

- 5 Watanabe G, Ishida T, Furuta A, *et al.* Combined immunohistochemistry of PLK1, p21, and p53 for predicting TP53 status: an independent prognostic factor of breast cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(8): 1026–1034
- 6 Zhang R, Shi H, Ren F, *et al.* Misregulation of polo-like protein kinase 1, P53 and P21WAF1 in epithelial ovarian cancer suggests poor prognosis[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3): 1235–1242
- 7 Russo MA, Kang KS, Di CA. The PLK1 inhibitor GSK461364A is effective in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma cells, independent of the nature of their driver mutations[J]. *Thyroid*, 2013, 23(10): 1284–1293
- 8 Tut TG, Lim SH, Dissanayake IU, *et al.* Upregulated Polo-like kinase 1 expression correlates with inferior survival outcomes in rectal cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129313
- 9 Zhang Z, Chen L, Wang H, *et al.* Inhibition of Plk1 represses androgen signaling pathway in castration-resistant prostate cancer[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(13): 2142–2148
- 10 Mao Y, Xi L, Li Q, *et al.* Regulation of cell apoptosis and proliferation in pancreatic cancer through PI₃K/Akt pathway via Polo-like kinase 1[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36: 49–56
- 11 Xu C, Li S, Chen T, *et al.* miR-296-5p suppresses cell viability by directly targeting PLK1 in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 497–503
- 12 Zhang G, Zhang Z, Liu Z. Polo-like kinase 1 is overexpressed in renal cancer and participates in the proliferation and invasion of renal cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(3): 1887–1894
- 13 Brandwein JM. Targeting polo-like kinase 1 in acute myeloid leukemia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2015, 6(2): 80–87
- 14 Mito K, Kashima K, Kikuchi H, *et al.* Expression of Polo-like kinase (PLK1) in non-Hodgkin's lymphomas[J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46(2): 225–231
- 15 Cheng L, Wang C, Jing J. Polo-like kinase 1 as a potential therapeutic target for osteosarcoma[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(10): 1347–1350
- 16 Siegel R, Ward E, Brawley O, *et al.* Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. *Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 212–236
- 17 Weng NWT, Shin JS, Roberts TL, *et al.* Lee CS. Molecular interactions of polo-like kinase 1 in human cancers[J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69(7): 1–6
- 18 Liu L, Zhang M, Zou P. Expression of PLK1 and survivin in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(11): 2179–2183
- 19 Nihal M, Stutz N, Schmit T, *et al.* Polo-like kinase 1 (Plk1) is expressed by cutaneous T-cell lymphomas (CTCLs), and its downregulation promotes cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(8): 1303–1311
- 20 Imai H, Sugimoto K, Isobe Y, *et al.* Absence of tumor-specific over-expression of Polo-like kinase 1 (Plk1) in major non-Hodgkin lymphoma and relatively low expression of Plk1 in nasal NK/T cell lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(5): 673–678
- 21 Ito Y, Yoshida H, Matsuzuka F, *et al.* Polo-like kinase 1 (PLK1) expression is associated with cell proliferative activity and cdc2 expression in malignant lymphoma of the thyroid[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(1): 259–263
- 22 Sandison HE, Usher S, Karimiani EG, *et al.* PLK1 and YY1 interaction in follicular lymphoma is associated with unfavourable outcome[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(9): 764–767
- 23 Palmisiano ND, Kasner MT. Polo-like kinase and its inhibitors: ready for the match to start[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(11): 1071–1076
- 24 Vose JM, Friedberg JW, Waller EK, *et al.* The Plk1 inhibitor BI 2536 in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase I, open-label, single dose-escalation study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(4): 708–713
- 25 Shi JQ, Lasky K, Shinde V, *et al.* MLN0905, a small-molecule plk1 inhibitor, induces antitumor responses in human models of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(9): 2045–2053

(收稿日期:2016-06-20)

(修回日期:2016-07-05)

