低；其可能是由于肠道内产 SCFAs 细菌增多所致<sup>[20]</sup>。

### 1.3 益生菌的摄入对 BAs 代谢水平的影响

BAs 是胆固醇的代谢产物，在肝脏中合成，在脂

肪的代谢中起着重要作用。BAs 可以分为初级 BAs 和次级 BAs。粪便中存在的主要是次级 BAs，即脱氧胆酸（deoxycholic acid, DCA）和石胆酸（lithocholic acid, LCA）。研究<sup>[21]</sup>表明次级 BAs 具有致癌作用。肠道菌群对于初级 BAs 转化为次级 BAs 至关重要。益生菌的摄入可以影响 BAs 代谢。研究<sup>[21]</sup>显示，补充乳杆菌和双歧杆菌可降低初级 BAs 转化为次级 BAs，降低粪便中次级 BAs 的含量；其机制可能是益生菌抑制了肠道中梭菌属菌落的生长，进而抑制其将初级 BAs 转化为次级 BAs。另外，一项临床研究<sup>[22]</sup>也发现具有胆汁酸盐水解酶（BSH）活性的益生菌可以影响 BAs 代谢，使机体血浆 BAs 水平升高。

## 2 益生菌改善 T2DM 的相关机制

肠道菌群组成及其代谢产物（SCFAs、BAs）的改变影响了宿主的代谢，是许多代谢疾病（如肥胖及 T2DM）的基础。研究表明，T2DM 患者肠道菌群结构发生变化，其中产丁酸盐的细菌减少<sup>[6-7]</sup>；而这类细菌具有改善胰岛素



敏感性、减轻炎症反应、增强肠道黏膜保护屏障等作用,这意味着其代谢产物丁酸盐在其中可能起到重要作用<sup>[23-24]</sup>。另外,肠道微生物群组成的变化也与 T2DM 患者的肥胖、 $\beta$  细胞功能障碍、代谢性内毒素血症、全身炎症和氧化应激密切相关<sup>[25]</sup>。因此这些疾病的发生发展可能涉及关键的肠道共生菌及其代谢产物和宿主免疫系统之间的关系。一项研究<sup>[20]</sup>发现,益生菌菌株屎肠球菌 EP1 的摄入可以增加产丁酸盐的细菌(普拉梭菌)的数量,促进黏膜免疫球蛋白 SIgA 的产生和减少促炎因子的表达,从而发挥其抗炎作用。近年来,肠道微生物群作为疾病发展的潜在可变的危险因素已经受到广泛关注,外源性补充益生菌制品逐渐成为一种通过改变肠道微生物群来影响宿主代谢并缓解代谢紊乱症状的常用方法。部分临床队列研究<sup>[11, 26]</sup>发现,单个益生菌如长双歧杆菌、青春双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌等均有改善代谢的有益作用。用包含多种益生菌如嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌的饮食喂养大鼠,能显著改善高果糖诱导的 T2DM 大鼠的高血糖、高胰岛素血症、血脂异常以及氧化应激反应,从而降低糖尿病和其并发症的风险<sup>[27]</sup>。因此,下面从改善机体能量代谢、减轻低水平慢性炎症和氧化应激反应 3 个方面来论述益生菌改善 T2DM 的相关机制。

## 2.1 改善机体能量代谢

肠道菌群能将外界信号(饮食、居住、药物因素)转换成微生物代谢产物信号,宿主主要依赖于其肠道内的这些微生物信号实现重要的生理功能。SCFAs 和 BAs 是肠道菌群主要的代谢产物,对机体糖脂及能量代谢起着重要作用。大量的实验结果显示摄入富含 SCFAs 的饮食能够减轻体重、改善血糖和胰岛素敏感性<sup>[28-30]</sup>,这与肠道内分泌激素密切相关<sup>[31-32]</sup>。也有临床队列研究<sup>[33]</sup>发现,血浆 BAs 的组成与胰岛素敏感性有关。而外源性益生菌的摄入改变了肠道菌群结构,使产 SCFAs 细菌增多,梭菌属细菌减少,从而影响肠道中 SCFAs 和 BAs 的水平。这些结果表明,益生菌对代谢性疾病的影响可能部分是通过其代谢产物 SCFAs 和 BAs 的代谢调节起作用。

