

人体肠道菌群与 2 型糖尿病的相关性研究

董菲格

厦门医学院 福建 361000

摘要: **目的:** 系统评价人体肠道菌群与 2 型糖尿病的相关性。**方法:** 通过对国内外数据库中的内容进行检索, 收集关于肠道菌群与 2 型糖尿病的随机对照研究。**结果:** Meta 分析结果显示: 2 型糖尿病人群较对照组肠道双歧杆菌含量减少 (SMD 为-1.38, 95%CI 为-2.08~-0.68, $P=0.0001$), 肠道拟杆菌含量减少 (SMD 为-0.87, 95%CI 为-1.32~-0.42, $P=0.0001$), 肠道乳酸杆菌含量减少 (SMD 为-0.64, 95%CI 为-1.23~-0.05, $P=0.03$); 而 2 型糖尿病人群较对照组肠道大肠杆菌含量则增加 (SMD 为 0.94, 95%CI 为 0.38~1.50, $P=0.005$); 与对照组相比, 2 型糖尿病人群肠道肠球菌含量变化无明显差异 (SMD 为 0.30, 95%CI 为-0.06~0.66, $P=0.10$), 肠道普雷沃氏菌含量变化亦无明显差异 (SMD 为-0.96, 95%CI 为-2.05~0.14, $P=0.09$)。Meta 分析结果也表明 2 型糖尿病人群血浆甘油三酯水平 (MD 为 15.84, 95%CI 为 4.65~27.03, $P=0.006$) 较对照组明显升高, 而血浆高密度脂蛋白水平 (MD 为-13.42, 95%CI 为-17.40~-9.44, $P<0.00001$) 较对照组则明显降低; 2 型糖尿病人群较对照组血浆总胆固醇水平无明显差异 (MD 为 14.62, 95%CI 为-3.42~32.66, $P=0.11$)。

结论: 人体肠道菌群与 2 型糖尿病存在一定相关性, 肠道菌群的改变可能在 2 型糖尿病的发病机制中发挥重要作用。

关键词: 肠道菌群; 2 型糖尿病; Meta 分析

Relationship between intestinal flora and type 2 diabetes mellitus

Feige Dong

Xiamen Medical College, Fujian, 361000

Abstract: **Objective:** To systematically evaluate the correlation of human intestinal flora and type 2 diabetes. **Methods:** A randomized controlled study on intestinal flora and type 2 diabetes was collected by searching the contents of domestic and foreign databases. **Results:** Meta-analysis showed that the intestinal bifidobacteria decreased in the type 2 diabetes population compared with the control group (SMD: -1.38, The 95%CI was from-2.08 to-0.68, $P=0.0001$), Reducintestinal Bacteroides (SMD-0.87, The 95%CI was from-1.32 to-0.42, $P=0.0001$), Lactobacillus (SMD-0.64, The 95%CI was-1.23 to-0.05, $P=0.03$); As compared with the control group (SMD: 0.94, 95%CI from 0.38 to 1.50, $P=0.005$); Compared with the control group, There was no significant difference in enterococcal content in type 2 diabetes population (SMD = 0.30, A 95%CI of-0.06 to 0.66, $P=0.10$), There was no significant difference in intestinal Prevotella content (SMD = -0.96, The 95%CI was-2.05 to 0.14, $P=0.09$). Meta-analysis also showed that plasma triglyceride levels in type 2 diabetes (MD 15.84, 95%CI 4.65, $P=0.006$), and plasma high-density lipoprotein levels (-13.42 MD-17.40-1.40- -9.44, $P<0.00001$) (MD 14.62, 95%CI-3.4 2-32.66, $P=0.11$). **Conclusion:** There is some correlation between human intestinal flora and type 2 diabetes, and the changes of intestinal flora may play an important role in the pathogenesis of type 2 diabetes.

