

## 从肠道微生态角度探讨2型糖尿病的发病机制以及治疗措施

贺云<sup>1</sup>, 杨丽霞<sup>2\*</sup>, 邱连利<sup>3</sup>

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医药研究院, 兰州 730020;  
3. 甘肃省中医院, 兰州 730699)

**[摘要]** 糖尿病是对人类健康构成极大威胁的一类疾病,其发生、发展往往与遗传和环境等多种因素有关。根据2017年第八版糖尿病联合会糖尿病图谱显示全世界约有4.25亿糖尿病患者,预计到2045年,糖尿病患者将会增加到7亿,成为一个日益引起全世界关注的健康问题。其中,2型糖尿病患者人数占总人数的90%以上,因此,研究病理机制对于有效预防和治疗2型糖尿病具有重要意义。肠道菌群与人类共存,为人类重要的微生态系统,参与人体物质和能量代谢。近年来,随着高通量测序技术的发展,大量研究表明除了肥胖、遗传和胰岛素功能紊乱外,肠道菌群紊乱也可能导致糖尿病。2型糖尿病患者不平衡的饮食结构破坏了肠道菌群的平衡,一般认为,2型糖尿病的发生发展可能是营养过剩引起肠道微生物紊乱的结果之一。但是,肠道菌群是如何参与2型糖尿病的发生发展尚未有明确的机制。目前,普遍认为肠道菌群可能通过参与胆汁酸代谢、短链脂肪酸代谢、低水平的炎症反应等途径影响了机体的代谢。对于2型糖尿病的预防和治疗目前主要以药物控制为主,通过外科手术、增加益生菌、粪便移植等方法干预肠道菌群来调整肠道微生态为2型糖尿病的预防和治疗提供了新手段,本文就近年来有关2型糖尿病与肠道微生态之间的相互作用以及未来可能的治疗措施进行综述。

**[关键词]** 肠道菌群; 肠道菌群失调; 2型糖尿病(T2DM); T2DM治疗

**[中图分类号]** R2-0;R285.5;G353.11;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)15-0229-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201538

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200527.0847.001.html>

**[网络出版日期]** 2020-5-27 14:08

### Discussion on Pathogenesis and Treatment of Type 2 Diabetes from Perspective of Intestinal Microecology

HE Yun<sup>1</sup>, YANG Li-xia<sup>2\*</sup>, QIU Lian-li<sup>3</sup>

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Gansu Province Academy of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730020, China;

3. Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730699, China)

**[Abstract]** Diabetes is a kind of disease which poses a great threat to human health. Its occurrence and development are often related to many factors such as heredity and environment. According to the eighth edition of Diabetes Federation's diabetes map in 2017, there are about 425 million diabetics in the world. It is estimated that by 2045, the number of diabetics will increase to 700 million, becoming a health problem that has attracted increasing attention all over the world, among which the number of type 2 diabetics (T2DM) accounts for more than 90% of the total. Therefore, it is of great significance to study the pathological mechanism for the effective prevention and treatment of diabetes. Intestinal microflora coexists with human beings and forms an important micro ecosystem, which is involved in the metabolism of substance and energy. In recent years, with the development of high-throughput sequencing technology, a large number of studies have shown that in addition to

**[收稿日期]** 20191015(008)

**[基金项目]** 甘肃省中医药管理局2018年中医药防治重大疾病科研课题项目(GZKZD-2018-01)

**[第一作者]** 贺云,在读硕士,从事中医药防治糖尿病研究,E-mail:heyun0205@163.com

**[通信作者]** \*杨丽霞,博士,硕士生导师,主任医师,从事中医药防治糖尿病研究,E-mail:yanglixia-415@163.com

obesity, genetic and insulin dysfunction, intestinal flora disorder may also lead to diabetes. The unbalanced diet structure of T2DM patients destroys the balance of intestinal flora. It is generally believed that the occurrence and development of T2DM may be one of the results of the intestinal microbial disorder caused by over nutrition. However, there is no clear mechanism of how intestinal flora participates in the development of T2DM. At present, it is generally believed that the intestinal flora may affect the metabolism of the body through the participation in bile acid metabolism, short chain fatty acid metabolism, low-level inflammatory response and other ways. At present, the prevention and treatment of T2DM is mainly based on drug control. Through surgical operation, increasing the number of probiotics, fecal transplantation and other methods to intervene the intestinal microflora to adjust the intestinal microflora, it provides a new means for the prevention and treatment of T2DM. This paper discusses the interaction between T2DM and intestinal microflora in recent years and the possible treatment measures in the future.