**2.1.1 SCFAs 对代谢的影响** SCFAs 除了为机体提供能源物质外,对胰岛素敏感性和能量代谢的调节也发挥着重要作用。作为重要的信号分子,SCFAs 发挥改善能量代谢的机制可能部分是通过与肠道 L 细胞特定的 G 蛋白偶联受体 GPR41 和 GPR43 (也称为 FFAR3 和 FFAR2) 结合,促进小鼠肠道 L 细胞分泌肠-胆碱激素肽 YY (PYY) 和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)<sup>[34]</sup>; PYY 能够抑制肠道蠕动,增加饮食中能量的获取<sup>[35]</sup>; GLP-1 能够促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,同时通过中枢介导抑制食欲<sup>[36]</sup>。FFAR3 除了

参与 SCFAs 诱导的肠道 PYY 的分泌外,还广泛分布于交感神经节上,并通过交感神经活动或交感神经元去甲肾上腺素的释放加快心率和能量消耗;而在机体饥饿情况下,FFAR3 却能抑制能量消耗并促进肝脏中  $\beta$ -羟基丁酸酯的产生;因此,FFAR3 可以通过介导 SCFAs 诱导的交感神经活动,保持机体能量的平衡<sup>[37]</sup>。另外也有研究<sup>[38]</sup>发现,SCFAs 直接作为信号分子与小鼠白色脂肪组织中的 FFAR2 结合,抑制脂肪细胞中胰岛素信号的转导,从而抑制脂肪蓄积并增加肝脏和肌肉的能量消耗。作为重要的调节信号,乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐对宿主生理的影响是不同的。研究发现,丙酸盐和丁酸盐改善糖代谢的机制与糖异生 (IGN) 有关。丙酸盐作为 IGN 的底物,通过 FFAR3 的肠-脑神经回路激活 IGN 相关基因的表达;丁酸盐通过 cAMP 依赖性机制激活 IGN 相关基因的表达;而 IGN 产生的葡萄糖分子可诱导门静脉传入神经信号的传导,从而改善代谢,控制体质量和血糖<sup>[29]</sup>。先前的研究<sup>[39]</sup>提出乙酸盐可以穿过血脑屏障,通过中枢稳态机制抑制食欲,控制体质量。然而最近的研究<sup>[40]</sup>发现,乙酸盐刺激副交感神经的迷走神经系统,促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素和生长素释放肽(饥饿激素),从而增加食物摄取,导致肥胖和胰岛素抵抗的发生。另外,SCFAs 还参与机体的脂代谢。循环中的脂蛋白脂肪酶 (LPL) 能够调节脂肪细胞对三酰甘油的摄取,而血管生成素样蛋白 4 (NAGPDL4) 是 LPL 的抑制剂,进入肝脏的 SCFAs 通过上调肝脏中 NAGPDL4 的表达,减少脂肪细胞中三酰甘油的沉积,同时也影响脂质的消化和吸收,最终导致体脂量和体质量降低<sup>[41]</sup>。

