



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.017
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.017
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(4):506-513.

· 文献综述 ·

肠道微生物与糖尿病的关系及研究进展

廖孝枫 综述 刘合利 审校

(中南大学湘雅医院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

糖尿病发病率逐年升高, 其高发病率和致残率已经严重威胁人类健康。肠道微生物作为人体微生态系统的重要组成部分之一, 它辅助人体进行营养物质的转化与吸收, 并与多个组织、器官存在密切的相互作用, 是人体健康的重要保障。近年来利用宏基因组学和生物信息学技术对不同疾病人群的肠道微生物结构和特征进行分析表明, 人体健康与肠道微生物存在密切而复杂的联系。而肠道微生物与糖尿病的发生和发展程度也有很大关系。笔者主要就肠道微生物和糖尿病之间的复杂机制及研究进展进行综述。

关键词

胃肠道微生物组; 糖尿病; 文献综述
中图分类号: R333.3

Association of intestinal microecological environments with diabetes mellitus and the research progress

LIAO Xiaofeng, LIU Heli

(Department of Gastrointestinal Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

The incidence of diabetes is rising with years, and its high morbidity and disability rates have seriously threatened human health. As one of the important components of human microecosystem, intestinal microecological system helps the human body to transform and absorb nutrients and has close reciprocities with many tissues and organs, so it is an important guarantee for human health. In recent years, the intestinal microecological structure and characteristics of populations with different diseases have been analyzed by using techniques of macrogenomics and bioinformatics, which revealed that there is a close and complex relationship between human health and the intestinal microecological profile. There is also a strong relationship between intestinal microecological profile and the occurrence and development of diabetes mellitus. Here, the authors mainly address the complex link of intestinal microecological environments to diabetes mellitus and the research progress.

Key words

Gastrointestinal Microbiome; Diabetes Mellitus; Review
CLC number: R333.3

国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 最近统计报道^[1], 据估计,

2015年有4.15亿20~79岁糖尿病患者, 500万患者死于糖尿病, 全球糖尿病导致的健康支出总额估

基金项目: 湖南省科技厅重点资助项目 (2014SK2012)。

收稿日期: 2018-02-18; 修订日期: 2018-03-19。

作者简介: 廖孝枫, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事胃肠道疾病临床与基础方面的研究。

通信作者: 刘合利, Email: heliliu@csu.edu.cn

计为6 730亿美元。75%的糖尿病患者生活在中低收入国家。据预测,到2040年,20~79岁糖尿病患者的人数将上升到6.42亿。糖尿病的患病率、糖尿病的病死率和糖尿病导致的健康支出在全球范围内继续上升,对社会、财政和卫生系统产生了重大影响。由此可见糖尿病的预防和治疗已经成为一个亟待解决的公共卫生问题。

然而糖尿病的发病机制尚未阐述清楚,它涉及复杂的机体遗传和外界环境因素。肠道微生物就是目前研究的一个热点机制。有研究^[2]分析了糖尿病患者和健康人群肠道内菌群构成,结果发现糖尿病患者肠道内的总菌数较正常健康人明显减少,另外糖尿病患者肠道内益生菌的绝对数量比健康人肠道内的绝对数量要明显减少,并且有害菌群比例明显上升。另外我国主导完成的一项研究成果在Nature发表^[3],该研究对2型糖尿病患者的肠道微生物含量进行分析,制定了一项全基因组关联研究方案,共鉴定并验证了大约6万个2型糖尿病相关分子标记,并且发现2型糖尿病患者存在中度肠道微生物紊乱,产丁酸盐的细菌数量减少,各种机会性病原体增多。这些研究都说明肠道微生态在糖尿病的发生发展中扮演重要角色。

1 糖尿病患者肠道微生态的特点

糖尿病患者症状常常表现为多饮、多尿、多食和消瘦,2型糖尿病发病前常伴有肥胖。控制较差、病程较长的糖尿病患者常出现一些并发症,如眼底病变、神经病变等并发症,如动脉粥样硬化及其心、脑、肾等的病变和高血压。已有相关研究表明肠道微生态变化与糖尿病症状及并发症有密切关系。目前对于糖尿病症状和肠道微生物的关系研究基本都集中在肥胖这一症状,对于多饮、多食、多尿、消瘦暂未见相关报道。肠道微生物和肥胖研究很多,最近Shabana等^[4]对肥胖和肠道菌群的关系进行了一个系统的阐述,肠道菌群改变可以影响肥胖的发生。另外梁伟时等^[5]表明肠道菌群失调参与2型糖尿病并发非酒精性脂肪性肝病、动脉粥样硬化、高血压、糖尿病肾病等并发症的发生。

