

Effect of Metformin on Intestinal Microflora in Patients with Type 2 Diabetes

Jinxin Qi Dongmei Li* Ye Chen Haixia Miao Yaxin Zhao

Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China
Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

Metformin has outstanding advantages in economy and clinical effect, but the treatment mechanism is not fully understood. In recent years, the effect of metformin on the intestinal tract of type 2 diabetes mellitus was briefly summarized.

Keywords

metformin; type 2 diabetes; intestinal microflora

二甲双胍对 2 型糖尿病患者肠道菌群的影响

齐金新 李冬梅* 陈晔 苗海霞 赵雅欣

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000
内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

二甲双胍在经济性和临床效果上有突出优势, 但治疗机制并未完全理解。论文通过分析近年来在肠道菌群、2 型糖尿病、二甲双胍等方面的研究成果, 对已有的二甲双胍对肠道菌群的影响, 以及治疗肠道菌群对 2 型糖尿病的影响做一个简要梳理, 总结二甲双胍的作用机制。

关键词

二甲双胍; 2 型糖尿病; 肠道菌群

1 引言

中国生活条件的改善, 为人们生活方式带来了转变, 也因此导致了肥胖、糖尿病等代谢疾病患者数量的增多, 据 IDF (国际糖尿病联盟) 网站的数据, 目前全球糖尿病患病比例为 1/10, 糖尿病已经成为人们健康的主要威胁。目前很多研究都表明肠道菌群对人体在糖尿病方面的健康有重要影响, 二甲双胍对肠道菌群的影响也有很多研究成果, 这为探究二甲双胍对 2 型糖尿病的影响机制的综述研究提供了基础。

2 肠道菌群

人类肠道内含有由大量的细菌、古菌和病毒组成的微生物群 (肠道菌群), 其生物量超过 1.5kg, 它们的总基因组超过人类的 100 多倍, 有证据表明, 肠道菌群在调节健康和疾病的代谢途径中起关键作用^[1]。

肠道菌群是人体不可或缺的, 它们执行人体所需的特殊功能, 包括营养调节、免疫功能、代谢等。St-Onge M P 等人^[2]的研究表明发酵牛奶的摄入会增加人体肠道细菌的含量, 从而发酵人体难以处理的碳水化合物, 进而抑制胆固醇的合成, 降低循环胆固醇的浓度。Cani P 等人^[3]的研究表明, 肠道菌群能影响人体的营养代谢, 从而影响人体能量存储, 进而影响人体肥胖特征; 同时也能降低人体炎症反应。Thaddeus S^[4]以小白鼠为实验对象进行了肠道菌群的影响研究, 其研究表明肠道菌群能影响动物体的毛线血管网络的形成。肠道菌群不仅对生物体有直接影响, 也会对人体药物吸收有影响。李寒冰等人^[5]的研究表明, 肠道菌群在药物的吸收、代谢和转化方面, 能影响口服中药在人体内的使用效果。肠道菌群也会影响其他的疾病, 例如, Turnbaugh P J^[6]的研究就说明, 当小鼠有肥胖病症后, 肠道菌群获取能量的能力也增加, 并

促进小鼠肥胖,这说明肠道菌群是肥胖病理生理的一个额外因素。

总之,肠道菌群与人体多种活动都有密切关系,一旦肠道菌群失调,将导致多种代谢性疾病。

3 肠道菌群失调与 2 型糖尿病

关于肠道菌群失调与 2 型糖尿病的问题,许多学者的观点不一致,但是毋庸置疑的是 II 型糖尿病患者的肠道菌群是失调的。

纪立农^[7]在对肠道菌群于糖尿病的关系研究综述中,给出了 2 型糖尿病患者的肠道菌群中拟杆菌门与厚壁菌门之比偏低的结果,这一结果也有一些学者认可^[8],也有学者认为这个比例会升高^[9]。Joyce S A^[10]等人的研究表明普氏杆菌与肠球菌数量之比会降低,变形菌门会增加,与丁酸盐相关的菌类会减少。杨晓庆^[11]、Zhang^[12]等人的研究表明,双歧杆菌的数量有明显降低,条件致病菌量则由提升。