[Key words] intestinal flora; intestinal flora imbalance; type 2 diabetes(T2DM); T2DM treatment

糖尿病是一种内分泌代谢性疾病,其特征是胰岛素缺陷导致的高血糖症,分为1型糖尿病(T1DM)和2型糖尿病(T2DM)。T1DM发生的原因是胰岛素分泌绝对不足,称为胰岛素依赖性糖尿病。T2DM在临床上普遍多见,又称为非胰岛素依赖性糖尿病或者成人型糖尿病,以胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足为病理生理基础,其伴随的高血糖症可以引起各种靶组织的病理和功能变化<sup>[1]</sup>。肠道菌群作为人体的一个重要器官,在代谢、营养、免疫方面有重要作用<sup>[2]</sup>。目前T2DM的发病机制尚不明确,前人的研究表明T2DM的发生发展与肠道菌群的失调有密切关系。最新的一项研究通过对345个中国人的肠道微生物进行宏基因组关联分析,鉴定了约6万种与糖尿病相关的分子标记,并在分子水平上阐明了糖尿病个体与非糖尿病个体之间肠道微生物组成的差异<sup>[3]</sup>。有研究者使用16SrDNA高通量测序方法发现代谢参数与微生物多样性之间存在显著相关性,即肠道菌群的结构可以调节糖尿病的发生发展。因此,笔者就近年来有关肠道菌群与T2DM之间的相关性研究进行综述,旨在从肠道生态角度寻找有效的抑制胰岛素抵抗的分子靶点以及治疗措施。

## 1 人类肠道菌群的形成和功能

肠道微生物群是人体的重要组成部分,正常的肠道微生物有代谢、营养、抗菌、维护肠黏膜与免疫调节的作用<sup>[4]</sup>。近年来,由于基因测序的快速发展,对人类肠道微生物群在健康和疾病方面的认识逐渐深入。肠道微生物群拥有多达1 000种细菌,这些细菌编码约500万个基因,被称为“遗忘的器官”。在新生儿出生后,肠道微生物就立即定植于肠道<sup>[5]</sup>。随着年龄的增长,受到饮食、体力活动、疾病、治疗

等因素的影响,肠道菌群的种类、数量会发生相应的变化,但是在健康成年人体内,肠道微生物群是相对稳定的<sup>[6]</sup>。肠道菌群失衡是指过度生长或细菌易位等导致微生物菌群结构或数量发生改变,破坏机体内在和外界环境的稳定性的一种病理状态,会诱发或加重疾病,危害机体健康<sup>[7]</sup>。近年来,大量研究表明许多疾病的发生发展都与肠道微生物的失衡有关,如炎症性肠病、哮喘、肥胖、糖尿病、心血管疾病等<sup>[8]</sup>。

## 2 T2DM患者的肠道菌群

T2DM是临床常见的代谢性疾病,其发病机制尚不明确,肠道菌群是人体内最大的微生态系统,参与体内物质和能量的代谢。最近的研究表明除了肥胖、遗传和胰岛素功能的紊乱,肠道菌群的紊乱可能也是导致糖尿病的重要原因。T2DM患者的饮食中过多摄入盐、糖、脂肪等,不均匀的饮食结构导致肠道微生物结构的破坏,主要以益生菌数量减少和致病菌的数量增加为特征<sup>[2]</sup>。HORIE等<sup>[9]</sup>通过建立T2DM小鼠模型,比较了健康小鼠和T2DM小鼠肠道菌群的不同,发现双歧杆菌只在健康小鼠中检测到,但是在T2DM小鼠的肠道中检测到了绿脓杆菌而在健康小鼠肠道中未见到,研究还发现,绿脓杆菌是在晚期糖尿病小鼠中发现的。VALLABH等<sup>[10]</sup>对比了20名正常人,15名糖尿病早期患者以及14名T2DM患者的肠道菌群的不同,发现非糖尿病患者肠道菌群中厚壁菌的相对丰度为39.7%,糖尿病前期组为38.2%,T2DM患者为34.4%,同时在T2DM患者中也发现大肠埃希菌的含量较高,而双歧杆菌的含量较低。这些发现均支持肠道菌群可能参与糖尿病发病机制的假说,然而,在关于糖尿病的肠道微生物组学