肠道菌群对胰岛素敏感度的影响

兰海云 韩炳星 雷浪伟 赵伟 陈斌

摘要 肥胖引发的胰岛素抵抗(insulin resistance)是发生代谢综合征的主要决定因素。发生胰岛素抵抗的确切原因变化多样,诸如机体慢性炎症、脂代谢异常以及肠道菌群的失调等,且目前仍处于机制性研究之中。越来越多的研究证实,肠道菌群对机体的代谢有重要影响,并可能在肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病等代谢性疾病的发生、发展过程中发挥着相当重要的作用。本文主要论述肠道菌群变化对胰岛素敏感度的影响及菌群在胰岛素抵抗发生过程中可能发挥的作用。

基金项目:国家高技术研究发展计划项目(2014AA022209)

作者单位:100094 北京,中国航天员科研训练中心航天营养与食品工程重点实验室

关键词 胰岛素敏感度 胰岛素抵抗 肠道菌群

中图分类号 R363

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.02.045

胰岛素抵抗是定义代谢综合征最核心的病因性特征。出现胰岛素抵抗、代谢综合征后,许多患者最终发展为胰岛 β 细胞衰竭,进而发生 2 型糖尿病 (T2D)。T2D 的发生率在过去数十年里迅速上升,累及全球近 3 亿人口,其中高达 1.1 亿的患者分布于中国(截止 2013 年数据)^[1]。与此相对应的是,肥胖的流行则更为严重,而正是肥胖的流行助推了 T2D 的流行。因此,肥胖诱导的胰岛素抵抗是出现代谢综合征和越来越多 T2D 患者的决定性因素。

T2D 作为一种异质性疾病,出现胰岛素抵抗的病因相当复杂。有一系列的因素可以引起胰岛素抵抗,胰岛素抵抗是多因素综合作用的结果。在这其中,营养过剩引发了炎症、脂代谢的改变及肠道菌群的改变(即菌群失调)^[2-5]。而三者之间不同程度的相互作用,最终导致胰岛素抵抗状态的出现。越来越多的研究表明,炎症、脂代谢及肠道菌群是 3 个最主要的相互作用机制,而其他因素最终都通过这三者之一或多种机制发挥作用^[6]。近年来,一系列的研究越来越清晰的表明,肠道菌群在人体营养与物质代谢、免疫调节等过程中发挥了至关重要的作用。菌群的失调可能直接引发机体组织或全身的炎症状态,进而改变组织对胰岛素的敏感度,而菌群结构的优化及其代谢的变化亦可能改善胰岛素敏感度。

一、肠道菌群对胰岛素抵抗与肥胖的影响

肠道菌群对宿主的生理健康有非常重要的影响^[4,5,7]。对肠道菌群的组成、代谢变化规律及其在机体能量代谢与代谢性疾病中通过何种机制发挥作用的研究已经成为研究热点。

1. 相互关系 - 原因还是结果:肥胖动物模型的肠道菌群结构发生改变,即菌群失调^[8]。菌群中 Bacteroidetes 类的降低和 Firmicutes 类的升高是与肥胖状态相关的。高脂饮食 (high - fat diets, HFDs) 饲喂的无菌小鼠未能发生肥胖表型,即呈现为肥胖抵抗性 (obesity - resistant),而正常菌群的移植使其脂肪组织重量增加^[9,10]。而且,当无菌小鼠被移植入肥胖小鼠的肠道菌群后,其脂肪组织重量增加的幅度更高^[11]。这表明,菌群的组成能够影响肥胖的发生、发展。此外,血液循环中源自肠道菌群的细菌和细菌产物(如 LPS)水平的升高也与胰岛素抵抗有关^[12]。