Keywords: Intestinal flora; Type 2 diabetes mellitus; meta-analysis

一、材料与方法

1.1 文献检索

对国内外数据库进行检索, 依照 PICOS 原则对本文题目进行拆解。分别检索对应的主题词, 英文检索主题词包括 “type 2 diabetes mellitus、Intestinal flora、healthy volunteers 和 randomized controlled trial” 等, 在外文数据库中搜索相应的自由词。同时, 检索中文数据库的文献, 检索主题词包括 “2 型糖尿病、肠道菌群、相关性分析” 等。

1.2 文献筛选与数据提取

通过数据库检索到相关文献后, 由 2 位评价员根据纳入、排除标准精读文献的标题及摘要, 选择符合纳入标准的文献, 对有不同意见的文献请第 3 位评价员共同讨论决定是否纳入。最终对筛选后的文献进行数据提取。

1.3 统计学方法

将本文所得数据使用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。采用标准差 (SMD) 及其 95% 可信区间 (CI) 表示效应指标对结果进行分析。根据纳入研究结果的 I^2 判断各研究结果间的异质性大小, $0\% \leq I^2 \leq 25\%$ 表示没有异质性或异质性很低,

25%<I²<50%表示中度异质性, I²≥50%表示高度异质性。如果纳入的研究结果之间同质性好 (P>0.1, I²<50%), 选用固定效应模型进行 Meta 分析, 若纳入的研究结果之间异质性较大, 则选用随机效应模型进行 Meta 分析。

二、Meta 分析结果

2.1 文献检索结果

最终纳入 Meta 分析的文献共 13 篇, 均为随机对照研究。共纳入 1346 个研究对象, 包括实验组 (2 型糖尿病组) 800 例, 对照组 546 例。

2.2 GRADE 系统推荐分级

本文将肠道菌群 (双歧杆菌、拟杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、肠球菌、普雷沃氏菌) 含量, 甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白这 9 项结局指标所获证据依照 GRADE 系统进行分级, 得出证据质量为高级的是双歧杆菌、拟杆菌、乳酸杆菌、甘油三酯和高密度脂蛋白; 证据质量为中级的是大肠杆菌、肠球菌、总胆固醇; 证据质量为低级的是普雷沃氏菌。