数据中并没有一致的结论,可能与很多潜在的混淆因素有关,例如,糖尿病患者饮食、体质量指数以及是否服药等,因此还需要进一步验证肠道菌群与糖尿病之间可能的发病机制。

### 3 肠道菌群失调与T2DM发病可能的机制

T2DM是一种异质性疾病,最常见的特征是胰

岛素抵抗,即在胰腺 $\beta$ 细胞无能力生产和提供足够的胰岛素以满足需求的情况下,胰岛素介导的葡萄糖摄取减少的状态<sup>[11]</sup>。目前与肠道微生物生态相关的机制<sup>[7]</sup>可能有胆汁酸学说,短链脂肪酸学说,内毒素学说等。T2DM发病机制与肠道菌群的关系见图1。

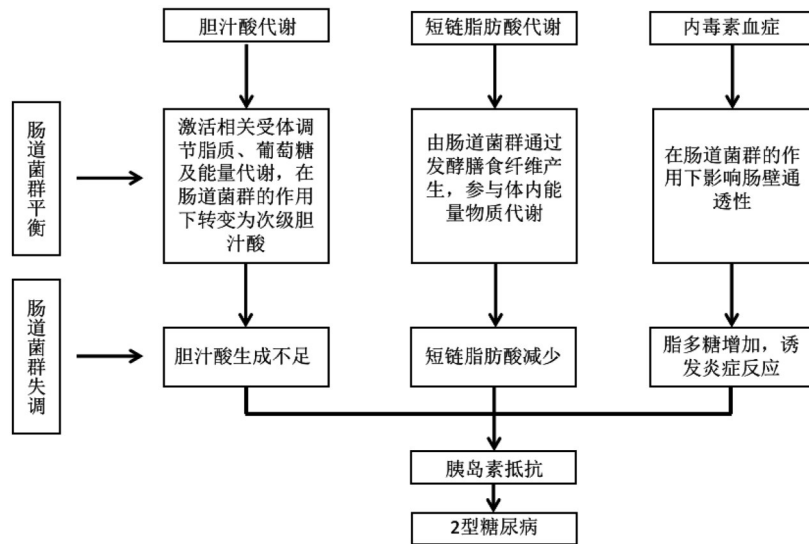


图1 T2DM发病机制与肠道菌群的关系

Fig. 1 Relationship between pathogenesis of type 2 diabetes and intestinal flora

**3.1 肠道菌群与胆汁酸代谢** 胆汁酸是由肝脏中的胆固醇合成的,参与食物消化的过程,并且在调节机体代谢方面有重要作用,胆汁酸与法尼醇X受体(FXR)和G蛋白偶联受体(TGR-5)结合激活相关信号通路来调节脂质、葡萄糖以及能量代谢<sup>[12]</sup>。在小鼠实验中,胆汁酸与 $\beta$ 细胞中的FXR受体结合,会刺激胰岛素分泌,在另外一项研究中表明小鼠中FXR基因敲除会导致葡萄糖耐量和胰岛素敏感性降低。胆汁酸在回肠末端重新被吸收,通过门静脉重新返回肝脏,称为“肝肠循环”。一部分胆汁酸未参加肝肠循环,在肠道菌群的生物转化作用下形成次级胆汁酸。因此,肠道菌群的改变在胆汁酸转为次级胆汁酸的过程中起关键作用,尤其某些梭菌,已经被证实在将胆汁酸转化为次级胆汁酸中具有活性,因此可能会影响人体的葡萄糖代谢<sup>[13]</sup>。有研究表明,与无菌小鼠相比,正常小鼠的胆汁酸明显减少,另外,细菌胆汁酸的代谢会影响FXR信号传导,从而影响机体的代谢,给小鼠接种过量表达BSH(胆盐水解酶基因)高活性等位基因的大肠杆菌,发现FXR信号传导增强,并导致体质量增加和肝脏甘油三酯和糖耐量异常<sup>[14]</sup>。由此可见,肠道菌群影响胆汁酸和血糖的的调节,揭示可以通过调节

