

从“肠道菌群 - 代谢物 - 免疫轴”探究 1 型糖尿病的发病机制与治疗策略

邓明群 肖新华

摘要 肠道菌群是是人体最大的免疫器官,具有调节免疫系统发育和功能的重要作用,不仅在维持免疫稳态中具有重要作用,它们同样也影响宿主对众多免疫调节性疾病的易感性。本文讨论了“肠道菌群 - 代谢物 - 免疫轴”在 1 型糖尿病 (type 1 mellitus diabetes, T1D) 发病机制中的作用,以及可能的 T1D 防治策略。

关键词 肠道菌群 代谢物 免疫 1 型糖尿病

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.041

肠道菌群是寄生在人体肠道中微生物的总称,被称为人类的“第二个基因组”。近年来,越来越多的研究发现肠道菌群在人类健康中扮演重要角色。T1D 是以胰岛功能破坏为特征的多种因素导致的自身免疫性疾病。除遗传因素外,饮食、药物、环境多种因素参与 T1D 的发病机制,而以上这些因素都和肠道菌群密切相关。近年来研究发现,肠道菌群可能在 T1D 的发病机制中具有重要作用,但具体机制不明。

一、肠道菌群的结构和功能

肠道菌群是寄生在人体肠道中微生物的总称,由超过 3500 种细菌组成,其中 95% 以上可归为 3 个菌门:厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门。人类肠道菌群中以厚壁菌门和拟杆菌门占绝对优势,其中厚壁菌门细菌数量最多,包括乳杆菌属、支原体、芽孢杆菌属、梭菌属等 200 多种菌属。成人肠道定植的细菌数量多达 10^{14} ,重约 1 ~ 2kg,编码基因总量是人类编码基因数量的大约 100 倍,被统称为宏基因组 (metagenome),也被称为人类的“第二个基因组”^[1]。肠道菌群在人类健康中扮演重要角色,参与多种重要的生理功能,包括:参与食物的消化吸收,如纤维素的消化、膳食脂肪及脂溶性维生素的吸收等;通过发酵食物产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs),如乙酸、丙酸、丁酸等;参与合成宿主所需的氨基酸;调节胆汁酸相关的代谢等^[2,3]。此外,肠道微生物还可以

改变肠道的渗透性,影响肠上皮细胞间的紧密连接,维持肠上皮细胞的完整性,进而影响肠道免疫功能。

二、肠道菌群紊乱与糖代谢异常密切相关

近年来研究发现,肠道菌群与糖尿病、肥胖等多种代谢相关疾病密切相关。肠道菌群在糖尿病方面的研究最早来自中国,这一里程碑式的研究发现,2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2D) 患者出现以 *Roseburia intestinalis* 和 *Faecalibacterium prausnitzii* 等产丁酸盐细菌减少为特点的肠道菌群紊乱,而机会性致病菌 (*Bacteroides caccae*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio*) 以及多种梭菌目增加^[4]。来自欧洲的研究发现了类似结果,提示 T2D 患者可能存在其特有的肠道菌群特征,T2D 的发生、发展可能与肠道菌群的改变有关^[5]。进一步研究显示,肠道菌群通过直接或间接参与炎症反应、产生短链脂肪酸等代谢产物影响能量代谢、调控胆汁酸合成从而影响胆汁酸与法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 (gprotein-coupled bile acid receptor, TGR5) 结合等多种途径调节糖代谢。此外,近年来研究发现,外科减重手术、二甲双胍、拜糖平、利拉鲁肽等多种 T2D 治疗手段可能是通过改变肠道菌群而改善糖代谢^[6-8]。

越来越多的研究发现,肠道菌群与 T1D 也存在密切关系。BBDP 大鼠 (biobreeding diabetes-prone rat) 是研究 T1D 的一种重要的自发性疾病动物模型。BBDP 大鼠与人类 1 型糖尿病存在很多相似之处,包括基因易感性、以及环境因素对疾病的影响等。与 BBDR 大鼠 (biobreeding diabetes-resistant rat) 比较,BBDP 大鼠中乳杆菌属 (*Lactobacillus*)、*Bryantella*、双

基金项目:国家重点研发计划项目 (2017YFC1309603);中国医学科学院医学表现遗传中心基金资助项目 (2017PT31036,2018PT31021)

作者单位:中国医学科学院北京协和医院内分泌科、国家卫生健康委员会重点实验室

通讯作者:肖新华,电子邮箱:xiaoxh2014@vip.163.com

歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 和 *Turicibacter* 下降,而拟杆菌属 (*Bacteroides*)、真杆菌 (*Eubacterium*) 和瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*) 增加。与动物实验结果相一致, T1D 患者肠道菌群与健康对照也存在差异, 表现为厚壁菌门 (*Firmicutes*) / 拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 比例下降,梭状芽胞杆菌 (*Clostridium*)、拟杆菌属 (*Bacteroides*) 和韦荣球菌属 (*Veillonella*) 增加^[9]。并且, T1D 患者肠道菌群的多样性和稳定性也下降。