2.3 结局指标分析

2.3.1 双歧杆菌

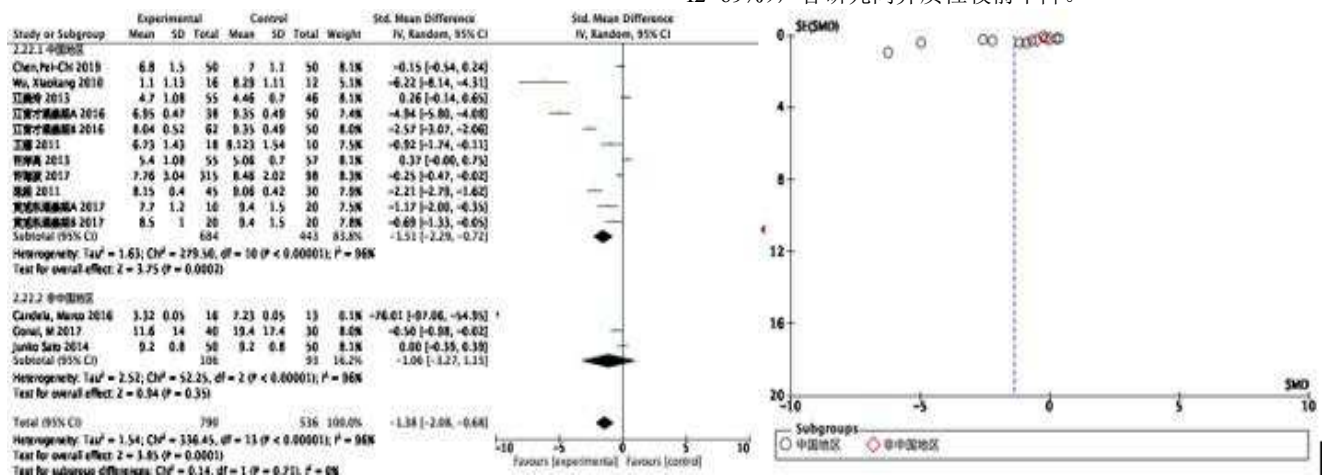


图 2-1 2 型糖尿病与双歧杆菌关系研究图

2.3.2 拟杆菌

纳入文献中有 13 组数据提供了肠道拟杆菌的含量。各研究间异质性较大, 采用随机效应模型分析。并根据 2 型糖尿病组的血糖水平进行亚组分析, Meta 分析结果见森林图 2-2, 拟杆菌有 8 组数据的 95%CI 横线落于森林图无效竖线左侧, 剩余 5 组数据的 95%CI 横线与森林图无效竖线交叉, 最终 SMD 合并效应量的 95%CI 菱形落于森林图无效竖线左侧, 说明 2 型糖尿病人群较对照组肠道拟杆菌的含量减少。

纳入的文献中有 14 组数据提供了肠道双歧杆菌的变化量。各研究间异质性较大, 采用随机效应模型分析。并根据研究对象的地理位置 (中国地区及非中国地区) 进行亚组分析, Meta 分析结果见森林图 2-1, 双歧杆菌有 10 组数据的 95%CI 横线落于森林图无效竖线左侧, 4 组数据与森林图无效竖线交叉, 最终 SMD 合并效应量的 95%CI 菱形落于森林图无效竖线左侧。合并后的结果差异有统计学意义, 说明 2 型糖尿病人群较对照组肠道双歧杆菌的含量减少。亚组分析表示非中国地区组的结果差异不具有统计学意义, 中国地区组的结果差异有统计学意义。对纳入的研究进行敏感性分析, 发现排除 Candela, Marco 2016 这篇文献后, 异质性明显降低, 进一步对原文细读, 发现这篇文献的实验组长期保持高纤维的“长寿”饮食, 其他文献中的研究对象未有饮食干预, 说明饮食习惯的改变会对肠道菌群产生一定影响。

关于双歧杆菌的文献研究漏斗图见图 2-1, 大部分文献集中于漏斗图顶部, 说明样本量足够。2 篇文献明显偏离漏斗图中线, 落于 95%可信区外, 说明存在发表偏倚, 将上述 2 篇文献剔除后再次进行 Meta 分析, 结果提示 (P=0.04, I²=69%), 各研究间异质性较前下降。

亚组分析的结果差异均具有统计学意义。对纳入的研究进行敏感性分析, 发现排除每项研究后 SMD 合并值、95%CI 以及 P 值与排除前的结果较为接近。

关于拟杆菌的研究漏斗图见图 2-2, 大部分文献集中于漏斗图顶部, 说明样本量足够, 对称性良好。但有 2 篇文献远离漏斗图中线, 并落于 95%可信区之外, 说明存在发表偏倚, 将上述 2 篇文献剔除后再次进行 Meta 分析, 结果提示 (P=0.07, I²=62%), 各研究间异质性较前明显下降。