肠道菌群来减轻胆汁酸介导的某些代谢性疾病,如T2DM<sup>[15]</sup>。

**3.2 肠道菌群与短链脂肪酸代谢** 短链脂肪酸(SCFA)是肠道菌群通过发酵膳食纤维产生的,参与体内能量物质代谢,主要有丁酸、丙酸和乙酸等<sup>[16]</sup>。目前被认为与肥胖以及糖尿病的病因有关,可能是SCFA通过分泌肠源性信号激素进入全身循环从而影响宿主的能量物质代谢。一些体外和动物研究表明SCFA是能量稳态和葡萄糖代谢的重要调节剂<sup>[17]</sup>,细胞培养研究表明,丁酸酯、丙酸酯和乙酸酯可能会通过减少细胞内脂来降低脂肪的产生<sup>[18]</sup>。此外,有研究发现,对高脂喂养的小鼠口服醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐都可以防止体质量增加,并改善胰岛素敏感性<sup>[19]</sup>,CANFORA等<sup>[20]</sup>对超重男性输注SCFA混合物发现会增加脂肪氧化和能量消耗。借助全基因组相关联的先进测序技术,科学家在345名中国个体中发现患有T2DM的人群中产生丁酸的罗伊氏菌(*Roseburia intestin*)和法氏杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)浓度较低,而格氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*),变形杆菌和某些梭菌的浓度较高<sup>[21]</sup>。因此,当肠内稳态破坏时,肠道菌群会对短链脂肪酸的含量产生影响,进而影响宿主

的能量代谢、胰岛素抵抗和糖尿病的发生发展。

**3.3 肠道菌群与内毒素血症** 糖尿病的特征之一是低水平的炎症状态,可能与脂多糖的增多有关,脂多糖是革兰氏阴性细菌外膜的主要成分,肠道菌群紊乱会导致革兰氏阴性菌的数量增多,肠壁通透性增加,脂多糖的的血浆浓度也会随之增加,大量的脂多糖会进入血液循环,激活CD14/Toll样受体4(TLR4),释放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- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等,进而引发机体慢性炎症反应,最终导致了胰岛素抵抗。目前已被证实在诱导糖尿病等代谢性疾病的发生发展中有重要作用,因此称为“代谢性内毒素血症”<sup>[22]</sup>。实验证实通过给小鼠高脂饮食或者持续注射脂多糖后空腹血糖升高以及胰岛素抵抗,并且在代谢性炎症方面,还观察到肝脏、肌肉组织中的IL-1,IL-6,TNF- $\alpha$ 的浓度也升高<sup>[23]</sup>。通过益生菌治疗后,可以逆转从肠道到组织的细菌移位过程,改善机体整体慢性炎症反应和代谢状况,表明这可能是一种新的治疗靶点<sup>[24]</sup>。