以往的研究已经将遗传变异和肠道菌群组成与

肥胖、代谢性疾病等联系起来,但对人类遗传背景与肠道菌群多样性之间的关系并不清楚。最近一项人体研究发现,肠道菌群中某些特定类型细菌的丰度在单卵双胞胎中比非单卵双胞胎更相近,遗传背景可以影响菌群的组成,也即表明细菌类型及丰度在很大程度上受到机体遗传背景的影响^[13]。比如,低体重个体肠道内促进正常代谢稳态的细菌类型比肥胖个体更丰富,其在不同人群中发生的变化更大程度上是由于个体之间的遗传差异,而不只是环境因素的原因。对小鼠模型遗传背景、饮食和肠道菌群 3 者间相互作用的纵向长时程的研究也证实,遗传背景决定高脂饮食对肠道菌群的改变作用,同时不同的环境接触也影响菌群对饮食变化的不同反应^[14]。遗传背景确定的情况下,某些特定的菌属与小鼠特定的代谢表型相关。这表明,在肥胖与代谢综合征发生、发展过程中,宿主遗传、饮食与菌群三者间密切相互作用。因此,对于菌群失调到底是胰岛素抵抗和(或)肥胖的原因还是结果的争论一直在持续,已有的研究也多是仅描述菌群失调与代谢性疾病相关,而非机制上的关联^[14]。可能两者相反的机制均存在,很多情况下肥胖本身会导致菌群失调。对肠道菌群的干预研究需要区分到底是原因还是结果的问题,这方面已经有了一些积极的进展。将失调菌群移植到瘦型小鼠肠道可诱导出脂肪量增加或体重增加的代谢表型^[11,15]。此外,动物模型及人体试验研究中,抗生素、益生元、益生菌等的干预性使用均可改善胰岛素的敏感度^[16,17]。

2. 潜在的机制和存在的问题:肠道菌群影响能量摄取,能量代谢、能量消耗及全身炎症反应的发展^[5]。肠道细菌可以起到补充能量摄入的功能,如 firmicutes 类对复杂糖类物的发酵产生 SCFAs。的确,无菌小鼠在被移植入正常小鼠菌群后能量贮存量升高,其脂肪含量和肝脏甘油三酯含量增加^[10]。肥胖相关的菌群有更高的从饮食中摄取能量的能力^[11]。许多研究表明,HFDs 小鼠的慢性低度肠道炎症可以导致肠道通透性增加(即所谓肠漏)^[18-20]。而许多免疫防御组分的敲除(如 MyD88^{-/-}、Trif^{-/-}、Asc^{-/-}等)会导致肠道细菌及细菌组分转移至肠外其他组织器官^[14,21]。因此肠道炎症或肠道免疫缺陷致使肠道屏障功能改变,其通透性增加,导致循环中 LPS、细

菌 DNA 水平升高。这是在动物模型和人类中均存在的全身性炎症和胰岛素抵抗的关键性因素^[12,22]。改变肠道屏障亦可显著降低进入循环的 LPS 水平,进而改善胰岛素敏感度^[23]。靶向肠道炎症的 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)治疗显著改善了屏障功能以及内毒素血症、口服不耐受等,因此靶向肠道炎症可作为代谢性疾病新的治疗途径^[12]。

除了肠道细菌本身的活性,菌群还产生有活性的代谢产物,如 SCFAs、胆汁酸衍生物、硫化氢、吲哚等,且均可进入循环中。这些产物可影响全身的胰岛素敏感度、炎症和能量代谢,要么通过 G 蛋白偶联受体、核激素受体,要么通过宿主蛋白的翻译后修饰(如赖氨酸乙酰化)来调控。例如,丁酸和丙酸可激活肠道糖异生(intestinal gluconeogenesis, IGN),丁酸通过 cAMP 依赖的途径活化糖异生相关基因表达,而丙酸通过包含在内的肠道-脑神经环路活化糖异生相关基因表达。胆汁酸可以通过胆汁酸受体 TGR-5 或通过 farnesoid X 受体(FXR)传递信号,对机体糖代谢与脂代谢发挥调控作用。值得注意的是,已有动物模型和人体试验均表明,菌群产物如 SCFAs 可直接影响中枢饱腹感信号通路从而直接调节食欲。饥饿状态下黏液降解细菌如 *A. muciniphila* 水平升高,以 cross-feeding 方式与其他细菌提供代谢底物,降解产生的硫酸盐可被硫酸盐还原菌利用而产生硫化氢。动物模型中硫化氢可增加胰岛素敏感度。甲烷是肠道中古细菌的代谢产物之一,个体肠道中产甲烷细菌水平的升高对糖耐受性产生不利影响,饮食中糖类量的升高使其作用发挥而更易于发生高糖血症,且这不依赖于基础的胰岛素抵抗和体重指数。不同气体产物对机体代谢可能有重要不同的影响,需进一步深入研究。两项分别来自中国 and 欧洲的 T2D 试验中,试验对象在种族和饮食方式方面及由此造成的菌群结构存在差异,但均发现患者菌群中产丁酸菌 *clostridiales* (*Roseburia* 和 *Faecalibacterium prausnitzii*) 所占比例较健康组明显下降,而不产丁酸的 *clostridiales* 比例升高。使用二甲双胍的 T2D 患者较未用药者,菌群中 *Enterobacteriaceae* 如 *Escherichia*、*Shigella*、*Klebsiella* 和 *Salmonella* 水平升高,而 *Clostridium* 和 *Eubacterium* 水平降低,因此糖尿病患者的菌群结构可能还受到药物的影响。

