

- cation of catalytic redox – active cysteine residues [J]. Science, 2007, 315(5810):387 – 389
- 13 Song X, Geng Z, Zhu J, *et al.* Structure – function roles of four cysteine residues in the human arsenic (+ 3 oxidation state) methyltransferase (hAS3MT) by site – directed mutagenesis[J]. Chemico – bio Interact, 2009, 179(2 – 3):321 – 328
- 14 Song X, Geng Z, Li X, *et al.* Functional and structural evaluation of cysteine residues in the human arsenic (+ 3 oxidation state) methyltransferase (hAS3MT) [J]. Biochimie, 2010, 93(2):369 – 375
- 15 Meza MM, Yu L, Rodriguez YY, *et al.* Developmentally restricted genetic determinants of human arsenic metabolism: association between urinary methylated arsenic and CYT19 polymorphisms in children[J]. Environm Health Perspect, 2005, 113(6):775 – 781
- 16 Schläwicke Engström K, Broberg K, Concha G, *et al.* Genetic polymorphisms influencing arsenic metabolism: evidence from Argentina [J]. Environ Health Perspect, 2007, 115(4):599 – 605
- 17 Wood TC, Salavagionne OE, Mukherjee B, *et al.* Human arsenic methyltransferase (AS3MT) pharmacogenetics: gene resequencing and functional genomics studies[J]. J Biol Chem, 2006, 281(11):7364 – 7373
- 18 Gomez RP, Meza MMSE, Klimecki WT. Genetic association between intronic variants in AS3MT and arsenic methylation efficiency is focused on a large linkage disequilibrium cluster in chromosome 10[J]. J App Toxicol, 2010, 30(3):260 – 270
- 19 Engström KS, Nermell B, Concha G, *et al.* Arsenic metabolism is influenced by polymorphisms in genes involved in one – carbon metabolism and reduction reactions[J]. Mutation Research/Fundamental & Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2009, 667(1 – 2):4 – 14
- 20 Engström K, Vahter M, Mlakar SJ, *et al.* Polymorphisms in Arsenic (+ III Oxidation State) methyltransferase (AS3MT) predict gene expression of AS3MT as well as arsenic metabolism[J]. Environ Health Perspec, 2011, 119(2):182 – 188
- 21 Agusa T, Kunito T, Minh TN, *et al.* Relationship between arsenic (+ 3 Oxidation State) methyltransferase genetic polymorphisms and methylation capacity of inorganic arsenic[J]. Nipponseigaku Zasshi, 2015, 70(3):186 – 196
- 22 Khaleghian A, Ghaffari SH, Ahmadian S, *et al.* Metabolism of arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia cells [J]. J Cell Biochem, 2014, 115(10):1729 – 1739
- 23 Chen GQ, Zhou L, Styblo M, *et al.* Methylated metabolites of arsenic trioxide are more potent than arsenic trioxide as apoptotic but not differentiation inducers in leukemia and lymphoma cells [J]. Cancer Res, 2003, 63(8):1853 – 1859
- 24 Yoshino Y, Yuan B, Miyashita S I, *et al.* Speciation of arsenic trioxide metabolites in blood cells and plasma of a patient with acute promyelocytic leukemia[J]. Anal Bioanal Chem, 2008, 393(2):689 – 697
- 25 Zhang Z, Chen Y, Meng H, *et al.* The Determination of arsenic metabolites in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide[J]. Leukemia Lymphoma, 2013, 54(9):2041 – 2046

(收稿日期:2016 – 08 – 08)

(修回日期:2016 – 09 – 09)

肠道菌群与糖尿病关系的研究进展

白宁宁 张 菁 方启晨

摘 要 糖尿病的发生率正在不断上升,已成为威胁人类健康和生活质量的全球性疾病。但对于糖尿病的病因尚未完全明确,目前认为主要是遗传和环境因素共同作用的结果。研究发现,人体肠道菌群的代谢活动与宿主营养、代谢与免疫功能密切相关,是影响糖尿病的一个重要环境因素。本文主要就肠道菌群与糖尿病的关系的最新研究进展进行综述。