#### 4 T2DM的治疗与肠道菌群的改变

**4.1 药物治疗 T2DM** 二甲双胍是最常用的口服降糖药之一,被认为是T2DM患者的最佳初始治疗方案<sup>[25]</sup>,可以抑制肝脏中的葡萄糖生成,增加胰岛素敏感性并增强肝和骨骼肌的外周葡萄糖摄取<sup>[26]</sup>。LEE等<sup>[27]</sup>研究了接受高脂饮食的肥胖小鼠和正常饮食的小鼠中二甲双胍诱导的肠道菌群组成和代谢功能的变化,发现在二甲双胍的治疗期间,肠道菌群的多样性降低,并且阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)的丰度增加,这与SHIN等<sup>[28]</sup>的研究结果一致,通过喂养小鼠高脂饮食诱发肥胖,发现与未给予二甲双胍的肥胖小鼠相比,二甲双胍会导致阿克曼细菌(*A.muciniphila*)含量更高。最近的研究表明,抗生素可以减轻体质量、增加胰岛素敏感性,有研究者通过在小鼠的新生阶段服用万古霉素发现许多革兰氏阴性和阳性细菌被清除,而阿克曼细菌(*A.muciniphila*)未受到影响,成为优势菌种,并且研究表明成年小鼠在新生儿时期用万古霉素治疗后血糖水平会显著降低。小檗碱是用于治疗细菌性腹泻的中草药提取物的主要成分,其还可以通过调节肠道菌群和降低葡萄糖和胰岛素抵抗而具有抗糖尿病作用<sup>[20]</sup>。因此,需要进一步研究药物治疗糖尿病对于肠道菌群的改变,可更加合理用药,从而发挥最佳降糖效果。

**4.2 外科手术治疗 T2DM** 有学者发现最初旨在

促进减肥的几种减肥手术可以有效地治疗T2DM,因此开始考虑将减肥手术用于治疗T2DM中,将其称为“代谢手术”,并进行了大量随机临床试验比较了糖尿病的各种外科手术干预与非外科手术干预,一致地证明了前者在改善所有血糖变量以及其他代谢方面具有优势<sup>[29]</sup>。例如,MILONE等<sup>[30]</sup>筛选了53名肥胖的糖尿病患者进行袖胃切除术(SG)和微性胃旁路术(MGB),发现体质量指数和血糖明显下降,且在后期的随访中发现手术治疗对患者有持久作用。有研究称最初的改善可能是由于术后的热量限制作用,但是随着代谢反应的增强以及时间的推移保持这些改善的机制尚未明确。有报道称可能与微生物组的改变有关,并提出可能是肠道菌群可能通过增加对饮食中能量的吸收、改变代谢和食欲的信号传导途径以及诱发慢性炎症来发挥作用。一些研究表明,在肥胖的人类和小鼠的肠道中,厚壁菌(*Fimicutes*)与拟杆菌(*Bacteroidetes*)的比例会增加,并且会随着体质量减轻而下降。另外一项研究表明,将微生物群从胃转流术(RYGB)处理的小鼠转移至无菌小鼠会导致体质量减轻,证明术后胃肠道微生物组的变化可能有助于体质量减轻<sup>[11]</sup>。因此,了解肠道菌群和减肥手术之间的关系可以发展非手术干预措施来诱导持续的体质量减轻。

**4.3 益生菌治疗 T2DM** 当前的许多研究表明T2DM患者的肠道菌群发生明显改变,因此,对肠道菌群进行调控可能是预防和管理代谢综合症的一种有效方法。益生菌是指具有活性的非致病性微生物,双歧杆菌和乳酸菌是常用的益生菌,可以通过降低肠道内pH值并抑制各种致病菌的生长,从而保持肠道菌群的平衡<sup>[31]</sup>。一项研究表明,每天摄入200 mL的奶昔,其中包含 $4 \times 10^8$  CFU $\cdot$ 100 mL<sup>-1</sup>嗜酸乳杆菌, $4 \times 10^8$  CFU $\cdot$ 100 mL<sup>-1</sup>双歧杆菌和10 g $\cdot$ L<sup>-1</sup>低聚果糖,会导致T2DM患者个体血糖降低。在同一研究小组的另一项研究中发现,给糖尿病孕妇接受益生菌补充剂治疗发现可降低怀孕期间和分娩后长达12个月的血糖,降低胰岛素浓度并提高胰岛素敏感性<sup>[32]</sup>。一项在小鼠的研究中发现,肥胖小鼠和T2DM小鼠的中的细菌*A.muciniphila*丰度下降,*A.muciniphila*是一种生活在消化道的营养丰富的黏液层的主要细菌,用益生菌喂养后,*A.muciniphila*的丰度恢复正常并且改善了代谢状况<sup>[33]</sup>。