在人体内有一个由数万亿个微生物组成的生态系统,统称为人类微生物群。这些微生物由细菌、真菌等组成,几乎栖息于人体的每一个角落。最大的微生物群出现在胃肠道。肠道微生物

可分为6门:疣杆菌门、变形菌门、厚壁菌门、梭杆菌门、放线菌门、拟杆菌门。肠道微生物也可分为两类:位于肠道黏膜上的的原地微生物;作为消化器一部分瞬间通过肠腔的微生物。另外根据肠道中大量出现的细菌种类,肠道微生物群又可以分为3型:普氏菌型、拟杆菌型及瘤胃球菌型。欧盟Meta HIT项目组在Nature发表了人类肠道微生物的基因目录,共获得330万个有效参考基因,约是人体基因组的150倍^[6],把肠道微生物群当作第二个基因组无可厚非。

Larsen等^[7]采用实时定量PCR技术对36位受试者的粪便细菌组成进行了研究,结果发现与对照组相比,糖尿病患者肠道内厚壁菌门和梭菌纲(梭菌纲隶属厚壁菌门)的比例明显下降($P=0.03$);糖尿病患者肠道内变形菌门比例明显上升($P=0.02$),且与血浆葡萄糖浓度正相关($P=0.04$);糖尿病患者拟杆菌门比例轻度上升,拟杆菌门与厚壁菌门比值和糖耐量减低呈正相关;疣杆菌门、放线菌门无明显差异。Karlsson等^[8]亦进行了相关研究,他们把试验对象分为3组:2型糖尿病组、糖耐量受损组、糖耐量正常组,结果发现与糖耐量正常组相比,2型糖尿病组中4种乳酸菌种的丰度增多,5种梭状芽胞杆菌的丰度下降,并且乳酸菌种丰度与空腹血糖和糖化血红蛋白水平正相关,梭状芽胞杆菌负相关。

针对糖尿病患者,肠道菌群大致表现为变形菌门、拟杆菌门比例上升,厚壁菌门比例下降,疣杆菌门、放线菌门无明显变化,益生菌比例下降。

2 2型糖尿病与肠道菌群的关系

2.1 肠道菌群通过胆汁酸(BA)影响糖尿病发展

BA长期以来被认为是胆汁的重要组成部分,是肠道吸收脂质营养的介质,最近BA被认为是一种调节全身代谢的介质,BA可作为配体介导细胞内信号转导:核法尼斯X受体(FXR)和膜武田G蛋白偶联受体5(TGR5)是最主要的2个受体。激活FXR后,FXR构象改变,结合FXR反应元件来调控基因的转录,FXR亦通过小异源二聚体途径发挥作用;TGR5主要介导肠内分泌细胞分泌胰高血糖素样肽1(GLP-1)。通路错综复杂,但是很多研究使用的是动物模型,形成完整的BA信号通路体系需要进一步的研究^[9]。

有研究^[10]表明FXR和TGR5的BA激活可以改

善胰岛素敏感性并增强肝、骨骼肌和脂肪组织中的氧化代谢。另外有研究^[11]表明餐后血浆BA水平和身体脂肪含量呈负相关,而且BA对很多器官都有影响,可调节肠内分泌细胞产生关键的肠降血糖素激素,如GLP-1^[12]。BA可通过共轭胆汁的抗菌特性影响肠内微生物的生长^[13]。BA亦可以间接激活相关信号分子,如诱生性一氧化氮合酶(iNOS),白细胞介素18(IL-18)和成纤维细胞生长因子19(FGF-19)^[14]。有相关研究^[15]表明,对于高脂饮食的小鼠,FGF-19可以提高葡萄糖耐量,减轻体质量增加,增加代谢率。可见BA在糖尿病发生发展中扮演着重要角色。

然而BA的调节是非常复杂的,肠道微生物就是不可或缺的一部分,有文献^[16]表明肠道菌群可以参与BA的正常代谢、调节肝脏BA合成、影响肠道BA重吸收。Vrieze等^[17]发现,受试者服用万古霉素后,厚壁菌门比例下降,变形菌门比例相对上升,肠道菌群多样性降低;而且观察到粪便中次级BA水平下降,这种下降与厚壁菌门比例改变有关,同时受试者胰岛素的敏感性下降。