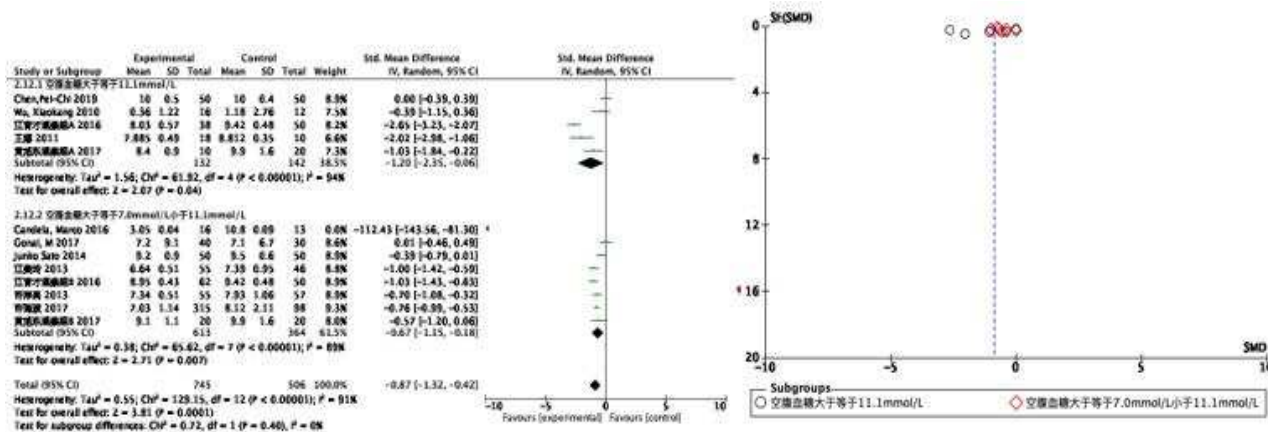


图 2-2 2 型糖尿病与拟杆菌关系研究图

2.3.3 乳酸杆菌

纳入文献中有 12 组数据提供了肠道乳酸杆菌的变化量。根据文献异质性检验结果得出各研究间异质性较大，采用随机效应模型分析。Meta 分析结果见森林图 2-3，乳酸杆菌有 3 组数据的 95%CI 横线落于森林图无效竖线左侧，1 组数据的 95%CI 横线落于森林图无效竖线右侧，剩余 8 组数据的 95%CI 横线与森林图无效竖线交叉，最终 SMD 合并效应

量的 95%CI 菱形落于森林图无效竖线左侧。结果差异具有统计学意义。与对照组相比，2 型糖尿病人群肠道乳酸杆菌含量减少。关于乳酸杆菌的 10 篇文献研究漏斗图见图 2-3，漏斗图右下方出现缺角，且文献多分布于中线下方，说明存在发表偏倚，且样本量相对偏小。由于本研究纳入的文献均为随机对照试验，因此在方法学上会出现一定的文献偏倚性。

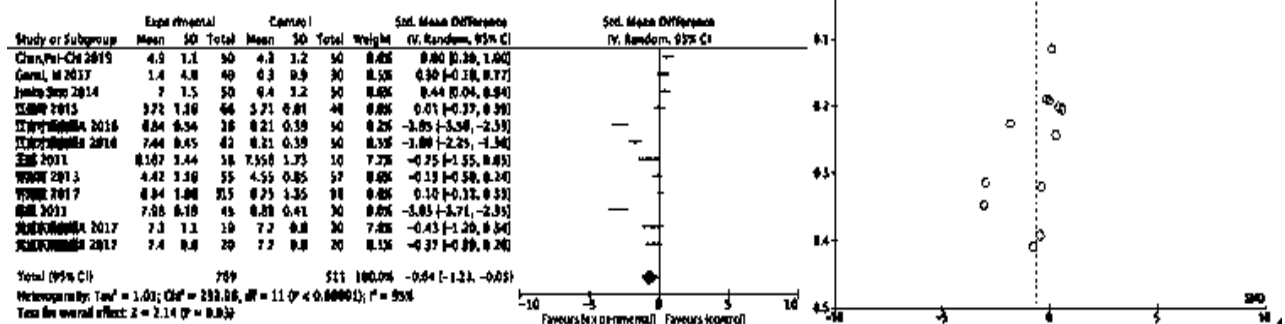


图 2-3 2 型糖尿病与乳酸杆菌关系研究图

2.3.4 大肠杆菌

纳入文献中有 11 组数据提供肠道大肠杆菌的含量。各研究间异质性较大，采用随机效应模型分析。并根据各研究的实验方法进行亚组分析，大肠杆菌有 5 组数据的 95%CI 横线落于森林图无效竖线右侧，6 组数据的 95%CI 横线与森林图无效竖线交叉，最终 SMD 合并效应量的 95%CI 菱形落于森林图无效竖线右侧。合并后的结果差异有统计学意义，说明 2 型糖尿病人群较对照组肠道大肠杆菌的含量增多。亚组分析的结果中，定量 PCR 技术组的结果差异不具有统计学意义，非定量 PCR 技术组的结果差异有统计学意义（SMD 为 1.95，95%CI 为 0.68~3.23， $P=0.003$ ）。亚组分析时，定量 PCR 技术组异质性明显降低，说明该研究的异质性来源与各 50

