

肠道菌群与2型糖尿病的研究进展

岑冰

武警特色医学中心 天津 300510

摘要: 2型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 是一种复杂的代谢性疾病, 传统上认为其发病与胰岛素抵抗和 β 细胞功能受损有关。近年来, 大量证据表明, 肠道菌群 (Gut Microbiota) 作为人体的“第二基因组”, 其结构紊乱 (生态失调, Dysbiosis) 与T2DM的发生发展密切相关。本综述旨在探讨肠道菌群影响T2DM的潜在机制, 包括短链脂肪酸 (SCFAs) 的产生、胆汁酸代谢、内毒素血症及免疫调节等, 并展望基于肠道菌群调控的新型治疗策略, 为T2DM的个体化综合管理提供新视角。

关键词: 肠道菌群; 2型糖尿病; 短链脂肪酸; 治疗研究; 研究进展

引言: 2型糖尿病是一种常见的慢性代谢性疾病, 其发病率逐年上升, 给患者的健康和生活质量带来了严重影响。近年来, 随着对肠道菌群研究的不断深入, 发现肠道菌群的结构与功能失衡是2型糖尿病发生发展的重要诱因, 通过调控肠道菌群改善糖代谢紊乱成为研究热点。因此, 系统梳理肠道菌群与2型糖尿病的关联及治疗研究进展, 具有重要的理论和实际意义。

1 肠道菌群与2型糖尿病的关联机制

1.1 短链脂肪酸理论

短链脂肪酸 (SCFAs) 由肠道菌群发酵膳食纤维生成, 主要有乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐, 在调节宿主糖代谢中作用关键。乙酸盐是合成胆固醇与脂肪酸前体, 调节肝脏脂质代谢; 丙酸盐参与糖异生, 减少肝脏葡萄糖输出; 丁酸盐是结肠上皮细胞主要能量源, 还能激活肠道糖异生通路, 改善能量平衡。2型糖尿病患者肠道内SCFAs产生菌 (如嗜粘杆菌等) 丰度降低, 使SCFAs水平下降。SCFAs与肠上皮细胞表面G蛋白偶联受体 (GPR41、GPR43) 结合, 可促进PYY分泌、GLP-1释放, 增强饱腹感与胰岛素分泌, 还能抑制细胞凋亡、调节胰岛素信号通路, 改善胰岛素抵抗^[1]。

1.2 胆汁酸理论

胆汁酸的代谢转化与肠道菌群密切相关, 而胆汁酸代谢紊乱可通过信号通路异常诱发2型糖尿病。肠道菌群中的胆盐水解酶可将结合型胆汁酸转化为游离型胆汁酸, 游离型胆汁酸可激活G蛋白偶联受体TGR5和法尼基衍生物X受体 (FXR)。Perino等研究发现, TGR5激活可减少巨噬细胞在脂肪组织的聚集, 减轻慢性炎症反应, 改善脂肪细胞对胰岛素的敏感性; Fang等证实, 特异性激活肠道FXR能抑制饮食诱导的体重增加, 减少肝脏葡萄糖生成。2型糖尿病患者肠道菌群失衡会导致胆汁酸转化异

常, 使TGR5与FXR信号通路激活不足, 引发糖脂代谢紊乱, 加剧疾病进展^[2]。

1.3 内毒素致病机理

内毒素即革兰氏阴性菌细胞壁成分脂多糖 (LPS), 肠道菌群失衡时, 革兰氏阴性菌比例升高, LPS大量释放并突破受损的肠道屏障, 引发代谢性内毒素血症。LPS通过激活toll样受体4 (TLR4) 信号通路, 诱发全身慢性炎症反应: 一方面, 炎症因子会损伤胰岛 β 细胞结构与功能, 减少胰岛素合成与分泌; 另一方面, 炎症反应会干扰内皮细胞功能, 阻碍胰岛素在组织细胞间的转运, 进一步加剧胰岛素抵抗。

2 基于肠道菌群的2型糖尿病治疗研究现状

2.1 饮食干预调控肠道菌群

饮食是调节肠道菌群结构的关键, 合理饮食干预能通过优化肠道菌群改善2型糖尿病患者糖代谢。高膳食纤维饮食可富集短链脂肪酸 (SCFAs) 产生菌, 增加肠道SCFAs含量以降糖。上海交大团队在Science发表研究证实, 2型糖尿病患者摄入高膳食纤维后, 特定SCFAs产生菌丰度提升, GLP-1分泌增加, 糖化血红蛋白水平改善^[3]。地中海饮食增加有益菌、减少有害菌; 低碳水化合物饮食改变菌群代谢谱、降低内毒素水平、缓解炎症, 对2型糖尿病控制有益。