胆汁酸在菌群和宿主代谢之间的交互联系研究尤其引人注目。菌群对机体循环中胆汁酸谱有非常重要的影响,同样胆汁酸也影响菌群的结构。代谢手

术是目前对重度肥胖最有效的治疗手段,可使体重显著和持续降低,胰岛素敏感度和 T2D 病情也显著改善,这可能与胆汁酸谱的改变、胃体积变小、胃肠道结构营养素流入的重调整、迷走神经的改变、胃肠激素的调节等效应有关,但具体机制仍不清楚。Roux-en-Y 胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)使胃体积显著减小,营养物直接导入小肠。术后在体重减轻之前即迅速出现糖代谢的改善。另一种代谢手术垂直袖状胃切除术(vertical sleeve gastrectomy, VSG)也有与 RYGB 类似的代谢改善效果。代谢手术后肠道生理功能的改善可能归因于肠道菌群的改变,两类代谢手术后菌群改变的特点均是 *Proteobacteria* 细菌 *Escherichia* 和 *Enterobacter* 以及 *Verrucomicrobia* 细菌如 *Akkermansia* 占比例增加。RYGB 术后即对菌群造成明显并在 5 周后趋于稳定,提示菌群结构改变参与机体代谢的改善过程。随后的菌群移植实验表明,术后改变的肠道菌群直接参与了体重减轻的调控过程。最新的研究亦表明,两类手术后患者菌群发生长时程的改变并引起胆汁酸代谢明显的变化,并有利于体脂量的调控。胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 水平和胆汁酸代谢主要由肠道菌群调节,因而可能与术后机体代谢的改善相关。比如,菌群代谢产物牛磺-β-鼠胆酸(tauro-β-muricholic acid)通过 FXR 受体诱导激活信号通路。FXR 受体也被证实是代谢手术产生有益效应所必需的宿主因子。这说明,代谢手术可能通过菌群结构的调整和 FXR 信号通路发挥其有益效应。菌群是否以不依赖脂肪量增加来独立地降低胰岛素的敏感度,这还是个未知的问题。将瘦人的菌群移植于肥胖患者后即使体重并未显著改变,也的确改善了机体的胰岛素敏感度。对肥胖小鼠的抗生素治疗也减轻了胰岛素抵抗状况。今后,需更加清晰的证据能够说明菌群失调诱导的胰岛素抵抗独立于增加的脂肪量。此类研究应包含对组织(肝脏、肌肉等)胰岛素敏感度的直接评估和体内胰岛素敏感度的定量测定如葡萄糖钳夹技术(glucose clamp)。

一个显而易见的问题是,菌群失调引起的效应是因特定菌属的过度生长还是由菌群整体结构、功能的改变引起的。尽管人类个体之间的菌群结构的差异高度明显,但是菌群宏基因组研究表明个体间构成某项特定功能的一类基因却是相当保守的。类似的,目前也未能在人类肥胖症患者中鉴定出与失调相关的核心菌属,而宏基因组研究结果提示代表某项特定功