关键词 肠道菌群 糖尿病 血糖代谢

中图分类号 R589

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.04.044

糖尿病已成为当今世界最为严重的健康问题之一,长期疾病导致的并发症使生活质量严重下降。糖尿病的产生是环境和遗传因素共同作用的结果,但是

目前的治疗手段主要针对疾病后果而非代谢紊乱原因,因此从疾病的分子机制出发,寻找新型的预防和治疗方案已然成为研究的热点。近年来,大量研究发现人体肠道菌群与糖尿病的发生、发展密切相关,形成一个特殊的营养、健康和疾病焦点三角形关系,特别是肠道菌群日渐成为最具活力和广泛关注的研究领域。然而,肠道菌群在宿主代谢过程及疾病进展中的精确作用仍有待阐明。

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(15ZR1431700)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院糖尿病研究所、上海市糖尿病重点实验室、上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科

通讯作者:方启晨,电子信箱:qcfang@sjtu.edu.cn

人体肠道定植着大量微生物,细菌主要包括 9 个菌门,绝大多数可归入厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门,其中拟杆菌门和厚壁菌门占主导地位。肠道菌群的细胞数量是人体细胞数量的 10 倍左右,所携带的基因数约是人体自身基因的 100 倍^[1]。肠道菌群基因组信息的总和被称为肠道宏基因组,是控制健康的人类第 2 基因组,与人体自身基因组共同影响着生理代谢^[2]。

在长期进化过程中,肠道菌群和宿主与环境之间,形成一个相互依存、相互制约的动态生态系统。这种共生关系,首先从出生时与母亲阴道微生物群接

触开始,经过一系列环境暴露因素后逐渐形成,在宿主的营养、代谢和免疫等方面发挥着关键的生理作用^[3]。肠道菌群的结构随着生命的不同阶段而发生变化,并且受年龄、饮食习惯、环境及药物等的影响。因其在调节人体正常生理代谢方面具有不可替代的作用,一旦菌群结构改变或失调,则可能引起机体代谢紊乱^[4]。目前越来越多的研究表明,肠道菌群与糖尿病等代谢性疾病的发生密切相关,很多与肠道菌群相关的主要代谢产物及其潜在生物学功能已被发现(表 1)。以肠道菌群为切入点来探索糖尿病发病分子机制已成为研究新热点。

表 1 与肠道菌群相关的代谢产物及其功能^[5]

代谢产物	相关的肠道菌群	潜在的生物学功能
短链脂肪酸:醋酸、丙酸、丁酸、异丁酸、2-甲基丙酸等	梭菌属集群 IV、厚壁菌门 XFa、罗氏菌属	降低结肠 pH 值,减少病原体生长;胆固醇的合成;影响肥胖、胰岛素抵抗及糖尿病
胆汁酸:胆酸、脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、牛黄胆酸等	乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌属、梭菌属	协助吸收脂类物质;维持肠道屏障功能;调节甘油三酯、胆固醇、血糖和能量代谢平衡的信号分子
脂类:共轭脂肪酸、脂多糖(LPS)、鞘磷脂、胆固醇、卵磷脂、甘油三酯等	双歧杆菌、乳酸杆菌、克雷伯菌、肠杆菌属、梭状芽胞杆菌	影响肠壁通透性;激活脑-肝脏神经轴调节血糖平衡;LPS 诱导慢性系统性炎症

一、动物及临床研究

1. 动物研究:动物实验表明,在相同的膳食条件下,普通小鼠比无菌环境下喂养的小鼠有较高的体脂含量,而当无菌小鼠的肠道内重新移植普通小鼠的肠道菌群后,其体脂含量增加 60%,胰岛素敏感度下降。肥胖及糖尿病导致肠道菌群的结构在门类水平发生变化,拟杆菌门的数量减少,而厚壁菌门的数量以相应比例增加^[6]。另外,某些肠道细菌如双歧杆菌和乳酸菌产生丁酸盐,协同改善肠道通透性和内毒素血症,提高机体葡萄糖耐受量,进而改善胰岛素抵抗和血糖水平^[7]。最近研究发现,肠道细菌 *akkermansia muciniphila* (AKK) 具有黏蛋白降解特性,可改善高脂饮食引起的代谢紊乱,如体脂增加、代谢性内毒素血症、脂肪组织炎症以及胰岛素抵抗^[8]。

2. 临床研究:临床研究表明,糖尿病患者与健康人相比,肠道菌群的结构改变,拟杆菌属和普氏菌属数量增加,而厚壁菌门和梭状芽胞杆菌数量减少。这种差异提示,肠道菌群与人体代谢有着复杂的联系^[9]。Karlsson 等^[10]通过基于肠道宏基因组的计算模型,预测出在糖耐量受损患者中与 2 型糖尿病相关的表型,这说明肠道菌群可能成为预测糖尿病的新型