**2.1.2 BAs 对代谢的影响** BAs 参与多种代谢调节过程,不仅可以促进膳食中脂类的消化吸收,还参与糖脂及能量的代谢<sup>[42]</sup>。其中介导 BAs 信号传导最重要的信号分子是核受体法尼酯衍生物 X 受体 (FXR) 和膜受体 G 蛋白偶联受体 TGR5<sup>[43]</sup>。这些受体的活化可以影响组织中某些基因的表达,从而发挥其对代谢的调节作用<sup>[44]</sup>。有研究<sup>[45]</sup>发现,FXR 通过改善胰岛素抵抗和抑制肝脏 IGN 来介导 BAs 对机体糖代谢的影响。FXR 能活化过氧化物酶体增殖体活化受体 (PPAR)  $\alpha$ , 增加脂肪酸氧化,降低其脂毒性和组织脂质含量,改善胰岛素抵抗。同时, BAs 与 FXR 结合可促进肠道释放成纤维细胞生长因子 15 (FGF15, 人体中为 FGF19)。这些生长因子可能通过影响某些基因的表达,产生胰岛素样的作用而抑制肝脏 IGN,改善血糖<sup>[46-47]</sup>。类似地,FXR 也可以通过调节脂蛋白代谢以及游离脂肪酸和三酰甘油合成过程中几种基因的表达,降低血浆脂蛋白的水平,减少脂肪生成和促进摄入的三酰甘油和脂肪酸的



分解、代谢和氧化<sup>[48-49]</sup>。TGR5 被肠道菌群代谢产生的次级 BAs 激活后,通过增加的 cAMP 激活 2 型碘代甲状腺素脱碘酶 (DIO2),导致活性甲状腺激素增加,促进棕色脂肪组织 (BAT) 产热<sup>[50]</sup>;同时 TGR5 促进肠道 GLP-1 的释放,改善肥胖小鼠的肝功能和糖耐受水平,进而改善葡萄糖代谢和胰岛素敏感性<sup>[51]</sup>。另外,乳杆菌分泌的 BSH 也能够影响 BAs 的代谢,具有改善体质量、脂代谢和胆固醇水平的作用<sup>[22]</sup>。BSH 催化 BAs 分解成更多的次级 BAs 随粪便排出,使胆固醇与未结合胆盐沉淀或进一步转化为 BAs,发挥降低胆固醇的作用。

## 2.2 减轻低水平慢性炎症反应

肥胖、胰岛素抵抗和 T2DM 与全身和脂肪组织的低水平慢性炎症有关<sup>[52]</sup>。肠道菌群是通过特定细胞膜或相关分子激活宿主的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRRs) 识别病原体相关模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs)。Toll 样受体 4 (TLR4) 是免疫细胞上特定的模式识别受体之一。研究已经表明,广泛存在于革兰阴性 ( $G^-$ ) 菌表面的脂多糖 (LPS) 可以通过 TLR4 激活下游核转录因子  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) 信号通路,影响基因的表达,介导 LPS 引起的先天性免疫反应如细胞因子的产生和趋化因子介导的急性炎症细胞的聚集<sup>[53]</sup>。T2DM 患者肠道内产生丁酸盐的细菌的丰度降低,而含 LPS 的  $G^-$  菌增多<sup>[7, 54]</sup>,肠道通透性增加。 $G^-$  菌细胞壁的主要成分是 LPS,高水平的 LPS 能够引起代谢性内毒素血症,刺激机体产生持续的低水平慢性炎症,而持续的慢性炎症反应与 T2DM 患者的胰岛素抵抗和增加的肠通透性相关<sup>[55-56]</sup>。已有不少研究显示,益生菌能够减轻疾病状态下机体存在的低水平慢性炎症。Amar 等<sup>[57]</sup>在研究益生菌对高脂饮食诱导的糖尿病小鼠细菌移位和葡萄糖代谢的影响时发现,动物双歧杆菌乳酸菌 420 的应用能够改变糖尿病早期的细菌易位,降低组织中细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、PAI-1 和 IL-6 的表达,改善胰岛素敏感性。

**2.2.1 减轻 LPS 引起的胰岛素抵抗** 作为重要的炎症因子,LPS 是肥胖、胰岛素抵抗和糖尿病的触发因素<sup>[55]</sup>。益生菌的摄入通过直接对抗病原体、激活并调节宿主免疫、竞争性抑制病原微生物的黏附和定植,使有益菌占取肠道空间而产 LPS 的  $G^-$  菌减少,肠道通透性恢复正常,减轻糖尿病患者的全身炎症反应,从而改善 LPS 引起的胰岛素抵抗。这其中益生菌对宿主免疫的调节在其发挥抗炎和改善胰岛素抵抗方面起着重要作用,益生菌或其代谢物可与不同的免疫细胞 (抗原提呈细胞和 T 细胞) 相互作用并赋予它们免疫调节功能。通过这种相互作用,益生菌可以