2.2 T2DM患者的肠道菌群特征 (生态失调)

多项宏基因组学研究 (如中国的MetaHIT研究) 一致表明, T2DM患者与健康人群的肠道菌群组成存在显著差异, 即生态失调, 主要表现为: “菌群多样性降低” 总体微生物基因丰富度和多样性下降与胰岛素抵抗程度正相关, 有益菌减少产生短链脂肪酸 (SCFAs) 的细菌, 如“Roseburia”, “Faecalibacterium prausnitzii*” (普拉梭菌) 和 “*Bifidobacterium*” (双歧杆菌) 等

丰度下降。

2.3 药物对肠道菌群的调节作用

部分降糖药可通过调控肠道菌群发挥疗效，二甲双胍作用机制研究最深入。它可增加2型糖尿病患者肠道SCFAs产生菌丰度，抑制支链氨基酸分解酶活性，降低血清支链氨基酸水平，还能改善肠道屏障功能。此外，SGLT2抑制剂（如达格列净）可改变肠道渗透压，调节菌群结构，增加有益菌比例；GLP-1受体激动剂能影响菌群代谢，增强肠道对胰岛素敏感性，拓展了肠道菌群调控在2型糖尿病治疗中的应用^[4]。

2.4 菌群移植在2型糖尿病治疗中的应用

菌群移植作为肠道菌群调控重要技术，在2型糖尿病治疗中渐显成效。它通过将健康供体肠道菌群移植到患者体内，重建失衡的肠道微生态系统。初步研究显示，对一些难治性2型糖尿病患者，菌群移植或能改善肠道菌群结构，调节菌群代谢功能，影响代谢产物生成，进而改善糖代谢紊乱和胰岛素抵抗。如研究将处理后的粪便菌液移植到患者肠道，部分患者血糖控制改善、胰岛素敏感性提高。但目前其应用尚处探索阶段，长期疗效等需大量研究明确^[5]。

3 肠道菌群调控在2型糖尿病治疗中的作用路径

3.1 改善肠道微生态平衡

肠道菌群调控可直接优化菌群结构，提高菌群多样性：一方面，增加有益菌（如双歧杆菌、乳酸杆菌、普氏杆菌）丰度，促进SCFAs、次级胆汁酸等有益代谢产物的生成；另一方面，抑制有害菌（如大肠杆菌、脱硫弧菌）增殖，减少LPS、吲哚等毒性物质的产生，从而恢复肠道微生态平衡，为糖代谢调节奠定基础^[6]。

3.2 增强肠道屏障功能

肠道菌群调控增强肠道屏障功能的途径复杂。短链脂肪酸（SCFAs）作用关键，可促进肠上皮细胞增殖分化，让肠道黏膜更完整厚实。还能增加紧密连接蛋白（如occludin、ZO-1）表达，像“螺丝钉”般紧密连接肠上皮细胞，降低肠道通透性，防止有害物质入血。益生菌能分泌抗菌肽，抑制有害菌黏附侵袭肠上皮细胞，形成保护膜。益生元经有益菌发酵产酸，调节肠道pH值，营造不利有害菌生长的酸性环境，间接保护肠道屏障，减少炎症，维护肠道健康稳定。

3.3 菌群-代谢物轴的调控作用

肠道菌群可通过产生特定代谢物影响宿主血糖代谢，形成“菌群-代谢物-宿主”的调控网络^[7]。有益菌如Barnesiella intestinihominis（*B. intestinihominis*）能产生乙酸，通过抑制HDAC9增加FGF21表达，改善高血糖和肝

脏代谢紊乱；而短链脂肪酸（SCFAs）等有益代谢物的减少，氧化三甲胺（TMAO）等有害代谢物的增加，均会打破代谢平衡。研究显示，肠道菌群能解释血液中中位数约7.8%的代谢物变化，在血糖控制受损人群中，其对代谢物的影响贡献高达29.4%，远超健康人群的10-15%。

4 当前研究存在的问题及未来研究方向

4.1 存在的问题

4.1.1 肠道菌群的复杂性与个体差异性

肠道菌群是一个由数百种细菌组成的复杂生态系统，其结构与功能受饮食、遗传、环境等多种因素影响，个体差异性显著。目前多数研究仅聚焦于少数细菌种类或门水平的分析，对整个肠道菌群生态网络的相互作用研究不足，难以全面揭示菌群与2型糖尿病的关联机制。