所以一旦发生肠道微生物群紊乱,则引发连锁反应,进一步影响BA调节,从而影响机体糖尿病的发生发展。

2.2 肠道菌群产生短链脂肪酸(SCFA)改善糖尿病症状

根据碳链中碳原子的多少,把碳原子数为1~6的有机脂肪酸称为SCFA。人体内大肠是SCFA生产的主要场所,主要经肠道菌群酵解多糖生成,主要包括乙酸、丙酸和丁酸等,人大肠内产生丙酸的优势菌群是拟杆菌门,产生丁酸的优势菌群是厚壁菌门,产生乙酸的菌群种类较多,无明显优势菌群^[18]。丁酸疗法或那些增加丁酸产量的疗法,如增加膳食纤维或肠道内的细菌定植,已被证明可以预防、减弱胰岛素抵抗^[19];有研究^[20]表明,饲养吡啶-3-丙酸的小鼠的空腹血糖水平显著降低,而且胰岛素抵抗指数明显下降。另外Lin等^[21]研究了SCFA对小鼠的影响,并显示丁酸、丙酸和乙酸均可预防糖尿病引起的肥胖和胰岛素抵抗,丁酸和丙酸诱导肠道激素和减少食物摄入量,可能是肠道菌群调节宿主代谢的一种机制。

在肠道有2种短SCFA受体,分别是G蛋白偶联受体41(GPR41)和G蛋白偶联受体43(GPR43),又称为游离脂肪酸受体3和游离脂肪酸受体2(FFA3R和FFA2R),肠道内SCFA可作

为配体与其特异性结合^[22]。SCFA结合上述两种受体后,促进肠L细胞分泌GLP-1和肽YY(PYY)。GLP-1是一类肠促胰岛素激素,能增加葡萄糖依赖的胰岛素分泌,促进胰岛细胞增殖,目前主要作为2型糖尿病药物作用的靶点。PYY在循环中经二肽基肽酶4(DPP-IV)分解,PYY1-36被转化为PYY3-36,通过外周和中枢的神经肽Y2受体发挥作用,PYY现已经被证明可以改善胰岛细胞的生存和功能,并对糖尿病有明显的益处^[23]。肠道菌群紊乱可通过影响SCFA,从而影响糖尿病的发生发展。

2.3 肠道菌群通过慢性炎症影响糖尿病的发生发展

慢性炎症参与糖尿病的发生已得到学术界的广泛认可。在肠道中,一种典型的微生物产物是脂多糖(LPS),LPS是革兰阴性菌细胞壁的一种成分,糖尿病患者肠道革兰阴性菌比例增加(前面提及糖尿病患者变形菌门比例增多,而肠道革兰阴性菌大多隶属变形菌门),LPS产生增多。此外肠道菌群的改变,减弱肠道黏膜屏障功能,肠道通透性增高,使内毒素(即LPS)更易吸收入血^[24]。

Cani等^[25]研究发现,连续给小鼠皮下注射LPS,构建小鼠代谢性内毒素血症模型,这种慢性代谢性内毒素血症可导致肥胖、糖尿病和胰岛素抵抗。

LPS吸收入血后,与CD14及Toll样受体4/5(Toll-like receptor 4/5,TLR4/5)结合,释放一系列炎症因子,如白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (INF- γ)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)等,可以促进糖尿病的发生^[26]。我国学者^[27]通过皮下注射LPS来诱导慢性炎症,成功建立T2DM大鼠模型。

Balakumar等^[28]研究表明益生菌可以通过抑制炎症,从而改善糖尿病,他们发现糖尿病小鼠表现为GLP-1水平降低,肠道通透性增加,LPS循环水平升高,炎症因子(TNF- α 和IL-6)增加,给予益生菌后,可明显改善胰岛素抵抗、延缓糖尿病的发展。产生这种结果是因为益生菌可以调节体内很多生化、炎性介质。然而糖尿病患者肠道内益生菌比例下降。