通过平衡促炎和抗炎免疫应答来维持免疫内环境的稳定,其中 SCFAs 在调节 T 细胞功能和发挥抗炎作用方面起着重要作用。SCFAs 通过直接激活 G 蛋白偶联受体和抑制组蛋白脱乙酰酶,促进调节性 T 细胞 (Treg) 的生成和 T 细胞分化,促进免疫或免疫耐受的发生,维持免疫系统的平衡<sup>[58-59]</sup>;同时,它还是有效的抗炎因子,通过抑制固有层巨噬细胞中促炎因子的释放,减轻炎症反应<sup>[60]</sup>。除了 SCFAs 对免疫系统的调节外,体外和动物实验发现 TGR5 的活化介导 BAs 负向调节炎症反应,也是通过抑制巨噬细胞促炎细胞因子的释放,从而抑制免疫系统对 LPS 的应答,改善胰岛素抵抗<sup>[61]</sup>。

**2.2.2 改善肠道黏膜保护屏障** 研究<sup>[56]</sup>显示糖尿病患者的肠道通透性增加,与其肠道内存在的持续低水平慢性炎症相关。肠道黏液层作为重要的屏障,可防止肠道细菌侵入黏膜并引起炎症。研究<sup>[62]</sup>显示无菌小鼠的肠道黏液层较有菌小鼠薄,当给予细菌产物 LPS 和肽聚糖喂养后,无菌小鼠的黏液层恢复正常。也有研究<sup>[63]</sup>发现双歧杆菌的代谢产物 SCFAs,尤其是乙酸,通过作用于肠道上皮细胞抑制大肠埃希菌 O157:H7 的感染和易位。这些结果意味着人体肠道内的细菌产物可能参与肠道黏膜屏障的形成。研究发现,BAs 通过人类胆道上皮的核受体参与调节抗菌肽 Reg III  $\gamma$  的生成<sup>[64]</sup>,Reg III  $\gamma$  起到抗菌保护的作用;这种机制很可能与 BAs 的直接抗菌作用相结合,形成胃肠道微生物群的结构并防止小肠细菌过度生长。因此,细菌产物通过促进上皮细胞产生黏液和抗菌肽 Reg III  $\gamma$ ,形成肠道黏膜保护屏障,抵制病原微生物的黏附和定植<sup>[65]</sup>。另外,最近的一项研究<sup>[66]</sup>表明,Reg III  $\gamma$  的表达也与回肠中增加细菌的 BSH 的活性相关。由此可见,高 BSH 活性的益生菌的摄入可能发挥更有效的作用。SCFAs 作为肠道黏膜重要的营养素,通过促进肠道上皮细胞的生长分化以及上调肠道紧密连接蛋白基因和肠道 L 细胞内胰高血糖素原 GLP-2 基因的表达,加强肠道上皮间的紧密连接,降低肠道渗透性,改善肠道屏障功能,减少细菌易位和内毒素血症的发生,从而控制肥胖和 T2DM 的肠道炎症反应<sup>[67]</sup>。体外研究<sup>[68-69]</sup>发现,益生菌菌株如鼠李糖乳杆菌 GG 和干酪乳杆菌 DN-114-001 能够抵抗大肠埃希菌诱导的紧密连接蛋白再分布所导致的肠道渗透性增加,发挥保护肠道上皮屏障的作用。一项临床干预试验<sup>[70]</sup>表明,益生菌还可以增加粪便免疫球蛋白 A (IgA) 的排泄。益生菌也可与淋巴结中的 M 细胞相互作用,可能有助于将微生物抗原提呈给初始 T 细胞,引发 IgA 抗体介导的黏膜反应<sup>[71]</sup>。分泌型免疫球蛋白 A (SIgA) 可以包被细菌和可溶性抗原,抑制其与宿主上皮细胞的结合,增强肠屏障功能<sup>[72]</sup>。因此,