研究的实验方法有关。

2.3.5 肠球菌

纳入文献中有 11 组数据提供了肠道肠球菌的含量，Meta 分析结果见森林图 2-4，肠球菌有 4 组数据的 95%CI 横线落于森林图无效竖线右侧，另 7 组数据的 95%CI 横线与森林图无效竖线交叉，最终 SMD 合并效应量的 95%CI 菱形与森林图无效竖线交叉，表明结果差异不具有统计学意义。无法说明 2 型糖尿病人群肠道内肠球菌的含量与对照组存在明显差异。关于肠球菌的文献研究漏斗图见图 2-4，所纳入文献均匀分散在漏斗图中心线两侧，且均落于 95%可信区间内，说明不存在发表偏倚。

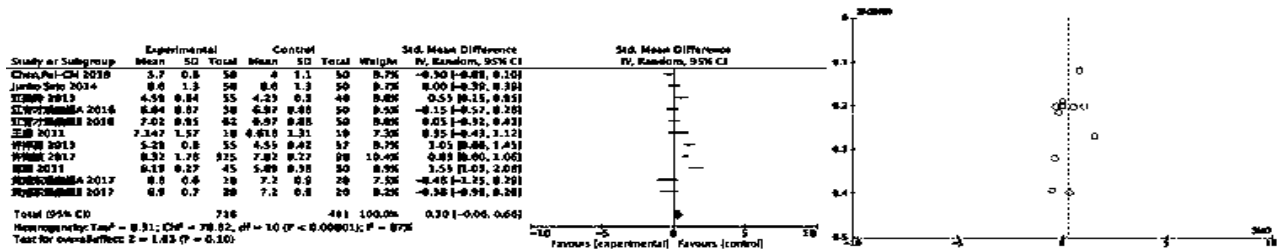


图 2-4 2 型糖尿病与肠球菌关系研究图

2.3.6 普雷沃氏菌

纳入文献中有 6 组数据提供了肠道普雷沃氏菌的含量。Meta 分析结果见森林图 2-5，普雷沃氏菌有 3 组数据的 95%CI 横线落于森林图无效竖线左侧，另外 3 组数据的 95%CI 横线与森林图无效竖线交叉，最终 SMD 合并效应量的 95%CI 菱形与森林图无效竖线交叉，表明结果差异不具有统计学意义。因此，尚无法说明 2 型糖尿病人群肠道内普雷沃氏菌含量与对照组存在明显差异。