2.4 肠道菌群可能通过胃肠激素分泌和神经系统影响糖尿病

前面提及SCFA作用于肠L细胞分泌GLP-1和PYY。而GLP-1和PYY亦属于胃肠激素,GLP-1能

增加葡萄糖依赖的胰岛素分泌,促进胰岛细胞增殖,目前主要作为2型糖尿病药物作用的靶点,PYY可以改善胰岛细胞的生存和功能,并对糖尿病有明显的益处。5-羟色胺(5-HT)绝大部分来源于肠嗜铬细胞和内脏神经,肠嗜铬细胞可以释放大量5-HT,作用于肠道黏膜下神经丛上的5-HT受体,调节肠道蠕动,肠道菌群紊乱可导致5-HT失衡,而利用益生菌制剂后可以明显缓解5-HT失调的症状^[29]。另有研究^[30]表明5-HT相关色氨酸和儿童胰岛素依赖型糖尿病有关,该研究发现游离L-色氨酸、游离L-色氨酸与总色氨酸比值、游离L-色氨酸/中性氨基酸比值均显著降低。

3 1型糖尿病与肠道菌群的关系

1型糖尿病主要表现为胰岛素数量绝对不足,进而出现糖代谢障碍表现,好发于青少年。目前主流观点认为1型糖尿病是一种自身免疫性疾病。

肠道菌群参与了许多自身免疫性疾病的发生,除了肠道自身免疫性疾病(如克罗恩病与肠道内微生物组成失调),也影响肠道以外的其他组织的自身免疫病理,目前认为肠道菌群主要通过改变肠道通透性和免疫应答来影响1型糖尿病的发展^[31]。

Giongo等^[32]发现,与正常儿童相比,那些天生存在自身免疫问题的儿童的肠道菌群种类比较单一而且多变;另外他们发现特定的菌群与1型糖尿病的自身免疫有关,对于那些具有遗传易感性的儿童,这种特定菌群使其患1型糖尿病的风险更高。

Kostic等^[33]研究结果发现,肠道菌群基因组的改变先于1型糖尿病的发生,并且可以通过分析肠道菌种组成来识别1型糖尿病处于疾病哪个阶段,1型糖尿病可以依次分成3个阶段:自身抗体阴性(第一阶段);自身抗体阳性但未发展成糖尿病(第二阶段);已经发展成糖尿病(第三阶段)。他们研究发现已经发展成糖尿病的人的肠道菌群多态性显著降低,并且有几种菌群丰度明显上升(链球菌属、布劳特氏菌属等),这些菌种被定义为“病理生物”,具有潜在致病性。这些菌群在第一阶段丰度低;第二阶段丰度上升。第一阶段和第二阶段肠道菌群多态性无明显差别。

4 影响肠道微生态的可能因素

4.1 年龄

已经有几项研究^[34-35]表明老年人的微生物群的特点是多样性减少,双歧杆菌和厚壁菌门减少,拟杆菌门和肠杆菌科增加。正如上文提及,这种肠道微生物群的变化可以导致短链脂肪酸产生减少,肠道通透性增加,LPS增多,进而影响糖尿病的发生。但是鉴于随着年龄增长,众多生活方式也发生了改变,很难确定衰老本身对微生物群的影响程度有多深,且不依赖于其他因素。

4.2 运动

Clarke等^[36]发现,运动员和对照组相比表现出较高的微生物多样性。在运动员粪便标本中检出的微生物群对应于22个门、68个科、113个属,高BMI组检出9门、33科、61属,而低BMI组检出11门、33科、65属。Lambert等^[37]研究了运动对正常小鼠和糖尿病小鼠肠道菌群的影响,发现运动后糖尿病小鼠厚壁菌门比例明显上升,拟杆菌门比例显著下降,并且接近正常小鼠肠道菌群构成,而且胰岛素抵抗、空腹血糖水平也有明显改善。

4.3 肥胖

早期研究肠道微生物群与人体代谢之间的相互作用的大部分工作都集中在肥胖方面。有相关研究^[38-39]表明,肥胖可以影响肠道微生物群的多样性,而且肥胖的小鼠和人类表现出了以拟杆菌门减少和厚壁菌门增多为特征的失调现象。Le Chatelier等^[40]分析了123个非肥胖者和169个肥胖者的肠道微生物组成,两组的肠道微生物基因的数量不同,可以分为高菌群基因组和低菌群基因组,结果表明低菌群基因组有更明显的胰岛素抵抗、炎症表现,与糖尿病的发生有关。