益生菌用于 T2DM 治疗的可能机制之一是改善非免疫肠道防御屏障, 其包括降低肠道通透性和使紊乱的肠道微生态恢复正常; 另一可能的机制是改善肠道免疫屏障, 特别是通过 SIgA 的应答和减轻肠道炎症反应, 产生肠稳定作用。

### 2.3 减轻氧化应激反应

T2DM 除与全身慢性炎症相关外, 还存在增加的氧化应激反应<sup>[73]</sup>。LPS 与 TLR4 结合后引发炎症反应和氧化应激, 激活 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 信号通路, 促进促炎细胞因子、趋化因子、黏附分子和活性氧 (ROS) 的产生, 导致胰岛素抵抗的发生<sup>[52]</sup>。另外, 高血糖可直接引起 ROS 增加, 这些氧自由基诱导氧化应激, 反过来损害内源性抗氧化防御系统<sup>[74]</sup>。而益生菌的摄入能够减少炎症和氧化应激标记物, 并且改善血糖和胰岛素代谢<sup>[10, 75]</sup>。一项临床研究结果<sup>[76]</sup>显示, 补充益生菌酸奶的 T2DM 患者内源性抗氧化防御系统活性增强, 红细胞超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性增强, 总抗氧化剂增加。也有研究<sup>[77]</sup>显示, 嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌通过抑制脂质过氧化作用, 显著

抑制链脲霉素诱导的胰腺组织中的氧化损伤和一氧化氮的形成。这说明益生菌可以促进 T2DM 患者的抗氧化, 改善胰岛细胞功能和胰岛素代谢。

## 3 结语

综上所述, 特定的益生菌可以通过改善肠道菌群固有结构及其代谢影响整个肠道的微生态, 进而调节宿主的代谢、免疫功能等。但是由于个体差异、益生菌的种类和治疗剂量的不同, 其对肠道菌群及宿主代谢的影响也是有所差异的。因此, 更深入地研究肠道微生物群和摄入的益生菌之间的相互作用以及对代谢性疾病的影响机制, 是预防和治疗由肠道菌群紊乱引起的相关疾病的新目标, 使我们能够实现和优化在人类摄入益生菌之前的安全性评估, 为益生菌的临床应用提供指导。但是, 益生菌的功效高度依赖于菌株的特定性, 现阶段不同益生菌菌株的功效和副作用还缺乏足够的研究, 其有效性和安全性还有待进一步验证。