生物学标志物之一。Amar 等^[11]对基线时无糖尿病的 3280 例健康受试者进行了 9 年的随访,发现随访结束后罹患 2 型糖尿病的患者血液中细菌 16SrDNA (原核核糖体 30S 小亚基的组成部分)水平明显升高,表明 16SrDNA 可作为评估糖尿病患病风险的独立指标。此外,欧洲和中国的群组研究发现,尽管种族与饮食差异,2 型糖尿病患者肠道中以丁酸盐为产物的菌种比例较低,而以非丁酸盐为产物的菌种比例较高,也支持肠道微生物构成改变与 2 型糖尿病有关^[2,10]。2012 年 Vrieze 等^[12]发表了一项突破性的研究,在双盲实验中,从健康者体内移植粪便给有胰岛素抵抗的代谢综合征患者后,发现实验组胰岛素敏感性明显提高,而且与以丁酸盐为产物的细菌数量增加有关,这一结果充分提示肠道菌群干预治疗有望改善糖尿病患者胰岛素抵抗及血糖水平。

以上动物及临床证据表明,肠道菌群可能直接影响机体胰岛素敏感度,其结构改变尤其是厚壁菌门数量增加和拟杆菌门数量减少,均与胰岛素抵抗和血糖升高密切相关,很可能参与了糖尿病发病。而且,肠道菌群与肥胖具有一定相关性,而肥胖是诱发糖尿病的重要危险因素之一。因此,肠道菌群可能直接或者间接地影响糖尿病的发生、发

展。然而,肠道菌群参与调节血糖代谢的具体机制目前尚不明确。

二、肠道菌群引发糖尿病的可能机制

1. 调节脂肪代谢和增加能量储存:2004 年 Beckhed 等^[6]首先提出肠道菌群作为一种环境因素调节脂肪储存的观点。肠道细菌发酵分解膳食中的多糖物质,使流向肝脏和脂肪细胞的碳水化合物增加,再通过刺激细胞核调控因子:碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)和固醇类反应元件结合蛋白 1(SREBP-1),诱导肝脏中脂肪的合成^[13]。特定的肠道菌群可以抑制肠道上皮细胞的一种脂蛋白酶(LPL)抑制因子,即禁食诱导脂肪因子(Fiaf),使 LPL 活性增加,促进甘油三酯进入脂肪细胞沉积^[6]。在脂肪消耗上,肠道菌群通过抑制 Fiaf 减少过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子(PGC-1 α)的表达,继而减少骨骼肌和脂肪组织的脂肪酸氧化^[14]。

2. 产生短链脂肪酸和介导释放肠道激素:细菌发酵的主要产物是短链脂肪酸(SCFAs),尤其是乙酸、丙酸和丁酸,可用于脂质和葡萄糖的从头合成,成为宿主的能量来源。除了作为能源物质,SCFAs 也是信号分子,游离脂肪酸受体 2(FFAR2, GPR43)和游离脂肪酸受体 3(FFAR3, GPR41)是内源性 SCFAs 受体,并在内分泌细胞、脂肪细胞和免疫细胞中表达。比如,FFAR2 由肠道内分泌 L 细胞表达,经过 SCFAs 介导激活,然后促进肠道激素胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和酪酪肽(PYY)的释放,形成代谢平衡的反馈调节通路^[15]。GLP-1 作为一种肠促胰岛素激素,控制胰腺的内分泌功能,参与血糖稳态的调节^[16]。PYY 有助于调节血糖稳态和减轻体重^[17]。由于 SCFAs 是细菌发酵的产物之一,因此,肠道菌群紊乱导致 SCFAs 组成改变。相反,调整肠道菌群结构使得以丁酸盐产物为主的细菌数量增加,上调丁酸盐水平,促进 GLP-1 分泌,从而改善高脂饮食诱导的肥胖小鼠的体重增加和胰岛素抵抗^[7]。