4.4 饮食

饮食可以引起肥胖进而影响肠道微生物,但是饮食本身也可以调节肠道微生物。David等^[41]表明,短期食用完全由动物产品或植物产品组成的食物会改变微生物群落结构,并掩盖微生物基因表达的个体差异,食入动物性产品食物增加了胆汁耐受性微生物的数量,并且使代谢植物多糖的厚壁菌门数量减少,肠道微生物群可以迅速响应改变的饮食。Wu等^[42]研究发现,对10名受试者进行的控制喂养研究,在高脂/低纤维或低脂/高纤维饮食后24 h内,微生物组分发生了明显的变化,而且肠道型与饮食密切相关,特别是蛋白质、动物

脂肪（拟杆菌型）和碳水化合物（普氏菌型），有研究^[43]表明高脂饮食增加肠道通透性，细菌移位，LPS易入血导致内毒素血症，诱发炎症发生，从而导致代谢性疾病，包括糖尿病。

5 肠道菌群调节治疗糖尿病的方法

5.1 减重手术

目前常用的减重手术方式有4种：腹腔镜可调节胃绑带术（LAGB）；腹腔镜胃袖状切除术（LSG）；腹腔镜Roux-en-Y胃旁路术（LRYGB）；胆胰分流并十二指肠转位术（BPD-DS）。已经有相关研究^[44]表明，肠道菌群是减重手术改善代谢的一个机制，在啮齿动物中，与假手术对照相比，在RYGB后1周可以检测到微生物群的变化，并且埃希氏杆菌、疣微菌门相对丰度迅速并持续地增加。亦有研究^[45]表明，对于2型糖尿病患者，减重手术加药物治疗比单纯药物治疗更有效。另外减重手术后，患者肥胖症状明显改善，由肥胖引起的菌群失调也会改善。

但是减重手术也有一定风险，腹腔出血、吻合口溃疡、狭窄、漏等并发症有一定发生几率，亦有减重手术效果不明显可能。

5.2 益生菌

益生菌对于糖尿病的作用机制没有完全阐明。主要有以下可能机制^[46]：调节肠道微生态平衡，抑制炎症病原菌的入侵；调节免疫系统功能，缓解糖尿病症；保持肠道黏膜的完整性，增强其屏障功能；降低机体氧化应激反应；降低机体中的血糖水平。已经有很多研究证明益生菌可以用来调节肠道菌群，进而改善糖尿病。有研究^[47]表明乳酸菌菌株被用作治疗非酒精性脂肪肝、2型糖尿病。Calcinaro等^[48]研究了口服益生菌复合物VSL#3对非肥胖糖尿病（NOD）小鼠糖尿病发生的影响，试验组给NOD小鼠喂养VSL#3，并检测IFN- γ 、IL-10、血糖水平，观察胰岛组织变化。与对照组相比，结果显示早期口服VSL#3对NOD小鼠的糖尿病发展有抑制作用，小鼠胰岛炎症程度和胰岛 β 细胞破坏率明显下降，这可能和IL-10表达增加有关，在胰岛组织中可检测到IL-10阳性的单核细胞浸润。亦有文献^[49]表明益生菌和益生元通过改善肠道微生物群，改善T2DM和心血管疾病，进而产生胰岛素信号刺激和降胆固醇作用。

5.3 粪菌移植

粪菌移植（FMT）是将健康人粪便中的功能菌群，移植到患者胃肠道内，重建新的肠道菌群。Vrieze等^[50]做了一项研究，将患有代谢综合征的受试者随机分为两组，一组给予瘦人捐赠的异体肠道微生物，另一组给予自体肠道微生物。结果发现给予异体肠道微生物组的受试者，胰岛素敏感性上升，血糖代谢率中位数由26.2 mol/（kg·min）增至45.3 mol/（kg·min）（ $P<0.05$ ），并且产丁酸的肠道微生物数量增加。然而粪菌移植治疗糖尿病的研究甚少，需要进一步的研究；另外粪菌移植需要严格的筛查、监管，成本较大，存在供者筛查不严、漏洞等可能，广泛推广需要较长时间。

5.4 抗生素

近几年由于临床抗生素滥用，引起抗生素相关性肠炎、肠道菌群紊乱、失调等；所以目前对于抗生素治疗获益风险暂未有明确定论。有研究^[51]表明长期抗生素治疗可诱导NOD小鼠产生糖尿病肠微生物群，加速糖尿病的发生；亦有研究^[52]表明黄连素在胃肠道局部发挥作用，吸收能力差，可以调节肠道微生物，进而改善糖尿病；也有研究^[53]表明由万古霉素导致的肠道菌群改变，显著地增加了雄性NOD小鼠的1型糖尿病发病率。抗生素究竟能否应用于糖尿病治疗需要进一步的相关研究。