能的一类基因,比如糖类物代谢相关的一类细菌基因表达水平的升高,可能与肥胖相关。将与肥胖相关的菌群组成与宏基因组特征作为肥胖的决定因素,还需要未来更多样本更深入的研究。特定菌属的出现可能与菌群诱导的炎症最为相关。与肠道中绝大部分细菌被限制在肠腔的特点不同,一些促进炎症反应的菌属其重要的特征就是黏附于宿主细胞或侵入肠外组织。HFDs 小鼠循环中细菌 DNA 的多样性与回肠中细菌相比较的结果显示,由肠道进入肠外循环中的菌属仅是肠道菌群中某一小部分限定的类型^[15]。前糖尿病患者循环中细菌 DNA 中 85% 以上来自 *Proteobacteria*。因此,某些特定菌属可能在全身慢性炎症与胰岛素抵抗的形成与发展过程中起着重要作用。

二、菌群调整与胰岛素敏感度

动物模型研究获得的数据提示菌群在对肥胖和胰岛素敏感度的调控过程中发挥着重要作用^[4,5,14]。菌群增加脂肪量的效应可能是源于肥胖和(或)HFD 造成的与食物能量摄取增加、能量代谢改变相关的菌群失调。一种不依赖于肥胖、胰岛素敏感度的机制是,肠道黏膜通透性的增加得以让细菌本身和细菌产物进入循环,进而导致对胰岛素作用靶组织的促炎效应^[20]。也可能存在其他的机制,如菌群产生活性代谢产物(如胆汁酸和 SCFAs)和化学物质如硫化氢,它们均可能改变胰岛素敏感度^[5]。

将动物模型发现的机制外推到人类仍需作进一步的工作。与小鼠模型高度同源化、摄取完全相同的人造食物所不同的是,人类个体间饮食差异巨大、遗传上高度异化。人类个体间菌群结构的差异特别显著,这使得从肥胖患者中鉴定出可定义菌群失调的一组菌属的工作变得相当困难。尽管如此,有许多积极的进展已经出现。前糖尿病患者血液中细菌 DNA 的水平升高,这可被用于预测糖尿病病情的发展,血液中细菌 DNA 有可能被作为糖尿病等疾病发生、发展的生物学标志物。多个临床试验显示,接受瘦人粪便菌群移植的糖尿病患者,其胰岛素敏感度问题得到有效改善,虽然其体重并未发生显著改变。这样的研究给试图通过调整肠道菌群结构的治疗方案的出现带来了希望。

一项肥胖伴代谢综合征的临床试验显示,7 天连续口服万古霉素显著降低了肠道菌群的多样性及外周胰岛素敏感度,同时肠道内胆汁酸脱羧基作用被明显削弱。万古霉素主要靶向 G^+ 菌如 *Faecalibacterium*

prausnitzii, 这提示产丁酸菌可能对胰岛素敏感度的改善发挥有益作用。此外,万古霉素在降低次级胆汁酸(脱氧胆酸和石胆酸)水平的同时还增加初级胆汁酸的水平。次级胆汁酸是 TGR5 信号通路的有效激动剂,TGR5 可介导人体糖代谢的改善,并以激活能量消耗和促进 GLP-1 分泌的方式阻止饮食诱导的肥胖。因此,产丁酸菌和胆汁酸代谢菌均可能与患者糖代谢的改善相关,有可能成为未来治疗代谢性疾病新策略的一个组成部分。

糖类物发酵向蛋白发酵的代谢转变可能会对机体产生较大的影响。例如,酚氨基酸代谢产生的 m -甲酚基硫酸盐(p -cresyl sulfates)促进了慢性肾病相关的胰岛素抵抗的发生。富含色氨酸的饮食可能对改善胰岛素抵抗有积极的影响,这是因为色氨酸被菌群代谢产生的吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid)可能是治疗胰岛素抵抗的潜在药物。

研究显示二甲双胍治疗可提高糖尿病患者菌群中产 SCFAs 菌 *Akkermansia muciniphila* 的水平,*Akkermansia muciniphila* 灌胃可以改善饮食诱导(diet-induced-obese, DIO)小鼠的肥胖与糖耐受状况。这不仅提示一些药物可能通过调节菌群结构的方式发挥抗糖尿病效应,也凸显了对糖尿病药物通过菌群分析进行药效监测的重要性。