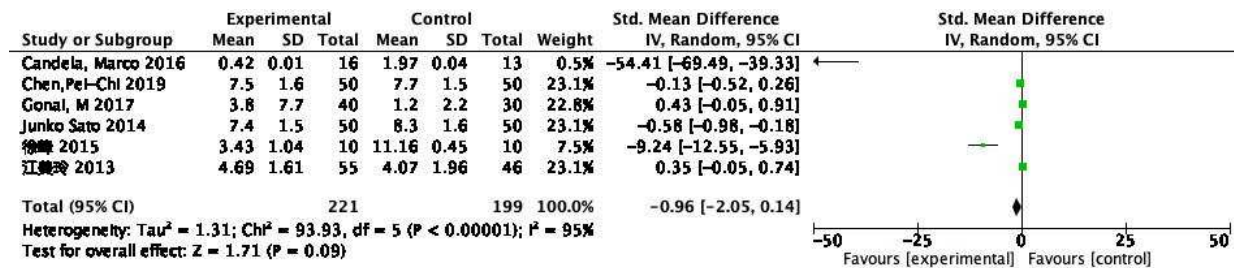


图 2-5 2 型糖尿病组与对照组关于普雷沃氏菌的 Meta 分析结果

2.3.7 血浆甘油三酯

纳入文献中有 3 篇提供了血浆甘油三酯的数据。Meta 分析结果见森林图 2-6，95%CI 横线大部分落于森林图无效

竖线右侧，结果差异具有统计学意义，说明 2 型糖尿病人群较对照组血浆甘油三酯明显升高。

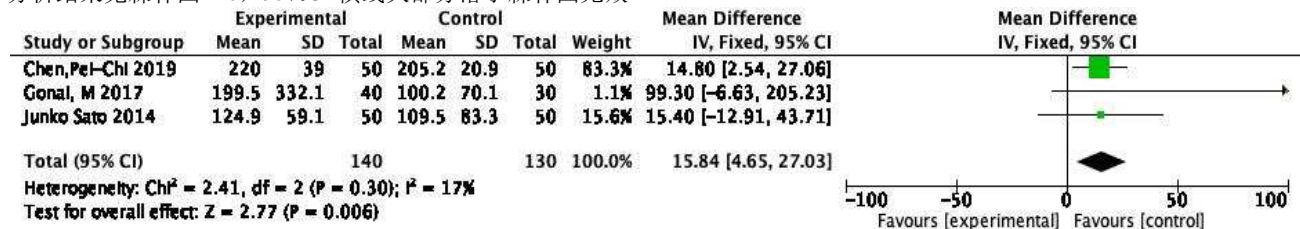


图 2-6 2 型糖尿病组与对照组关于血浆甘油三酯的 Meta 分析结果

2.3.8 血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC)

纳入文献中有 2 篇提供了血浆总胆固醇的数据。Meta 分析结果见森林图 2-7，95%CI 横线与森林图无效竖线交叉，

结果差异不具有统计学意义，尚无法说明 2 型糖尿病人群的血浆总胆固醇水平与对照组之间存在明显差异。

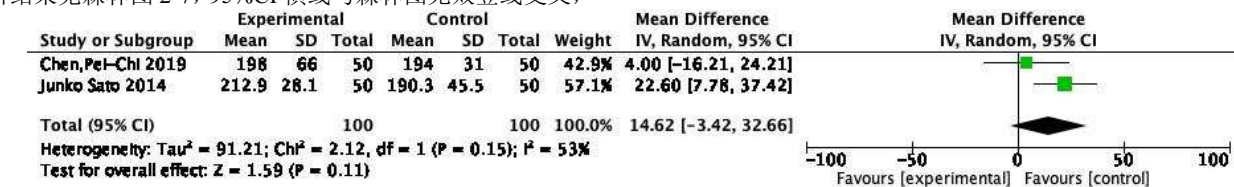


图 2-7 2 型糖尿病组与对照组关于血浆总胆固醇的 Meta 分析结果

2.3.9 血浆高密度脂蛋白

纳入文献有 3 篇提供了血浆高密度脂蛋白的数据。Meta 分析结果见森林图 2-8，95%CI 横线大部分落于森林图无效

竖线左侧，结果差异具有统计学意义，说明 2 型糖尿病人群较对照组血浆高密度脂蛋白明显降低。

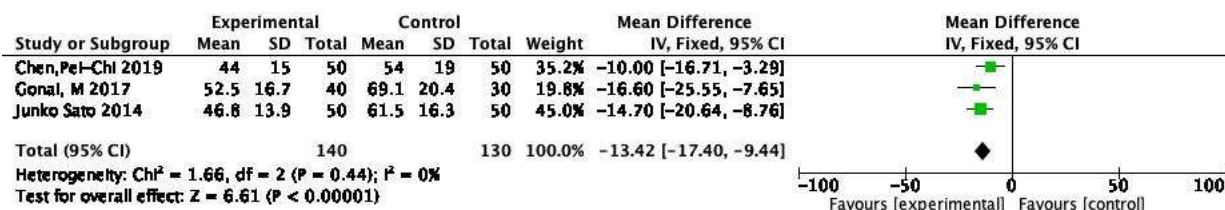


图 2-8 2 型糖尿病组与对照组关于血浆高密度脂蛋白的 Meta 分析结果

三、讨论

本文结果表明，2 型糖尿病患者表现为肠道双歧杆菌、拟杆菌和乳酸杆菌等益生菌含量减少，大肠杆菌等致病菌含量增加。同时 2 型糖尿病患者血浆甘油三酯水平升高、高密度脂蛋白水平降低。