另外正如前面所提及的，年龄、运动、饮食、肥胖等可以引起肠道菌群失调，所以也可以通过加强锻炼、建立健康的饮食习惯来塑造健康的肠道菌群，进而预防、延缓甚至改善糖尿病。

6 总结

人类肠道微生物群与宿主共同进化了几千年，肠道微生物群调节着人类生理的许多方面：调节肠道功能；消除外源毒素；免疫系统的发育和调节；对各种病原体的保护；营养合成、吸收、代谢等等。在糖尿病的发生发展中，肠道微生物生态扮演着相当重要的角色，它可能通过BA、SCFA、慢性炎症、胃肠激素、神经系统、诱导自身免疫等相关途径参与糖尿病的发生。通过减重手术、益生菌、抗生素、粪菌移植、建立健康饮食习惯等方法对糖尿病防治有作用，但是目前有些方法暂未完全成熟，存在许多不确定性和潜在

风险, 这需要进一步研究和探索。

参考文献

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128:40–50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- [2] 孙艳, 刘波, 赵静玫, 等. 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较[J]. *世界华人消化杂志*, 2003, 11(6):863–865. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2003.06.059.
Sun Y, Liu B, Zhao JM, et al. Comparison of the gut microbiota between diabetic patients and healthy subjects in Dalian area[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2003, 11(6):863–865. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2003.06.059.
- [3] 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. doi: 10.1038/nature11450.
- [4] Shabana, Shahid SU, Irfan U. The gut microbiota and its potential role in obesity[J]. *Future Microbiol*, 2018, 13:589–603. doi: 10.2217/fmb-2017-0179.
- [5] 梁伟时, 康佳丽, 孟徐兵, 等. 肠道菌群失调与2型糖尿病并发症关系的研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(29):107–109. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2017.29.036.
Liang WS, Kang JL, Meng XB, et al. Research progress of relationship between intestinal flora alternation and type 2 diabetes mellitus[J]. *Shandong Medical Journal*, 2017, 57(29):107–109. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2017.29.036.
- [6] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
- [7] 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. doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
- [8] 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. doi: 10.1038/nature12198.
- [9] 陈淑芹, 张菁, 方启晨. 胆汁酸对糖脂及能量代谢调节作用的研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(5):947–950. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2016.05.032.
Chen SQ, Zhang J, Fang QC. Recent Progress of the Role of Bile Acids in Regulating Glucose, Lipid and Energy Metabolism[J]. *Medical Recapitulate*, 2016, 22(5):947–950. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2016.05.032.
- [10] de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, et al. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 657–669. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.013.
- [11] Suzuki T, Aoyama J, Hashimoto M, et al. Correlation between postprandial bile acids and body fat mass in healthy normal-weight subjects[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(12):1128–1131. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.04.025.
- [12] Brighton CA, Rievaj J, Kuhre RE, et al. Bile Acids Trigger GLP-1 Release Predominantly by Accessing Basolaterally Located G Protein-Coupled Bile Acid Receptors[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11): 3961–3970.
- [13] Lorenzo-Zúñiga V, Bartoli R, Planas R, et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats[J]. *Hepatology*, 2003, 37(3):551–557.
- [14] Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(10):3920–3925.
- [15] Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance[J]. *Nat med*, 2015, 21(2):159–165. doi: 10.1038/nm.3760.
- [16] 冯静, 魏亚聪, 宋光耀, 等. 肠道菌群与胆汁酸代谢[J]. *国际消化病杂志*, 2016, 36(4):237–239. doi:10.3969/j.issn.1673-534X.2016.04.012.
Feng J, Wei YC, Song GY, et al. Intestinal flora and bile acid metabolism[J]. *International Journal of Digestive Diseases*, 2016, 36(4):237–239. doi:10.3969/j.issn.1673-534X.2016.04.012.
- [17] Vrieze A, Out C, Fuentes S, et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(4):824–831. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.034.
- [18] 刘松珍, 张雁, 张名位, 等. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展[J]. *广东农业科学*, 2013, 40(11):99–103. doi:10.3969/j.issn.1004-874X.2013.11.029.
Liu SZ, Zhang Y, Zhang MW, et al. Research progress on producing mechanism and physiological functions of intestinal short chain fatty acids[J]. *Guangdong Agricultural Sciences*, 2013, 40(11):99–103. doi:10.3969/j.issn.1004-874X.2013.11.029.
- [19] McNabney SM, Henagan TM. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance[J]. *Nutrients*, 2017, 9(12). pii:E1348. doi: 10.3390/nu9121348.
- [20] Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, et al. The microbial metabolite indole-3-propionic acid improves glucose metabolism in rats, but does not affect behaviour[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2017, 7:1–7. doi: 10.1080/13813455.2017.1398262.
- [21] Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, 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. doi: 10.1371/journal.pone.0035240.
- [22] 张志岐, 束刚, 方心灵, 等. G蛋白偶联受体介导游离脂肪酸的