最近,一项研究将丙酸以新型食品添加剂菊粉丙酸酯(inulin-propionate ester)的形式定向输送至人体结肠部位,先通过短期试验评估其对胃肠激素与能量摄入的影响,而后对 60 例超重受试者进行随机双盲对照试验以明确菊粉丙酸酯对体重的长期影响。结果显示,丙酸盐可显著刺激结肠细胞分泌酪酪肽(PYY)、GLP-1。单次摄入 10g 菊粉丙酸酯即可显著升高 PYY、GLP-1 的血浆水平,并减少能量摄入。24 周长期试验结果显示,每天补充 10g 菊粉丙酸酯可显著抑制体重增长,减少腹部脂肪组织,降低肝细胞内脂类含量,并有效改善胰岛素敏感度。该研究提示,未来通过膳食纤维摄入等提高结肠菌群代谢产生的 SCFAs,可作为一种改善机体代谢异常与胰岛素抵抗状况的新途径。

影响未来治疗目标的一个重要问题是,人类个体的肠道菌群随着时间的推移最终趋于稳定。这提示,个体菌群结构一旦在其早年生活中建立起来,个体便适应了这样的菌群结构,使之始终保持相同或相似的结构。肠道中微生物群体本身的生态规律和机体的免疫通路是对这种适应起作用的主要机制。例如,适

应性免疫应答的诱导如 sIgA 的产生和胃肠道表皮细胞、潘氏细胞、固有免疫细胞抗菌肽(如防御素)的分泌,可为一类特定的菌群组成提供所允许的内环境。通过遗传操作缺失机体免疫系统中的某一组分,可诱导出菌群失调。这部分解释了为何通过长时程的益生菌治疗来试图改变菌群结构的目的仅有一少部分获得成功。这同时也提示,抗生素可能不是有效的治疗手段,因为在不改变宿主免疫机制的情况下,相同的肠道菌群最终又会恢复。因此,这一类的治疗手段应是长时程的。更重要的是,在不知道肥胖相关核心菌属或抗生素易感菌属的情况下,不应贸然地采取抗生素治疗方案。在上述这些问题未解决之前,对肠道菌群的认识和代谢性疾病的认识尚未被用于治疗的目的。今后,从大规模群体中鉴别出可能会发展为 2 型糖尿病的个体并给予及时的个体化应对措施,对于防治糖尿病是十分重要的。因此,基于菌群的组学数据开发新型的筛查与诊断手段将是可行且十分迫切的。

三、展 望

胰岛素抵抗是具有复杂多病因的 T2D 最核心的病因特征。目前,亟需更新更有效的胰岛素敏感度治疗策略。代谢手术可以迅速地改善胰岛素抵抗和降低伴高糖血症 T2D 患者的血糖水平,体重也有显著的降低。目前,对手术后胰岛素抵抗与高糖血症得以有效改善背后的机制仍不清楚。可能是因手术后新的胃肠激素或其他有益因子的分泌所致,或是因为某种糖尿病致病因子分泌的减少所致;亦有可能是由胃肠道结构的重新调整对肠道菌群或全身炎性反应的病理生理过程造成显著的影响所致。不管是何种机制,术后显著的效果提示,开发促使胰岛素敏感度且具更好降糖效果的治疗策略是可行的。同时,菌群移植成功改善代谢综合征患者胰岛素敏感度,表明未来对 T2D 的治疗至少将部分地基于对肠道菌群的干预。由于菌群移植潜在的安全性风险(如病原微生物的传播),未来应开发新型益生菌等更安全的治疗策略。然而,益生菌的开发也面临较大的挑战。目前肠道菌群中绝大部分菌属尚无法培养,而且应对益生菌为主成分的治疗策略的开发予以适当的管理。与药物组分开发不同的是,这方面尚无组分开发、试验确证及质量控制的指导准则可供参考利用。