总体而言,2 型糖尿病患者的肠道菌群失调主要有:厚壁菌门量增加、变形菌门量增加、拟杆菌门量会有明显减少。

4 肠道菌群在 2 型糖尿病发生发展中的作用机制

在许多文献中,并没有清晰的给出肠道菌群参与糖代谢的机制,但都提及了脂多糖、短链脂肪酸、胆汁酸等因素。

4.1 脂多糖

Cani 等人^[13]在其研究报告中表明,他确认脂多糖就是导致肥胖和糖尿病的触发因子。在其研究中,以小鼠为实验对象,给予一个月的高脂饮食后发现,血浆脂多糖浓度长期增多 2~3 倍,小鼠肠道中含有脂多糖的微生物群增多,并最终导致肥胖和糖尿病,他认为降低血浆脂多糖浓度可能是控制代谢性疾病的有效策略。在 Filipe 等人^[14]认为脂多糖有助于肝胰岛素抵抗,增强脂肪巨噬细胞的积累,刺激炎症产生。

4.2 短链脂肪酸

短链脂肪酸过去被认作是碳水化合物经肠道菌群处理后的产物,近期发现其能影响人体免疫调节。王佳等人^[15]认为短链脂肪酸影响人体免疫反应的方式有三种,一是激活 GPR,二是抑制 HDACs,三是调节树突状细胞。在肥胖和糖尿病相关方面,王雪姣等人^[16]认为肥胖的人体内短链脂肪酸

浓度更高,口服短链脂肪酸能降低生物体体重,并减少脂肪组织,同时也可以改善生物体的胰岛素抵抗,增强胰岛素敏感性。

4.3 胆汁酸

胆汁酸是胆固醇衍生的代谢产物,可促进肠道内脂质的吸收和运输。Hagit Shapiro^[17]的研究表明,胆汁酸在多个器官中与 X 受体 (FXR) 和 G 蛋白受体 5 (TGR5) 结合,成为控制葡萄糖,脂质和能量代谢的关键信号分子,从而影响肠道血糖素分泌、肝糖异生、糖原合成、能量消耗、炎症和肠道微生物组构型等。胆汁酸的代谢和信号传导,对肥胖症和 2 型糖尿病有影响,使用胆汁酸来治疗 2 型糖尿病患者,显著改善血糖浓度。

武群政^[18]研究了减重手术对胆汁酸的影响,其研究表明减重手术会提升实验对象的胆汁酸水平,尤其是结合型胆汁酸水平,在此基础上能有效的改善 2 型糖尿病大鼠的症状,包括其糖耐量以及胰岛素抵抗。

5 二甲双胍介导肠道菌群治疗 2 型糖尿病

治疗 2 型糖尿病的手段有很多,在申金付^[19]的研究中,他给出了目前常用的方式:高纤维饮食、运动、手术治疗、服用药物等。在服用药物中,有许多学者认为二甲双胍仍然是性价比高、临床效果明显等药物,值得一直采用。

目前关于二甲双胍作为降糖药的机制还在研究中,普遍被接受的观点是二甲双胍可以影响肠道菌群,从而起到人体减重和降糖的效果。

5.1 影响肠道菌群结构

McCreight 等人^[20]在《Metformin and the gastrointestinal tract》中阐述了近期二甲双胍对肠胃道影响研究结果,在他的综述中,他认为二甲双胍改变了生物体的肠道菌群,主要是使得细菌多样性受到减少的影响。在一些关于二甲双胍的实验结果中,都表明了二甲双胍使得实验对象肠道菌群的种类的数量都受显著影响。

(1) 在 Heetae Lee 等人^[21]的研究中,在使用二甲双胍后,小鼠体内的 Akkermansia、变形菌门、厚壁菌门、粘菌梭状芽胞杆菌的丰度显著增加,小鼠的肠道粘膜屏障厚度也有所增加,小鼠的血清葡萄糖水平,体重和总胆固醇水平有明显改善。

(2) Wu 等人^[22]的研究表明,在使用二甲双胍后,肠道

菌群迅速改变,在长期使用二甲双胍后,大肠杆菌丰度有显著变化,双歧杆菌量有显著增加,同时抑制了病原菌;此外对短链脂肪酸有促进作用的 *shewnella*、*blautia*、*allobaculum* 等菌的含量有所增加。

(3) Zhang 等人^[11]的研究表明使用二甲双胍后,产生短链脂肪酸的细菌,如 *Blautia*、*Bacteriodes*、*Butyricoccus* 和 *Phascolarctobacterium* 的丰度从不到 2% 增加到 10~20%,这些细菌通过保护粘膜免受病原体的入侵,也起到为细胞提供营养,减少炎症的作用。除了促进 SCFA 产生菌外,致病菌受到明显的抑制,例如产生毒素的、硫酸盐还原细菌等等,但是其抑制作用是二甲双胍带来的还是 SCFA 产生菌带来的并无解答。此外,二甲双胍的使用也促进有益菌的生长,如普雷沃氏菌、乳酸菌等。