4.1.2 临床研究设计与数据支撑不足

现有基于肠道菌群的2型糖尿病治疗研究多为小样本、短期观察，缺乏大样本、多中心、长期随访的随机对照研究；由于研究数据多集中于血糖、血脂等常规指标，对并发症预防、长期预后的影响数据不足，难以充分验证治疗方案的有效性与安全性^[8]。

4.1.3 治疗方案标准化与精准性欠缺

当前肠道菌群调控方案（如益生菌制剂、饮食干预）缺乏统一标准，益生菌的菌株选择、剂量、干预周期存在较大差异；同时未充分考虑患者肠道菌群的个体特征，难以实现精准调控，影响治疗效果的稳定性与重复性。

4.2 未来研究方向

4.2.1 药物与菌群的相互作用

双胍类药物的疗效受肠道菌群显著调控，特定细菌可促进双胍转化为活性形式，菌群结构良好的患者降糖效果更优。此外，不被肠道吸收的抗生素（如利福昔明）可通过抑制有害菌增殖纠正菌群紊乱，辅助改善血糖控制^[9]。

4.2.2 生活方式干预的靶向调节作用

饮食、运动等生活方式干预可通过重塑肠道菌群改善血糖代谢，且对菌群-代谢物轴的影响具有特异性。研究证实，长期综合生活方式干预能扭转T2D相关的菌群失衡，调节关键代谢物水平，但其效果依赖于干预的持续性与个体化实施。

4.2.3 益生菌与益生元干预

特定益生菌菌株已显示出明确的降糖潜力。*B. intestinihominis*口服给药可显著提升粪便和肝脏中的乙酸水平，降低血清LPS水平，改善肠道屏障功能与胰岛素敏感性^[10]。葛根素等天然益生元能通过促进*B.*

intestinihominis生长发挥降糖作用,且该效果具有肠道微生物群依赖性。临床研究显示,补充特定益生菌可显著改善T2D患者的血糖水平与胰岛素敏感性。

结束语

综上所述,当前研究虽明确了肠道菌群在T2D中的核心作用,但仍存在不足:菌群-代谢物轴的具体调控网络尚未完全解析,不同干预手段的长期疗效与安全性数据有限,菌群检测的标准化流程尚未建立。未来研究需聚焦于:挖掘具有诊断与治疗价值的核心菌群及代谢物靶点,开发基于菌群的精准干预药物,建立"检测-干预-评估"的一体化临床路径。随着研究深入,肠道菌群有望成为T2D预防、诊断与治疗的全新突破口。肠道菌群与2型糖尿病的发生发展密切相关,基于肠道菌群的调控为2型糖尿病治疗提供了新的思路与方向。未来需通过多学科交叉合作,深入探究作用机制,优化临床研究设计,开发个性化治疗方案,推动肠道菌群调控在2型糖尿病治疗中的临床应用,为患者带来新的治疗选择。

参考文献

[1]孙微,解东,张梦琳,等. 基于肠道菌群机制2型糖尿病患者症状管理的研究进展[J]. 糖尿病新世界,2025,28(15):186-190.
[2]张皖军,董文婷,霍金海. 基于肠道菌群调控的GLP-1在2型糖尿病防治中的研究进展[J]. 糖尿病新世界,2025,28

(16):190-193.

[3]郁娃林,赵丹青,曹雯,等. 肠道菌群代谢物影响2型糖尿病发生发展分子机制的研究进展[J]. 激光生物学报,2025,34(2):113-120.

[4]刘洪玉,乔虹. 2型糖尿病与肠道菌群关系的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2022,21(1):55-58.

[5]殷瑞霞,皇甫建,肖瑞. 基于肠道菌群治疗2型糖尿病的研究进展[J]. 医学理论与实践,2021,34(11):1836-1838.

[6]郭丽璇,胡琼英,熊大迁. 肠道菌群调控2型糖尿病发生发展的研究进展[J]. 实用医学杂志,2020,36(9):1142-1147.

[7]刘昭志,彭莉. 运动、肠道菌群和2型糖尿病关系的研究进展[J]. 微生物学报,2025,65(1):1-16.

[8]梅宇峰. 肠道菌群在2型糖尿病及其并发症中的研究进展[J]. 疑难病杂志,2022,21(3):321-324.

[9]Taheri, Shahrad,Zaghloul, Hadeel,Chagoury, Odette,等.Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial[J]. The lancet. Diabetes & endocrinology..2020,8(6).477-489.

[10]Deng Yuanjia, Zhang Yuying, Luo Xiaoting. Advances in the Research on the Correlation between Type 2 Diabetes and Gut Microbiota [J]. Modern Preventive Medicine, 2021,48(22):4206-4213.