3. 调节胆汁酸代谢和影响肠道屏障功能:初级胆汁酸在肝脏内以胆固醇为原料合成后释放入肠道,在回肠和结肠上段细菌的作用下形成次级胆汁酸。胆汁酸作为信号分子,通过激活法尼醇 X 受体(FXR),刺激产生成纤维细胞分子 19(FGF19,与小鼠 FGF15 同源),抑制胆固醇 7 α 羟化酶(CYP7A1)活性,调节脂质及血糖代谢^[18]。次级胆汁酸还作为 G 蛋白偶联受体 TGR5 激动剂,激活 TGR5 诱导肠道 L 细胞分泌

GLP-1,促进棕色脂肪组织的生热作用而增加能量消耗,还可改善饮食诱导性肥胖^[19]。肠道菌群不仅可以调节次级胆汁酸代谢,而且还能增加 FXR 依赖的 FGF15 激活,进而抑制肝脏内胆汁酸的合成^[20]。相反,胆汁酸也可影响肠道菌群的结构,比如外源性补给胆汁酸导致肠道菌群在门类水平发生变化,厚壁菌门数量增加而拟杆菌门数量减少^[21]。Stenman 等^[22]发现,高脂饮食使得经过肠道菌群作用后的次级胆汁酸组成改变,去氧胆酸(DCA)比例增加,而熊去氧胆酸(UDCA)减少,进而肠道渗透性增加,破坏肠道屏障功能。

肥胖外科手术(VSG)有助于减轻体重,改善胰岛素抵抗和血糖水平,同时影响肠道菌群结构,但尚不能确定这种肠道菌群的变化是否对改善术后血糖代谢有益。Ryan 等^[23]为此发现 FXR 敲除的小鼠在手术后没有得到改善。所以,FXR 信号可能将 VSG 后的机体代谢和肠道菌群的变化联系起来。

4. 破坏肠道免疫系统和引发组织慢性轻度炎症:胰岛素抵抗等代谢性疾病主要以慢性低度炎症为特征,并伴有炎性细胞浸润及炎性细胞因子增加,如肿瘤坏死因子和白介素 1 β 等,这些细胞因子阻止胰岛素的合成、分泌以及信号传递,引发前脂肪细胞和巨噬细胞增殖^[24]。代谢性炎症的分子起源仍然处于争议中,可能与肠道菌群改变有关,肠道菌群可能通过调整炎症通路影响宿主机体代谢。

脂多糖(LPS)作为革兰阴性细菌的细胞膜的主要成分,是影响机体代谢的关键分子之一。Amar 等研究发现高脂饮食会增加血液中循环性 LPS 水平,并导致代谢性内毒素血症。LPS 诱导的代谢性内毒素血症是导致胰岛素抵抗以及糖尿病的关键因素。在动物模型上,LPS 可在肝脏和脂肪组织诱发炎症反应,如对小鼠进行低剂量皮下注射 LPS,会引起显著的体重增加和胰岛素抵抗。LPS 作为炎症触发因子,与 Toll 样受体 4(TLR-4)相结合,组成 TLR-4-CD14 复合物(一种致病菌传感器),激活免疫系统,释放促炎性细胞因子,导致胰岛素抵抗。其他菌结构比如肽聚糖残余物,甚至来自肥胖小鼠组织内的活菌和相应的 DNA,也被证明与调节机体代谢有关^[25]。以上研究表明,高脂饮食诱导肠道菌群结构改变,机会致病菌的数量增加,肠道屏障保护性细菌的数量减少,细菌本身或其代谢产物影响肠上皮细胞基因表达,引起肠壁通透性增加,导致一系列炎症反应和内毒素血症,进而引发胰岛素抵抗和糖尿病。

三、针对肠道菌群干预治疗

1. 益生菌:2002年,世界粮农组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)将益生菌定义为:摄取一定数量能够对宿主健康产生有益作用的活的微生物制剂。目前常用的益生菌有双歧杆菌、乳酸菌等。Amer等发现,益生菌制剂双歧杆菌的 *animalis* subsp. *lactis* 420 (B420)菌株可以改善代谢性内毒素血症,减少黏膜黏附力和革兰阴性细菌的移位,缓解脂肪组织的炎症,改善胰岛素抵抗和血糖水平。微生态制剂在糖尿病的发生、发展中具有一定的防治意义,通过补充益生菌,可以有效改善宿主肠道菌群的紊乱,一定程度缓解糖尿病症状,但其对糖尿病患者的疗效仍有待大型对照研究来证实。

