

运动介导肠道菌群防治2型糖尿病的研究进展

陈英豪¹ 葛贝贝² 岳风杉*

1. 信阳航空职业学院 河南省信阳市 464100

2. 武汉体育学院 湖北省武汉市 430079

*西北工业大学体育部 陕西省西安市 710072

摘要: 2型糖尿病是一种严重而常见的慢性非传染性疾病, 2型糖尿病及其并发症已经成为世界范围内增长最快的重大公共卫生问题之一。运动是治疗和预防2型糖尿病的非药物措施之一, 能够有效调节2型糖尿病的糖脂代谢水平和幸福指数。人类的肠道中蕴藏着数以亿计的细菌, 构成了一个复杂而动态平衡的生态系统, 称为肠道微生物组群也就是肠道菌群。肠道菌群作为中介系统, 运动能介导肠道菌群防治慢性疾病, 已成为研究热点。而2型糖尿病患者的肠道菌群的组成和功能与正常人异常, 提示运动、2型糖尿病以及肠道菌群三者之间存在一定的相关性。综述运动对2型糖尿病的影响、肠道菌群与2型糖尿病的作用和运动介导肠道菌群预防和治疗2型糖尿病的可能分子机制, 探索运动通过调控2型糖尿病患者肠道菌群的组成和功能防治2型糖尿病的可能性, 进一步完善运动调节2型糖尿病分子作用机制。

关键词: 运动; 2型糖尿病; 肠道菌群; 机制; 综述

根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)的统计, 2017年全球已有4.51亿的(18-99岁)糖尿病病人, 其中因糖尿病死亡的人数约有500万人, 据估计到2045年糖尿病患者将达到6.93亿^[1], 且在糖尿病患者中2型糖尿病的患病率达到了90%-95%^[2]。肠道微生物组群是参与人体免疫系统、炎症反应以及能量代谢等方面的重要菌群。越来越多的研究显示2型糖尿病与肠道菌群紊乱有显著相关性^[3]。双歧杆菌、厚壁菌门等有益菌群的数量减少和条件致病菌群数量的增加会诱导肠道微生物组群的炎症反应, 发生胰岛素抵抗和2型糖尿病。运动作为非药物治疗手段在2型糖尿病的治疗和预防中发挥重要作用, 并且可以改善肠道菌群的组成成分和代谢产物。综述将通过回顾国内外相关文献资料, 探讨运动通过调节肠道菌群的代谢产物能否有效改善2型糖尿病及其改善机制。

1 运动对T2DM的调节作用

随着人们对健康生活方式的追求, 关于慢性非传染性疾病防治愈重视, 有关运动对身体益处的作用机制的研究愈发深入。运动疗法作为T2DM防治的基本措施之一, 国内外相关的研究有一定的发展研究。T2DM的相关机制很多, 不健康行为导致的脂肪组织重塑、不健康饮食、减少体育活动和活动训练、增加久坐行为等都与其紧密相关。相关研究提示长期静坐少动是发生胰岛素抵抗的重要危险因素, 会导致释放更多程度的游离脂肪酸(FFA), 进而增加肝脏和骨骼肌等的胰岛素抵抗,

形成一个恶性循环状态, 影响个体的胰岛素分泌, 导致T2DM加剧, 而规律运动可能与更大的BMI降低和更好的身体素质(VO_{2peak} , 最大心率)有关, 进而改善T2DM。无论是有氧训练还是抗阻训练或两者结合, 都有助于改善糖脂代谢水平, 调节生活质量等; 高强度间歇训练也很有效, 而且时间效率很高, 但是与有氧运动相比, 抗阻运动更能显著降低糖化血红蛋白的值, 可能与抗阻运动在细胞水平上导致更多的葡萄糖吸收, 从而降低高血糖。除此, 抗阻力训练可能会通过调控代谢综合征患者的HDL-C、LDL-C、TC和TG等降低血脂异常带来的风险。高血糖水平的降低和血脂异常的动态平衡可促进调控糖脂代谢能力, 有利于预防和治疗T2DM及其并发症。综上, 健康的生活方式可以有效调节T2DM的糖脂代谢水平, 从而有效预防和治疗T2DM。