**4.4 粪菌移植疗法治疗 T2DM** 近年来,随着人们对肠道菌群的认识逐渐深入,提出一种新型治疗方法—粪菌移植法。粪菌移植法是将健康捐助者粪

便中的菌群移植到患者的胃肠道中,恢复患者的正常肠道菌群,以此来达到治疗疾病的目的。在动物研究中,将肥胖小鼠的肠道菌群移植到正常体质量的小鼠的肠道,发现小鼠的体质量增加。相反,从偏瘦人群捐赠的粪便向代谢综合症患者移植发现会改善胰岛素的敏感性<sup>[34]</sup>。有报道称将偏瘦男性的肠道菌群输注给超重男性,6周后检测到超重男性的外周胰岛素敏感性有所改善<sup>[22]</sup>。

## 5 小结

正常情况下,肠道菌群保持平衡能够在宿主组织上发挥关键的生物学作用,从代谢调节到免疫调节,如果肠道菌群紊乱会导致管腔内容物进入下层组织,从而进入血液,引发免疫反应激活和随后的肠道炎症,这可能导致各种疾病,包括感染性小肠结肠炎、肥胖、糖尿病、肠易激综合征等<sup>[35]</sup>。肠道菌群失调导致大量脂多糖进入血液中引发了内毒素血症,进而导致胰岛素抵抗影响糖尿病的发生发展。随后大量的研究也证明了T2DM的发生发展与普通的细菌移位有关,在高脂饮食引起的糖尿病早期发作期间,肠道细菌通过肠黏膜转移到了血液和肠系膜脂肪组织中,引发了低度菌血症,这种表现在使用6周的益生菌治疗后得以纠正,因此提出了一种新的代谢治疗方法,即通过调整肠道菌群的紊乱、逆转细菌的移位来预防糖尿病的发病率。另外,肠道微生物负责许多重要的代谢以及信号传导功能,包括复杂多糖(如淀粉)的消化、葡萄糖和胆固醇代谢的胆汁酸的生物转化以及丁酸和乙酸盐等短链脂肪酸产生等,这些代谢产物对宿主的健康产生不可或缺的作用<sup>[36]</sup>。最新数据表明这些代谢产物是葡萄糖、脂质代谢和能量消耗的重要关键调节剂,参与预防肥胖,胰岛素抵抗,T2DM和代谢综合征<sup>[11]</sup>。综上所述,人类肠道菌群的变化与T2DM的发生发展有密切关系,因此,通过药物、减肥手术、补充益生菌以及粪菌移植等方法来调节肠道菌群,影响这些代谢产物对宿主能量的调节为治疗T2DM提供了一个新的治疗途径。尽管这些新的治疗方式取得了较好疗效,但仍然存在争议,比如益生菌会增加机会性感染的可能性,特别是在危重病的成年人和新生儿中,偶有细菌血症和真菌血症的报道。同样,使用粪菌移植术也会发生腹胀、腹泻和低烧等不良反应<sup>[36]</sup>。因此,T2DM患者是否能在未来获得更多的治疗措施,仍需要多中心、大样本的研究来不断地了解以及更加深入的研究肠道菌群与T2DM之间的机制。