胰岛素抵抗的发生有着诸多相互作用的机制,因而开发出多种促使胰岛素敏感度的治疗方案是有可行的,而且可能需要多种方案的并用。得益于最近在

炎症、脂代谢,特别是在肠道菌群方面研究不断取得的新进展,将为未来通过多种方案的联合或整合应用进而削弱糖尿病的流行,提供了无限的可能性。

参考文献

- 1 Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9):948 – 959
- 2 Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity [J]. Annu Rev Immunol, 2011,29:415 – 445
- 3 Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links[J]. Cell, 2012,148(5):852 – 871
- 4 Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity[J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26(9):493 – 501
- 5 Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, *et al.* Host – gut microbiota metabolic interactions[J]. Science, 2012, 336(6086):1262 – 1270
- 6 Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance [J]. Cell,2013,152(4):673 – 684
- 7 Blumberg R, Powrie F. Microbiota, disease, and back to health: a metastable journey[J]. Sci Transl Med, 2012,4(137):137
- 8 Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill – Mix SA, *et al.* High – fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity[J]. Gastroenterology, 2009,137(5):1716 – 1724
- 9 Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, *et al.* Mechanisms underlying the resistance to diet – induced obesity in germ – free mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007,104(3):979 – 984
- 10 Bäckhed F, Ding H, Wang T, *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004,101(44):15718 – 15723
- 11 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, *et al.* An obesity – associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. Nature,2006,444(7122):1027 – 1031
- 12 Luck H, Tsai S, Chung J, *et al.* Regulation of obesity – related insulin resistance with gut anti – inflammatory agents [J]. Cell Metab, 2015,21(4):527 – 542
- 13 Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, *et al.* Human genetics shape the gut microbiome[J]. Cell,2014,159(4):789 – 799
- 14 Ussar S, Griffin NW, Bezy O, *et al.* Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome[J]. Cell Metab,2015,22(3):516 – 530
- 15 Henao – Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, *et al.* Inflammasome – mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity[J]. Nature,2012,482(7384):179 – 185
- 16 Chang CJ, Lin CS, Lu CC, *et al.* *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice modulating the composition of the gut microbiota[J]. Nat Commun,2015,6:7489
- 17 Hwang I, Park YJ, Kim YR, *et al.* Alteration of gut microbiota by vancomycin and bacitracin improves insulin resistance via glucagon – like peptide 1 in diet – induced obesity[J]. FASEB J,2015,29(6):2397 – 2411

(转第 26 页)

外源性急性呼吸窘迫综合征患者各 47 例,均使用常规治疗联合肺保护性通气策略治疗,结果表明:两组患者 RM 前, RM 后 1、2、6、12h, Ppeak、Pplat、Pmean 等指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); RM 后 30min, 内源组 Ppeak、Pplat、Pmean 水平分别为 $48.95 \pm 4.17 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、 $38.45 \pm 4.18 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、 $15.85 \pm 2.97 \text{ cmH}_2\text{O}$, 均比外源组高 ($P < 0.05$); 行肺保护性通气策略后 30min, 内源组 SaO_2 、 PaO_2 、 $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ 等动脉血气指标均低于对照组 ($P < 0.05$); 肺保护性通气策略后 1、2、6、12h, 两组 SaO_2 、 PaO_2 、 $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ 等动脉血气指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 内源组、外源组患者住院时间分别为 14.96 ± 3.85 天、 15.41 ± 3.72 天, 两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 充分证明肺保护性通气策略治疗外源性急性呼吸窘迫综合征在改善呼吸力学指标和动脉血气值等方面比治疗内源性急性呼吸窘迫综合征好。

综上所述,肺保护性通气策略在治疗内源性和外源性急性呼吸窘迫综合征均有明显疗效。在改善呼吸力学指标和动脉血气值等方面,对外源性急性呼吸窘迫综合征效果更好。

参考文献

- 1 于大兴,杜斌.肺复张治疗肺源性和肺外源性急性呼吸窘迫综合征的比较[J].中国综合临床,2010,26(4):446-448
- 2 李孝建,钟晓旻,邓忠远,等.肺保护性通气策略联合肺复张对严重烧伤并发急性呼吸窘迫综合征患者的疗效[J].中华烧伤杂志,2014,30(4):305-309
- 3 周翔,刘大为,隆云,等.俯卧位通气联合肺复张对重度急性呼吸窘迫综合征患者预后的影响[J].中华内科杂志,2014,53(6):437-441
- 4 喻文,罗红敏.急性呼吸窘迫综合征肺部炎症在保护性通气策略 27h 后仍持续存在且集中在侧肺[J].中华危重病急救医学,2015,27(10):790
- 5 黄宣哲.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的机械通气策略的再认识[J].中华现代内科学杂志,2006,3(9):1000-1002
- 6 宋邵华,田惠玉,杨秀芬,等.气道压力释放通气应用于急性肺损