2. 抗生素:抗生素可以改变多种肠道细菌诱导的代谢过程。研究发现,四环素可明显改善肥胖小鼠及糖尿病大鼠的葡萄糖耐受量和胰岛素敏感度,诺氟沙星及氨苄西林可减少肥胖小鼠的脂肪生成,同时胰岛素敏感度及血糖水平得到改善。但是长期应用抗生素容易耐药,并且会导致菌群失调。Boursi等^[26]发现使用单一抗生素与糖尿病患病风险无关,但是多种抗生素联合应用,比如青霉素、头孢菌素、大环内酯类和喹诺酮类等,使糖尿病患病风险增加。因此,抗生素应用于调节肠道菌群进而改善糖尿病仍需开展进一步研究。

四、展望

肠道菌群是一个与代谢相关的重要器官,不同的生活方式比如饮食、抗生素和益生菌的使用以及可能影响肠道菌群的疾病,都可能通过各种机制影响机体代谢。尽管许多研究已经在动物模型上展开相关机制的探索,但是肠道菌群与糖尿病的潜在因果联系在临床方面的研究证据仍较少。在糖尿病领域,粪便移植研究和益生菌干预研究支持了肠道菌群可以独立影响糖代谢的可能。毫无疑问,饮食在肠道菌群和机体代谢上有重要的作用,但是经过饮食干预后的肠道菌群的差异与机体代谢上的改善是否有必然的联系,目前还不清楚。总之,肠道菌群与糖尿病关系的研究进展有望为早期预防、控制和治疗糖尿病提供新的理论依据和治疗途径。

参考文献

- Burcelin R, Serino M, Chabo C, *et al.* Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective [J]. *Acta Diabetol*, 2011, 48(4): 257-273
- 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

- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, *et al.* Gut microbiota in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 859-904
- Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, *et al.* Gut microbiota and metabolic syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16079-16094
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, *et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1262-1267
- Backhed F, Ding H, Wang T, *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(44): 15718-15723
- Yadav H, Lee JH, Lloyd J, *et al.* Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(35): 25088-25097
- Everard A, Belzer C, Geurts L, *et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(22): 9066-9071
- Stenman LK, Burcelin R, Lahtinen S. Establishing a causal link between gut microbes, body weight gain and glucose metabolism in humans - towards treatment with probiotics [J]. *Benef Microbes*, 2015: 1-12
- 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
- Amar J, Serino M, Lange C, *et al.* Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(12): 3055-3061
- 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 e917
- Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes[J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 361-380
- Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, *et al.* The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(2): 934-944
- Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, *et al.* Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 364-371
- Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2014, 121: 23-65
- Acosta A, Hurtado MD, Gorbatyuk O, *et al.* Salivary PYY: a putative bypass to satiety[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26137
- Schaap FG, Trauner M, Jansen PL. Bile acid receptors as targets for drug development[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(1): 55-67
- Thomas C, Gioiello A, Noriega L, *et al.* TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3): 167-177

(下转第178页)