## [参考文献]

- [1] ASSOCIATION A D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2010, doi: 10.2337/dc10-S062.
- [2] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24):2369-2379.
- [3] MA Q T, LI Y Q, LI P F, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora [J]. *Biomed Pharmacoth*, 2019, 117: 109138.
- [4] SEBASTIAN D J J, SANCHEZ S C. From the intestinal flora to the microbiome [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2018, 110(1):51-56.
- [5] MILANI C, DURANTI S, BOTTACINI F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota [J]. *Microbio Mol Biol Rev*, 2017, 81(4):1-67.
- [6] D'ARGENIO V, SALVATORE F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2015, 451:97-102.
- [7] SHI N, LI N, DUAN X W, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system [J]. *Mil Med Res*, 2017, 4(3):170-177.
- [8] BARKO P C, MCMICHAEL M A, SWANSON K S, et al. The gastrointestinal microbiome: a review [J]. *J Vet Intern Med*, 2018, 32(1):9-25.
- [9] HORIE M, MIURA T, HIRAKATA S, et al. Comparative analysis of the intestinal flora in type 2 diabetes and nondiabetic mice [J]. *Experimental Animals*, 2017, 66(4):405-416.
- [10] VALLABH S, LAMBETH S M, TRECHELLE C, et al. Composition diversity and abundance of gut microbiome in prediabetes and type 2 diabetes [J]. *J Diabetes*, 2015, 2(2):108-114.
- [11] CATOI A F, PARVU A, MURESAN A, et al. Metabolic mechanisms in obesity and type 2 diabetes: insights from bariatric/metabolic surgery [J]. *Obes Facts*, 2015, 8(6):350-363.
- [12] BATTERHAM R L, CUMMINGS D E. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(6):893-901.
- [13] RAMÍREZ-PÉREZ O, CRUZ-RAMÓN V, CHINCHILLA-LÓPEZ P, et al. The role of the gut microbiota in bile acid metabolism [J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(S1):15-20.
- [14] LUKASZ K, TOMASZ S, AGNIESZKA C, 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 Gastroentero*, 2016, 22(39): 8698-8719.
- [15] STALEY C, WEINGARDEN A R, KHORUTS A, et al. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states[J]. *App Microbio Biotechnol*, 2017, 101(1):47-64.
- [16] HU J M, LIN S L, ZHENG B D, et al. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(8): 1243-1249.
- [17] CANFORA E E, JOCKEN J W, BLAAK E E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10): 577-591.
- [18] OHIRA H, FUJIOKA Y, KATAGIRI C, et al. Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(5): 425-442.
- [19] SAHURI-ARISOYLU M, BRODY L P, PARKINSON J R, et al. Reprogramming of hepatic fat accumulation and 'browning' of adipose tissue by the short-chain fatty acid acetate [J]. *Int J Obes*, 2016, 40(6): 955-963.
- [20] CANFORA E E, VAN D B C M, JOCKEN J W E, et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2360.
- [21] LI W, DUFFY A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes [J]. *J Nutr*, 2017, 147(7): 1468S-1475S.
- [22] CANI P D, OSTTO M, GEURTS L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity[J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(4):279-288.
- [23] HARSCH I A, KONTUREK P C. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "old" diseases[J]. *Med Sci*, 2018, 6(2):32.
- [24] JACQUES A, CHABO C, AURELIE W, 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.
- [25] SANCHEZ-RANGEL E, INZUCCHI, SILVIO E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9):1586-1593.
- [26] CEFALU W T, NAUCK M A, BUSE J B, et al. Beyond metformin: safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management reflections from a diabetes care editors' expert forum[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(9):2647-2659.
- [27] LEE H, KO G P. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(19):5935-5943.
- [28] SHIN N R, LEE J C, LEE H Y, 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.
- [29] CUMMINGS D E, RUBINO F, METABOLIC. Surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(2):257-264.
- [30] MILONE M, DI M M N D, LEONGITO M, et al. Bariatric surgery and diabetes remission: sleeve gastrectomy or mini-gastric bypass [J]. *World J Gastroentero*, 2013, 19(39):6590-6597.
- [31] WANG Y, WU Y P, WANG Y Y, et al. Antioxidant properties of probiotic bacteria [J]. *Nutrients*, 2017, 9(5):E521.
- [32] ALINE C C, ALLAIN A B, JOAO F, M, et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes [J]. *Nutr J*, 2014, 13:60.
- [33] EVERARD A, BELZER C, GEURTS L. Cross-talk between *akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(22):9066-9071.
- [34] MULLA C M, MIDDELBECK R J W, PATTI M E, et al. Mechanisms of weight loss and improved metabolism following bariatric surgery [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1411(1):53-64.
- [35] LIN L, ZHANG J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases [J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1):2.
- [36] SIDHU M, DAVID V D P. The gut microbiome [J]. *Aust Fam Physician*, 2017, 46(4):206.

[责任编辑 孙丛丛]