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(8): 506-514.
- [2] Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells[J]. J Hepatol, 2008, 49(5): 821-830.
- [3] Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial[J]. Gastroenterology, 2014, 147(6): 1327-1337.
- [4] Reid G, Jass J, Sebulsky MT, et al. Potential uses of probiotics in clinical practice[J]. Clin Microbiol Rev, 2003, 16(4): 658-672.
- [5] Doron S, Gorbach SL. Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2006, 4(2): 261-275.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Tabuchi M, Ozaki M, Tamura A, et al. Antidiabetic effect of *Lactobacillus* GG in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Biosci Biotech Bioch, 2003, 67(6): 1421-1424.
- [10] Hsieh FC, Lee CL, Chai CY, et al. Oral administration of *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 improves insulin resistance and ameliorates hepatic steatosis in high fructose-fed rats[J]. Nutr Metab, 2013, 10(1): 35.
- [11] Ruan Y, Sun J, He J, et al. Effect of probiotics on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132121.
- [12] Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine[J]. Cell, 2006, 124(4): 837-848.
- [13] Elloe-Fadrosh EA, Brady A, Crabtree J, et al. Functional dynamics of the gut microbiome in elderly people during probiotic consumption[J]. mBio, 2015, 6(2): e00231.
- [14] Wang YB, Du W, Fu AK, et al. Intestinal microbiota and oral administration of *Enterococcus faecium* associated with the growth performance of new-born piglets[J]. Benef Microbes, 2016, 7(4): 529-538.
- [15] Bjerg AT, Sorensen MB, Krych L, et al. The effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* L. casei W8@ on blood levels of triacylglycerol is independent of colonisation[J]. Benef Microbes, 2015, 6(3): 263-269.
- [16] Ng SC, Lam EF, Lam TT, et al. Effect of probiotic bacteria on the intestinal microbiota in irritable bowel syndrome[J]. J Gastroen Hepatol, 2013, 28(10): 1624-1631.
- [17] Enomoto T, Sowa M, Nishimori K, et al. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota[J]. Allergol Int, 2014, 63(4): 575-585.
- [18] Zhang J, Wang L, Guo Z, et al. 454 pyrosequencing reveals changes in the faecal microbiota of adults consuming *Lactobacillus casei* Zhang[J]. FEMS Microbiol Ecol, 2014, 88(3): 612-622.
- [19] Kim HK, Rutten NB, Besseling-van der Vaart I, et al. Probiotic supplementation influences faecal short chain fatty acids in infants at high risk for eczema[J]. Benef Microbes, 2015, 6(6): 783-790.
- [20] Carasi P, Racedo SM, Jacquot C, et al. *Enterococcus durans* EP1 a promising anti-inflammatory probiotic able to stimulate sIgA and to increase *Faecalibacterium prausnitzii* abundance[J]. Front Immunol, 2017, 8: 88.
- [21] Zampa A, Silvi S, Fabiani R, et al. Effects of different digestible carbohydrates on bile acid metabolism and SCFA production by human gut micro-flora grown in an *in vitro* semi-continuous culture[J]. Anaerobe, 2004, 10(1): 19-26.
- [22] Martoni CJ, Labbe A, Ganopolsky JG, et al. Changes in bile acids, FGF-19 and sterol absorption in response to bile salt hydrolase active *L. reuteri* NCIMB 30242[J]. Gut microbes, 2015, 6(1): 57-65.
- [23] 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.
- [24] Onrust L, Ducatelle R, van Driessche K, et al. Steering endogenous butyrate production in the intestinal tract of broilers as a tool to improve gut health[J]. Front Vet Sci, 2015, 2: 75.
- [25] Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, et al. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes: prospects and perspectives[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2013, 29(2): 103-112.
- [26] Chen JJ, Wang R, Li XF, et al. Bifidobacterium longum supplementation improved high-fat-fed-induced metabolic syndrome and promoted intestinal