伤/急性呼吸窘迫综合征患者的临床研究[J].中华危重病急救医学,2016,28(1):15-21

- 7 李欣,赵建平,朱丹,等.不同水平呼气末正压通气对肺内外源性急性呼吸窘迫综合征患者的影响[J].国际呼吸杂志,2007,27(11):814-818
- 8 李茂琴,李家琼,许继元,等.反复肺复张联合肺保护性通气对急性呼吸窘迫综合征患者肺损伤的作用[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(11):4377-4379
- 9 金志鹏,王琪,成怡冰,等.高频振荡通气与常频机械通气对急性呼吸窘迫综合征患儿血管外肺水及临床疗效影响[J].中国小儿急救医学,2014,21(5):304-306
- 10 刘喆,刘春峰.小儿急性呼吸窘迫综合征应用肺保护性通气策略的预后比较[J].中国小儿急救医学,2015,22(11):771-774
- 11 Neto AS, Cardoso SO, Manetta JA, *et al.* Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 308(16):1651-1659
- 12 霍志成.肺复张策略治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的临床研究[J].国际医药卫生导报,2011,17(9):1056-1057
- 13 黄琳娜,夏金根,李正东,等.急性呼吸窘迫综合征呼吸支持策略与方式选择[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(1):51-54
- 14 刘奇,程哲,陈荣昌.呼吸力学导向的机械通气策略在急性呼吸窘迫综合征中的应用研究进展[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(3):208-210
- 15 高志伟,刘玲,谢剑锋,等.急性呼吸窘迫综合征机械通气患者人机不同步的研究进展[J].中华医学杂志,2015,95(26):2126-2128
- 16 李双玲,王东信.急性呼吸窘迫综合征机械通气策略进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2014,35(5):453-457
- 17 胡亚兰,郭长英,郭琳,等.不同肺复张方法在先天性心脏病术后合并急性呼吸窘迫综合征患儿中的应用比较[J].中华危重病急救医学,2015,27(12):993-997
- 18 任清泉,杨扬,张孟斌,等.肺保护性通气治疗严重胸部创伤并发急性呼吸窘迫综合征的临床疗效观察[J].中国医师杂志,2015,17(9):1404-1405
- 19 杨洪,徐文举,郭蕾.肺保护性通气策略联合肺复张治疗严重烧伤伴急性呼吸窘迫综合征的疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(15):4318-4319 (收稿日期:2016-06-11)
(修回日期:2016-06-20)

(接第 172 页)

- 18 Monteiro-Sepulveda M, Touch S, Mendes-Sá C, *et al.* Jejunal T cell inflammation in human obesity correlates with decreased enterocyte insulin signaling[J]. Cell Metab, 2015, 22(1):113-124
- 19 Garidou L, Pomié C, Klopp P, *et al.* The gut microbiota regulates intestinal CD4 T cells expressing ROR γ and controls metabolic disease[J]. Cell Metab, 2015, 22(1):100-112
- 20 Everard A, Geurts L, Caesar R, *et al.* Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status[J]. Nat Commun, 2014, 5:5648

- 21 Slack E, Hapfelmeier S, Stecher B, *et al.* Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism[J]. Science, 2009, 325(5940):617-620
- 22 Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, *et al.* Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling[J]. Cell Metab, 2015, 22(4):658-668
- 23 Wang X, Ota N, Manzanillo P, *et al.* Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes[J]. Nature, 2014, 514(7521):237-241
(收稿日期:2016-04-25)
(修回日期:2016-05-30)