5.2 影响肠道菌群代谢功能

Cabreiro 等人^[14]的研究表明,二甲双胍能增加实验对象的短链脂肪酸,实验对象肠粘膜屏障有所改善,而且会使得肠糖量增加,从而降低实验对象的食欲,减少其糖分的摄入,也对实验对象的葡萄糖代谢有较好的改善效果。

孙煜^[23]的研究表明,针对 2 型糖尿病患者,在经过二甲双胍的治疗之后,患者体内的 Treg 细胞会明显增多,同时脂多糖量会有显著减少,炎症因子也会有一定幅度降低,患者代谢炎症有显著改善。

Lee 等人^[21]的研究表明,二甲双胍对 2 型糖尿病患者的代谢通路有显著的积极影响,其中鞘脂信号通路是一种相关关键的通路,它对胰岛素抵抗、肠道炎症、脂质代谢以及免疫应答都有影响。

Wu^[22]等人的研究表明,二甲双胍对实验对象的耐糖量有积极影响,此外,二甲双胍还能对金属蛋白或金属转运蛋白的编译有调节作用,从而更好的治疗 2 型糖尿病。

6 结语

肠道菌群是如何来影响糖代谢的机制还没有完全弄清楚,但其影响脂多糖、短链脂肪酸、胆汁酸等方面的研究已经有很多。二甲双胍可以影响肠道菌群结构和代谢功能,特别是在促进短链脂肪酸产生菌、遏制致病菌等方面有突出效果。当然,本文总结的二甲双胍治疗机制和效果实在有限,未来医学上的进步必然会促进二甲双胍治疗糖尿病的机制和效果

研究。

参考文献

- [1] Human Microbiome Project, Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.
- [2] St-Onge M P, Farnworth E R, Jones PJ. Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism[J]. *The American journal of clinical nutrition*, 2000, 71(3):674-681.
- [3] Cani P D, Delzenne N M, Amar J, et al. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding[J]. *Pathologie Biologie*, 2008, 56(3):05-09.
- [4] Stappenbeck T S, Hooper L V, Gordon J I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(24):15451-15455.
- [5] 李寒冰, 吴宿慧, 张颜语, 等. 中药与肠道菌相互作用研究进展 [J]. *中成药*, 2016 (1):147-151.
- [6] Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444 (7122) :1027-1031.
- [7] 纪立农. 肠道菌群与肥胖及 2 型糖尿病关系的研究进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(7):641-645.
- [8] 林璋, 祖先鹏, 谢海胜. 肠道菌群与人体疾病发病机制的研究进展 [J]. *药理学报*, 2016, 51(6):843-852.
- [9] 姚旻, 赵爱源, 张宏. 肠道菌群与 2 型糖尿病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2015, 35(1):35-37.
- [10] Joyce S A, Gahan C G M. The gut microbiota and the metabolic health of the host[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2014, 30(2):120-127.
- [11] Zhang X, Zhao Y, Xu J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5(6):14405.
- [12] 杨晓庆, 李琳琳, 王焯. 小鼠肠道菌群代谢产物与糖尿病的相关性研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2011, 23(2):134-136.
- [13] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1761-1772.

- [14] Cabreiro, Filipe. Metformin Joins Forces with Microbes[J]. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(1):1–3.
- [15] 王佳, 张升校, 郝育飞. 短链脂肪酸在免疫调节和免疫相关性疾病中的作用 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 1:81–85.
- [16] 王雪姣, 丁晓颖, 彭永德. 短链脂肪酸在 2 型糖尿病发病机制中的作用 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017, 37(04):270–273.
- [17] Shapiro H, Kolodziejczyk A A, Halstuch D, et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2018, 215(2):383–396.
- [18] 武群政. 减重手术对 2 型糖尿病大鼠血清胆汁酸组分和结合反应的影响 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [19] 申金付, 王卓群, 李茂. 肠道菌群与 2 型糖尿病关系的研究进展 [J]. *安徽医学*, 2019, 40(9):1069–1071.
- [20] McCreight L J, Bailey C J, Pearson E R. Metformin and the gastrointestinal tract[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(3):426–435.
- [21] Lee H, Koa G P. Effect of Metformin on Metabolic Improvement and Gut Microbiota[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2014, 80(19):5935–5943.
- [22] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug[J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(7):850–858.
- [23] 孙煜. 二甲双胍对 2 型糖尿病患者肠道菌群及慢性炎症状态的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2014.