- 信号通路及生理功能[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2009, 25(9):789-795.
- Zhang ZQ, Shu G, Fang XL, et al. Signal Pathway and Physiological Functions of Free Fatty Acids Mediated by G Protein-coupled Receptors[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2009, 25(9):789-795.
- [23] Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N. Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes[J]. Peptides, 2018, 100:269-274. doi: 10.1016/j.peptides.2017.11.005.
- [24] Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease[J]. Curr Pharm Des 2009, 15(13):1546-1558.
- [25] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56(7):1761-1772.
- [26] Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, et al. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 99(2):85-92. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.003.
- [27] 刘砾砾, 夏宁, 梁瑜祯. 脂多糖诱导2型糖尿病大鼠模型的建立[J]. 重庆医学, 2015, 44(6):727-729. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.003.
- Liu XD, Xia N, Liang YZ. Establishing a type 2 diabetes model in rats by lipopolysaccharide[J]. Chongqing Medicine, 2015, 44(6):727-729. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.003.
- [28] Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice[J]. Eur J Nutr, 2018, 57(1):279-295. doi: 10.1007/s00394-016-1317-7.
- [29] 唐艳, 刘志洲, 邓英, 等. 5-羟色胺与Toll样受体及肠道菌群之间关系的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(12):1470-1473. doi:10.13381/j.cnki.cjm.201612028.
- Tang Y, Liu ZZ, Deng Y, et al. Research in relationship among 5-hydroxytryptamine, Toll-like receptors and intestinal microbiota[J]. Chinese Journal of Microecology, 2016, 28(12):1470-1473. doi:10.13381/j.cnki.cjm.201612028.
- [30] Herrera R, Manjarrez G, Nishimura E, et al. Serotonin-related tryptophan in children with insulin-dependent diabetes[J]. Pediatr Neurol, 2003, 28(1):20-23.
- [31] Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases[J]. Front Microbiol, 2018, 9:432. doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.
- [32] Giongo A, Gano KA, Crabb DB, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes[J]. ISME J, 2011, 5(1):82-91. doi: 10.1038/ismej.2010.92.
- [33] Kostic AD, Gevers D, Siljander H, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(2):260-273. doi: 10.1016/j.chom.2015.01.001.
- [34] Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(Suppl 1):4586-4591. doi: 10.1073/pnas.1000097107.
- [35] Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly[J]. Nature, 2012, 488(7410):178-184. doi: 10.1038/nature11319.
- [36] Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity[J]. Gut, 2014, 63(12):1913-1920. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306541.
- [37] Lambert J, Bomhof M, Myslicki J, et al. Exercise training modifies gut bacterial composition in normal and diabetic mice (LB434)[J]. Faseb J, 2014, 28(Suppl 1):434.
- [38] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(31):11070-11075.
- [39] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. Nature, 2006, 444(7122):1022-1023.
- [40] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. Nature, 2013, 500(7464):541-546. doi: 10.1038/nature12506.
- [41] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. Nature, 2014, 505(7484):559-563. doi: 10.1038/nature12820.
- [42] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. Science, 2011, 334(6052):105-108. doi: 10.1126/science.1208344.
- [43] 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. doi: 10.2337/db07-1403.
- [44] Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(178):178ra41. doi: 10.1126/scitranslmed.3005687.
- [45] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-5-year outcomes[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7):641-645. doi: 10.1056/NEJMoa1600869.
- [46] 韩璿, 吴正钧, 鄢明辉, 等. 益生菌防治糖尿病的研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2016, 39(6): 20-24. doi:10.15922/j.cnki.jdst.2016.06.005.
- Han J, Wu ZJ, Yan MH, et al. Progress in Research on Probiotics in the Prevention and Control of Diabetes[J]. Journal of Dairy Science and Technology, 2016, 39(6): 20-24. doi:10.15922/j.cnki.jdst.2016.06.005.
- [47] Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, et al. In vitro and in vivo inhibition of Helicobacter pylori by Lactobacillus casei strain Shirota[J]. Appl Environ Microbiol, 2004, 70(1):518-526.