- RegI* gene expression[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2011, 236(7): 823-831.
- [27] Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats[J]. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif), 2007, 23(1): 62-68.
- [28] Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice[J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1509-1517.
- [29] de Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 84-96.
- [30] Lin HV, Frassetto A, Kowalik Jr EJ, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35240.
- [31] 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.
- [32] Freeland KR, Wolever TM. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- $\alpha$ [J]. *Brit J Nutr*, 2010, 103(3): 460-466.
- [33] Haeusler RA, Astiarraga B, Camastra S, et al. Human insulin resistance is associated with increased plasma levels of 12 $\alpha$ -hydroxylated bile acids[J]. *Diabetes*, 2013, 62(12): 4184-4191.
- [34] Nohr MK, Pedersen MH, Gille A, et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(10): 3552-3564.
- [35] Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(43): 16767-16772.
- [36] Fava S. Glucagon-like peptide 1 and the cardiovascular system[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2014, 10(5): 302-310.
- [37] Yoo JY, Kim SS. Probiotics and prebiotics: present status and future perspectives on metabolic disorders[J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 173.
- [38] Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1829.
- [39] Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3611.
- [40] Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain-beta-cell axis to promote metabolic syndrome[J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 213-217.
- [41] Mattijssen F, Alex S, Swarts HJ, et al. Angptl4 serves as an endogenous inhibitor of intestinal lipid digestion[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(2): 135-144.
- [42] Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 225-235.
- [43] Wahlstrom A, Kovatcheva-Datchary P, Stahlman M, et al. Induction of farnesoid X receptor signaling in germ-free mice colonized with a human microbiota[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(2): 412-419.
- [44] de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 657-669.
- [45] Pineda Torra I, Claudel T, Duval C, et al. Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene via activation of the farnesoid X receptor[J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(2): 259-272.
- [46] Potthoff MJ, Boney-Montoya J, Choi M, et al. FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PGC-1 $\alpha$  pathway[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 729-738.
- [47] Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(4): 312-324.
- [48] Calkin AC, Tontonoz P. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 213-224.
- [49] Zhang Y, Edwards PA. FXR signaling in metabolic disease[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(1): 10-18.
- [50] Watanabe M, Houten SM, Matak C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation[J]. *Nature*, 2006, 439(7075): 484-489.
- [51] Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3): 167-177.
- [52] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470-1481.
- [53] Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk[J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(6): 817-844.
- [54] Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9085.
- [55] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [56] Jayashree B, Bibin YS, 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.
- [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] Koh A, de Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345.
- [59] Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 128-139.
- [60] Chang PV, Hao L, Offermanns S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(6): 2247-2252.
- [61] Wang YD, Chen WD, Yu D, et al. The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor  $\kappa$  light-chain enhancer of activated B cells (NF- $\kappa$ B) in mice[J]. *Hepatology*, 2011, 54(4): 1421-1432.
- [62] Petersson J, Schreiber O, Hansson GC, et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(2): G327-G333.
- [63] Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate[J]. *Nature*, 2011, 469(7331): 543-547.
- [64] D'Aldebert E, Biyeyeme Bi Mve MJ, Mergey M, et al. Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(4): 1435-1443.
- [65] Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, et al. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin[J]. *Science*, 2006, 313(5790): 1126-1130.
- [66] Joyce SA, Shanahan F, Hill C, et al. Bacterial bile salt hydrolase in host metabolism: potential for influencing gastrointestinal microbe-host crosstalk[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(5): 669-674.
- [67] Cani PD, Possemiers S, van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. *Gut*, 2009, 58(8): 1091-1103.
- [68] Johnson-Henry KC, Donato KA, Shen-Tu G, et al. *Lactobacillus rhamnosus* strain GG prevents enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7-induced changes in epithelial barrier function[J]. *Infect Immun*, 2008, 76(4): 1340-1348.
- [69] Parassol N, Freitas M, Thoreux K, et al. *Lactobacillus casei* DN-114 001 inhibits the increase in paracellular permeability of enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells[J]. *Res Microbiol*, 2005, 156(2): 256-262.
- [70] Kabeerdoss J, Devi RS, Mary RR, et al. Effect of yogurt containing *Bifidobacterium lactis* Bb12 $\text{®}$  on faecal excretion of secretory immunoglobulin A and human beta-defensin 2 in healthy adult volunteers[J]. *Nutr J*, 2011, 10: 138.
- [71] Linares DM, Ross P, Stanton C. Beneficial microbes: the pharmacy in the gut[J]. *Bioengineered*, 2016, 7(1): 11-20.
- [72] Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 321-335.
- [73] Rani AJ, Mythili SV. Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(3): 108-110.
- [74] Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, et al. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2005, 4: 5.
- [75] Wang S, Zhu H, Lu C, et al. Fermented milk supplemented with probiotics and prebiotics can effectively alter the intestinal microbiota and immunity of host animals[J]. *J Dairy Sci*, 2012, 95(9): 4813-4822.
- [76] Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients[J]. *Nutrition*, 2012, 28(5): 539-543.
- [77] Yadav H, Jain S, Sinha PR. Oral administration of dahi containing probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* delayed the progression of streptozotocin-induced diabetes in rats[J]. *J Dairy Res*, 2008, 75(2): 189-1895.