三、肠道菌群紊乱参与自身免疫性疾病

肠道是人体内最大的免疫器官,存在着大量与宿主共生的微生物,免疫系统和肠道微生物之间相互作用、共同进化,维持机体的免疫稳态。免疫系统对肠道菌群的形成和重塑有着重要作用^[10]。反之,肠道菌群对天然免疫和适应性免疫均有重要的影响^[11]。当微生物和免疫系统之间的稳态遭到破坏时,自身免疫性疾病即可能发生。越来越多的研究发现,肠道菌群紊乱与多种自身免疫性疾病有关,包括炎症肠病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、过敏性哮喘、T1D 等^[12,13]。

肠道菌群结构变化以及某些特定菌属与 T1D 自身抗体的出现具有相关性,提示肠道菌群可能通过影响自身免疫参与 T1D 的发生、发展^[14,15]。研究发现,肠道菌群参与调节天然免疫稳态^[16,17]。肠道菌群紊乱可以破坏肠黏膜屏障,导致脂多糖 (LPS) 和脂肪酸泄漏,进而激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 并导致代谢相关炎症^[18]。MyD88 是识别微生物刺激的天然免疫受体的调节因子。研究发现,缺乏 MyD88 的 T1D 模型鼠 NOD 小鼠 (non-obesity diabetes mouse) 的肠道菌群会发生改变,并可免于发生糖尿病。并且,将这种肠道菌群移植给野生型 NOD 鼠可以减轻胰岛炎并延缓自身免疫性糖尿病的发生^[19]。除天然免疫的参与外,在适应性免疫方面,调节性与致病性免疫之间的失衡是 T1D 发生的关键免疫机制^[20]。一方面,研究发现,外周血 Th 细胞的分化受到微生物的调节,节丝状菌可以促进 Th17 细胞的生成和成熟,某些梭菌属促进小鼠结肠中调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs) 的生成^[21,22]。另一方面,新近研究表明,肠道菌群的组成与结构是胰岛素反应性 CD8⁺ T 细胞扩增和活化的重要影响因素。

四、“肠道菌群-代谢物-免疫轴”在 T1D 发病机制中发挥重要作用

近年来,肠道菌群调节免疫的分子机制逐渐得到探究。研究发现,许多共生菌的代谢物可以直接作用

于免疫系统,短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 为肠道共生菌作用于未消化的碳水化合物所产生的最重要的代谢产物,对宿主免疫系统具有广泛的作用^[23]。早在 2003 年,研究发现 SCFAs 可作为配体与 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs), 游离脂肪酸受体 2 (Free fatty acid 2, FFA2) 和 3 (FFA3) 等受体结合,从细胞层面发挥生物学功能^[24]。Sun 等^[25]发现,与健康对照比较, NOD 鼠 SCFAs 降低,尤其是丁酸。而在 T1D 患者中,产丁酸盐细菌较健康人减少。因此,产丁酸菌在 T1D 中发挥重要作用。一方面,丁酸通过诱导黏蛋白合成在维持肠上皮细胞间的紧密连接中发挥重要作用,如肠上皮的完整性遭到破坏,可导致“肠道泄露 (gut leaky)”,从而激活 TLR4,参与 T1D 的发生、发展。另一方面,研究发现,共生菌产生的丁酸盐通过抑制组蛋白去乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 活性,减少树突细胞前炎症因子表达,促进胸腺外 Tregs 细胞诱导分化。因此,产丁酸盐菌可能通过影响 Tregs 细胞数量和功能参与 T1D 的发生、发展。丙酸盐同样可以抑制 HDAC,因此也可以促进 Tregs 的生成。除丁酸盐和丙酸盐,研究发现乙酸盐可能通过直接或间接作用促进 T 细胞凋亡,在减少免疫反应性 T 细胞中发挥着独特作用^[21]。此外,研究发现,肠道菌群产生的 SCFAs 可以调控 β 细胞产生导管素相关的抗菌肽 (cathelicidin related antimicrobial peptide, CRAMP)。CRAMP 在 T1D 的发生中发挥重要作用, NOD 鼠中 CRAMP 存在缺陷,而给予糖尿病前期小鼠 CRAMP 则可以促进胰岛上 Tregs 细胞产生而减少 T1D 的发生^[25]。综上所述,肠道菌群通过其代谢物与免疫系统相互作用影响 T1D 的发生、发展,即“肠道菌群-代谢物-免疫轴”参与 T1D 的发病机制。

五、“肠道菌群-代谢物-免疫轴”对 T1D 防治策略的启示

从“肠道菌群-代谢物-免疫轴”探究 T1D 发病机制,将对 T1D 的防治提供新的思路。目前尚有正在进行的探究 *Lactobacillus rhamnosus* GG 和 *Bifidobacterium lactis* Bb12 对新诊断 T1D 儿童胰岛功能保护作用的临床试验 (NCT03032354),结果尚待公布。肠道菌群受饮食影响明显,研究发现,给予产乙酸和丁酸菌群的饮食可以保护 NOD 鼠免于发生 T1D。二甲双胍是最普通的治疗糖尿病的一线药物,但其降糖机制至今尚未完全阐明。近年来研究发现,二甲双胍改变 T2D 患者肠道菌群结构可能是其发挥