- nase A – dependent phosphorylation drives rhythmic internal Ca^{2+} store oscillations and spontaneous beating of cardiac pacemaker cells [J]. *Circ Res*, 2006, 98(4): 505 – 514
- 6 Baruscotti M, Bucchi A, Difrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker (" funny") current[J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 107(1): 59 – 79
 - 7 Husse B, Franz W. Generation of cardiac pacemaker cells by programming and differentiation[J]. *BBA – Mol Cell Res*, 2016, 1863(7): 1948 – 1952
 - 8 Lancaster MK, Jones SA, Harrison SM, *et al*. Intracellular Ca^{2+} and pacemaking within the rabbit sinoatrial node: heterogeneity of role and control[J]. *J Physiol*, 2004, 556(2): 481 – 494
 - 9 Blaschke RJ, Hahurij ND, Kuijperet S, *et al*. Targeted mutation reveals essential functions of the homeodomain transcription factor Shox2 in sinoatrial and pacemaking development[J]. *Circulation*, 2007, 115(14): 1830 – 1838
 - 10 Liang X, Zhang Q, Cattaneo P, *et al*. Transcription factor ISL1 is essential for pacemaker development and function[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 3256 – 3268
 - 11 Wiese C, Grieskamp T, Airik R, *et al*. Formation of the sinus node head and differentiation of sinus node myocardium are independently regulated by Tbx18 and Tbx3[J]. *Circ Res*, 2009, 104(3): 388 – 397
 - 12 Chauveau S, Brink PR, Cohen IS. Stem cell – based biological pacemakers from proof of principle to therapy: a review[J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(7): 873 – 880
 - 13 Bakker ML, Boink GJJ, Boukens BJ, *et al*. T – box transcription factor TBX3 reprogrammes mature cardiac myocytes into pacemaker – like cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(3): 439 – 449
 - 14 Kapoor N, Liang W, Marban E, *et al*. Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of Tbx18[J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(1): 54 – 62
 - 15 Hu YF, Dawkins JF, Cho HC, *et al*. Biological pacemaker created by minimally invasive somatic reprogramming in pigs with complete heart block[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(245): 245 – 294
 - 16 Chen W, Zhang L, Shao SX, *et al*. Transcription factors GATA4 and TBX5 promote cardiomyogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stromal cells [J]. *Histol Histopathol*, 2015, 30(12): 1487 – 1498
 - 17 Bucchi A, Plotnikov AN, Shlapakova I, *et al*. Wild – type and mutant HCN channels in a tandembiological – electronic cardiac pacemaker[J]. *Circulation*, 2006, 114(10): 992 – 999
 - 18 Ma J, Zhang CT, Huang S, *et al*. Use of rats mesenchymal stem cells modified with mHCN2 gene to create biologic pacemakers[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2010, 30(4): 447 – 452
 - 19 Protas L, Dun W, Jia Z, *et al*. Expression of skeletal but not cardiac Na^+ channel isoform preserves normal conduction in a depolarized cardiac syncytium[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(3): 528 – 535
 - 20 Boink GJ, Duan L, Nearing BD, *et al*. HCN2/SkM1 gene transfer into canine left bundle branch induces stable, autonomically responsive biological pacing at physiological heart rates[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(11): 1192 – 1201
 - 21 Lu W, SC M, Nong YM, *et al*. mHCN4 genetically modified canine mesenchymal stem cells provide biological pacemaking function in complete dogs with atrioventricular block [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013, 36(9): 1138 – 1149
 - 22 Yang XJ, Zhou YF, Li HX, *et al*. Mesenchymal stem cells as a gene delivery system to create biological pacemaker cells in vitro[J]. *J Int Med Res*, 2008, 36(5): 1049 – 1055
 - 23 刘凡, 刘坤申. 生物起搏器与基因疗法[J]. *心血管病学进展*, 2004, 25(b12): 97 – 99
 - 24 Boink GJJ, Nearing BD, Shlapakova IN, *et al*. Ca^{2+} – stimulated adenylyl cyclase AC1 generates efficient biological pacing as single gene therapy and in combination with HCN2[J]. *Circulation*, 2012, 126(5): 528 – 536
 - 25 Ruhparwar A, Kallenbach K, Klein G, *et al*. Adenylate – cyclase VI transforms ventricular cardiomyocytes into biological pacemaker cells [J]. *Tissue Eng Part A*, 2010, 16(6): 1867 – 1872
 - 26 Miake J, Marban E, Nuss HB. Biological pacemaker created by gene transfer[J]. *Nature*, 2002, 419(6903): 132 – 133
 - 27 Jessup M, Rezaei AR, Leehey MA, *et al*. Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} – ATPase in patients with advanced heart failure [J]. *Circulation*, 2011, 124(3): 304 – 313

(收稿日期: 2016 – 06 – 20)

(修回日期: 2016 – 07 – 10)

(上接第 174 页)

- 20 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
- 21 Islam KB, Fukiya S, Hagio M, *et al*. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1773 – 1781
- 22 Stenman LK, Holma R, Korpela R. High – fat – induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(9): 923 – 929
- 23 Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, *et al*. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy[J]. *Nature*, 2014, 509(7499): 183 – 188
- 24 Luche E, Cousin B, Garidou L, *et al*. Metabolic endotoxemia directly increases the proliferation of adipocyte precursors at the onset of metabolic diseases through a CD14 – dependent mechanism [J]. *Mol Metab*, 2013, 2(3): 281 – 291
- 25 Denou E, Lolmede K, Garidou L, *et al*. Defective NOD2 peptidoglycan sensing promotes diet – induced inflammation, dysbiosis, and insulin resistance[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(3): 259 – 274
- 26 Boursi B, Mamtani R, Haynes K, *et al*. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(6): 639 – 648

(收稿日期: 2016 – 06 – 15)

(修回日期: 2016 – 06 – 19)