- [48] Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M, et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(8):1565–1575.
- [49] Yoo JY, Kim SS. Probiotics and prebiotics: Present status and future perspectives on metabolic disorders[J]. *Nutrients*, 2016, 8(3):173. doi: 10.3390/nu8030173.
- [50] 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. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
- [51] Brown K, Godovannyi A, Ma C, et al. Prolonged antibiotic treatment induces a diabetogenic intestinal microbiome that accelerates diabetes in NOD mice[J]. *ISME J*, 2016, 10(2):321–332. doi: 10.1038/ismej.2015.114.
- [52] Han J, Lin H, Huang W. Modulating gut microbiota as an anti-diabetic mechanism of berberine[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(7):RA164–167.
- [53] Candon S, Perez-Arroyo A, Marquet C, et al. Correction: Antibiotics in Early Life Alter the Gut Microbiome and Increase Disease Incidence in a Spontaneous Mouse Model of Autoimmune Insulin-Dependent Diabetes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147888. doi: 10.1371/journal.pone.0147888.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 廖孝枫, 刘合利. 肠道微生态与糖尿病的关系及研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(4):506–513. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.017

Cite this article as: Liao XF, Liu HL. Association of intestinal microecological environments with diabetes mellitus and the research progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(4):506–513. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.017

“第十届全国疝和腹壁外科学术大会”通知

由中华医学会外科学分会、中华医学会外科学分会疝和腹壁外科学组主办、湖南省医学会外科专业委员会疝和腹壁外科学专业学组、中南大学湘雅二医院、复旦大学附属华东医院承办的“第十届全国疝和腹壁外科学术大会”将于2018年7月19日至7月22日在湖南省长沙市世纪金源大酒店隆重召开,本次大会的主题是“继往开来,走向新时代”。我们诚挚地邀请您莅临本次盛会。

届时来自国内外的疝和腹壁外科领域的专家、学者将齐聚一堂,对疝和腹壁外科以及其他相关问题进行深入探讨,并有现场手术演示和精彩的学术报告,本次会议将对中国疝和腹壁外科的创新发展、国际领先概念和技术、材料学的发展与新概念、疝病注册系统和质量标准体系等焦点问题进行广泛而深入的讨论。也将为广大疝和腹壁外科领域的医生们提供一个更深入地了解国际领域的新知识、新技术、新成果以及未来发展趋势的平台,将极大地推动疝和腹壁外科领域国际间的交流与合作,对我国疝和腹壁外科事业的进一步繁荣有着举足轻重的意义。

我们衷心期待与您相聚在美丽的湖南,共同见证本次盛会,携手共创疝和腹壁外科领域美好的未来!

征文内容: 1. 疝和腹壁外科领域的新进展; 2. 腹腔镜、机器人技术在疝外科领域的发展和热点; 3. 各类疝的手术的术式创新与发展; 4. 材料学的研究、发展与展望; 5. 疝外科的并发症问题; 6. 典型病例分享; 7. 腹壁肿瘤; 8. 胃食道返流疾病的诊断、治疗和焦点争论问题; 9. 疝病患者注册系统和统计学研究; 10. 疝病治疗的质量控制及优化管理体系问题; 11. 疝病临床研究的“伦理学问题”和“规范化问题”; 12. 疝和腹壁外科的规范化和继续教育; 13. 儿童疝的热点问题。

会议官方网站为 <http://2018.chinaherniasociety.org>

会议地址: 湖南省长沙市世纪金源大酒店(长沙市开福区金泰路199号) 电话: 86-731-85958888

第十届全国疝和腹壁外科学术大会 秘书处

电话: 010-57208633 传真: 010-59600396-8008 邮箱: chs_info@163.com

联系人: 周建平 13808486959; 陈革 13601652218

论文摘要投递截止日期: 2018年6月30日 参会代表会前注册截止日期: 2018年6月30日

注册参会者将授予国家级继续教育项目I类学分。

中华医学会外科学分会
中华医学会外科学分会疝和腹壁外科学组