降糖作用的重要机制。Forslund 等^[26]研究发现,T2D 患者二甲双胍治疗后的肠道菌群发生变化,表现为产乳酸菌群的活跃现象消失,而产丁酸和丙酸盐菌群的丰度提高。如前述,产丁酸菌减少也是 T1D 患者肠道菌群的重要特征,二甲双胍在 T1D 患者中使用将如何影响菌群,对病情进展及血糖控制有何作用将是未来值得研究的方向。

六、展 望

肠道菌群是人体最重要的免疫器官,是人类“第二个基因组”。近年来肠道菌群受到科学界的广泛关注,越来越多的研究发现肠道菌群参与多种疾病的发生。目前研究表明 T1D 患者存在肠道菌群紊乱,并且肠道菌群失调通过调节免疫系统参与 T1D 的发病过程。其中,代谢物作为重要媒介参与肠道菌群调节免疫的分子机制,即“肠道菌群 - 代谢物 - 免疫轴”在 T1D 发病机制中发挥重要作用。长期以来,胰岛素都是大多数 T1D 患者治疗的唯一选择,但从“肠道菌群 - 代谢物 - 免疫轴”角度,笔者获得了对 T1D 防治策略的重要启示,益生菌、口服降糖药均可能通过“肠道菌群 - 代谢物 - 免疫轴”影响 T1D 的发生、发展,从而发挥控制血糖并减少并发症的作用,因此,从菌群代谢物角度探究 T1D 的新型防治策略是未来的重要议题。

参考文献

- 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
- Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G, *et al.* Bile - acid - activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid - X - receptor in lipid and glucose disorders[J]. *Trends Pharmacol Sci*,2009,30(11): 570 - 580
- Prawitt J, Caron S, Staels B. Bile acid metabolism and the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. *Curr Diabetes Rep*,2011,11(3):160 - 166
- 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
- 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
- Sun L, Xie C, Wang G, *et al.* Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin[J]. *Nat Med*,2018,24(12): 1919 - 1929
- Gu Y, Wang X, Li J, *et al.* Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment [J]. *Nat Commun*,2017,8(1):1785
- Zhao L, Chen Y, Xia F, *et al.* A glucagon - like peptide - 1 receptor agonist lowers weight by modulating the structure of gut microbiota [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2018,9:233

- Murri M, Leiva I, Gomez - Zumaquero JM, *et al.* Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case - control study[J]. *BMC Med*,2013,11(1):46
- Mao K, Baptista AP, Tamoutounour S, *et al.* Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism[J]. *Nature*,2018,554(7691):255 - 259
- Berer K, Mues M, Koutouros M, *et al.* Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination[J]. *Nature*,2011,479(7374):538 - 541
- Wu H, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity[J]. *Gut Microbes*,2014,3(1):4 - 14
- Mathis D, Benoist C. Microbiota and autoimmune disease: the hosted self[J]. *Cell Host Microb*,2011,10(4):297 - 301
- de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, *et al.* Fecal microbiota composition differs between children with - cell autoimmunity and those without[J]. *Diabetes*,2013,62(4):1238 - 1244
- Endesfelder D, Zu Castell W, Ardisson A, *et al.* Compromised gut microbiota networks in children with anti - islet cell autoimmunity [J]. *Diabetes*,2014,63(6):2006 - 2014
- Kawai T, Akira S. Toll - like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity [J]. *Immunity*,2011,34(5):637 - 650
- Li J, Wang X, Zhang F, *et al.* Toll - like receptors as therapeutic targets for autoimmune connective tissue diseases [J]. *Pharmacol Therapeut*,2013,138(3):441 - 451
- Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation [J]. *Endocrine Rev*, 2015,36(3):245 - 271
- Peng J, Narasimhan S, Marchesi JR, *et al.* Long term effect of gut microbiota transfer on diabetes development [J]. *J Autoimmunity*, 2014,53:85 - 94
- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes [J]. *Nature*, 2010, 464(7293):1293 - 1300
- Wu H, Ivanov II, Darce J, *et al.* Gut - residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells[J]. *Immunity*,2010,32(6):815 - 827
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T, *et al.* Induction of colonic regulatory T cells by indigenous clostridium species [J]. *Science*,2011,331(6015):337 - 341
- Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nat Rev Immunol*,2016,16(6):341 - 352
- Shi G, Sun C, Gu W, *et al.* Free fatty acid receptor 2, a candidate target for type 1 diabetes, induces cell apoptosis through ERK signaling[J]. *J Mol Endocrinol*,2014,53(3):367 - 380
- Sun J, Furio L, Mecheri R, *et al.* Pancreatic β - cells limit autoimmune diabetes via an immunoregulatory antimicrobial peptide expressed under the influence of the gut microbiota [J]. *Immunity*, 2015,43(2):304 - 317
- Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, *et al.* Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*,2015,528(7581):262 - 266

(收稿日期:2019 - 01 - 28)

(修回日期:2019 - 03 - 04)