一方面，当人体摄入碳水化合物后，肠道菌群会将未吸收的部分酵解成短链脂肪酸参与代谢。研究表明 2 型糖尿病患者常出现双歧杆菌、拟杆菌含量减少，这种菌群紊乱会引起短链脂肪酸的生成减少。短链脂肪酸中的丙酸和丁酸通过与脂肪细胞和结肠调节性 T 细胞表达的 G 蛋白耦联受体结合，增加宿主胰岛素敏感性，同时触发肠道肽分泌，提高血浆中胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的水平。另外，短链脂肪酸还有抑制中枢食欲的作用，延迟胃排空而产生饱腹感。当短链脂肪酸减少时，人体进食量增加，肥胖风险升高，而肥胖也是 2 型糖尿病相关的危险因素。因此，由于肠道菌群紊乱引起短链脂肪酸减少，会导致 GLP-1 分泌减少，胰岛素敏感性降低，机体进食量增加等因素与 2 型糖尿病的发生密切相关。

另一方面，本文 Meta 分析结果表明 2 型糖尿病患者常出现肠道大肠杆菌含量增加，并伴有血浆甘油三酯水平升高、高密度脂蛋白水平降低等脂代谢紊乱。大肠杆菌是革兰氏阴性菌，脂多糖是革兰氏阴性菌细胞壁的组成部分，也是炎症的强效刺激物。当糖脂代谢紊乱时，肠道屏障破坏，肠壁通透性增强，大肠杆菌细胞壁成分脂多糖释放入血，引起血浆脂多糖水平升高，导致脂多糖与 CD14/TLR4 复合体的结合增加，进一步激活巨噬细胞，介导胰岛的慢性炎症，使胰岛 B 细胞结构受损和代谢障碍，最终导致胰岛素分泌不足及胰

岛素敏感性降低[26、27]。另有研究证实，在小鼠体内慢性输注脂多糖会引起胰岛素抵抗[28]。因此，脂多糖水平升高与胰岛素分泌不足及胰岛素抵抗有关。革兰氏阴性菌含量增多与脂代谢紊乱在 2 型糖尿病的发生机制中发挥重要作用。

四、结论

2 型糖尿病患者较健康人群肠道益生菌（双歧杆菌、拟杆菌、乳酸杆菌）含量明显减少，大肠杆菌含量明显增多。肠道菌群紊乱可能在 2 型糖尿病的发病机制中发挥重要作用。

参考文献：

- [1]赵亚萍,杨丽霞,甘德成,朱向东,梁永林.基于肠道菌群探讨葛根芩连汤治疗湿热型 2 型糖尿病研究进展[J].现代中医药,2023,43(02):1-7.DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2023.02.001.
- [2]袁付平.老年 2 型糖尿病患者肠道菌群数目及与血清 C-肽、胰岛素水平的相关性分析[J].中外医学研究,2023,21(07):73-76.DOI:10.14033/j.cnki.cfmr.2023.07.019.
- [3]董业峰,葛仁美,宋格.2 型糖尿病合并肥胖患者肠道菌群分布与 A-FABP、GLP-1 水平的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(02):302-305.DOI:10.19930/j.cnki.jmdt.2023.02.021.

课题基金（课题来源、课题名称、课题编号）：基金来源：福建省教育厅中青年教育科研项目（科技类）项目编号 JAT200707

作者简介:董菲格(1994-),女,厦门医学院基础医学系助教,硕士。