2 T2DM患者肠道菌群紊乱

肠道菌群目前被认为是由多种细菌组成的一种新的、复杂的器官, 细菌数量是人类细胞总数的10倍以上。肠道所有微生物的基因组被称为肠道微生物组, 它比人类的核基因组大100多倍。越来越多的研究证明肠道菌群是影响人类健康的关键因素之一。肠道菌群可能与代谢性疾病存在显著相关性, 如T2DM、超重和肥胖、高血压和代谢综合征等。不健康的生活方式对菌群的多样性和稳定性具有破坏性影响, 其特点是有益菌群减少和/或条件致病菌群增加, 导致肠道发生慢性低度炎症反应, 从而促进胰岛素抵抗和发生2型糖尿病。Larsen^[4]等人在研

究中首次证实了糖尿病患者与正常人群的肠道微生物组群存在显著差异性。Jing Q^[5]等人的研究结果显示, 糖尿病患者的肠道菌群中拟杆菌和 β -变形菌的数量明显增加, 拟杆菌门和厚壁菌门的比值与厚壁菌门和拟杆菌门的比值与糖尿病患者的血糖水平呈正相关关系, 但与体重无关, 证实它们与糖耐量降低相关。Wu^[6]等人的研究表明DM患者粪便中芽孢杆菌的含量远低于健康人。LKA^[7]等人的研究结果表明与健康人群相比, T2DM患者肠道菌群中双歧杆菌的数量明显减少, 粪肠球菌的数量增多。除此, 在老年糖尿病患者中, 双歧杆菌和乳酸杆菌等有益菌的数量大幅下降, 双歧杆菌和肠杆菌科的比值也呈下降趋势, 从而促进肠道中有害物质的产生, 进而导致病情加重。

3 肠道菌群对 T2DM 的调控机制

短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA) 是由微生物组中有益细菌产生的, 有益于细菌的活动。抗糖尿病的一个潜在机制是, 某些益生菌促进 SCFA (乙酸、丙酸和丁酸) 的产生, 导致促进胰岛素的分泌, 从而影响葡萄糖水平。Yadav^[8]等通过丁酸盐诱导小鼠模型分泌高血糖素样肽1 (GLP-1), GLP-1可增加胰岛素的分泌, 控制胰高血糖素, 证明了益生菌的潜在机制。研究者分析了肥胖小鼠和瘦小鼠体内肠道菌群的变化情况, 发现瘦小鼠体内丁酸盐和丙酸盐水平升高。他们又将粪便微生物群从正常供者移植到代谢综合征的受体时, 胰岛素的敏感性显著改善。除此之外, 在进行干预时, 显示使用乳杆菌等益生菌治疗可以显著降低超重和肥胖。有研究对中国 T2DM 患者进行饮食干预, 发现实验组和对照组的空腹血糖水平均呈下降趋势, 但比较对照组而言, 高纤维饮食组的受试者肠道代谢产物中 15 种 SCFA 丰度明显增加, 更好的改善了 BMI 和血脂状况。

4 运动对肠道菌群的影响

人体内肠道菌群数量的稳定性和种类的多样性对健康有着至关重要的位置。运动作为一种稳态刺激, 可能使肠道微生物群多样化, 增加良性微生物群落的数量。越来越多的学者将关注度放在了运动和肠道菌群上, 有研究表明运动可增加正常人群的粪细菌种类, 减少肥胖人群的细菌数量。SCFA 能改善人类和动物肠道内的酸性环境, 抑制条件致病菌和有害菌的产生, 维持体内平衡, 防治肠道功能的紊乱。同时, 6 周的运动增加了丁酸盐产生肠道菌群的丰度和粪便乙酸盐和丁酸盐浓度。Munukka^[9]等人进行 6 周的中等强度运动之后, 发现粘虫的相对丰度增加, 变形菌的相对丰度减少。

BA 分布的改变, 粪便胆汁酸会随运动强度和运动频

率的增加而增加。Meissner^[10]等人发现, 与久坐不动的高血脂小鼠相比, 进行 12 周跑步运动的高血脂小鼠 BA 分泌增加, 粪便 BA 输出增加。BA 的缺失和肠道微生物群落的改变密切相关, 因为 BA 是肠道微生物群落的有效调节因子, 此外自由轮跑步的雄性大鼠的 SCFA (丁酸) 水平显著升高。肠道菌群中厚壁菌门的增加与超重肥胖相关, 同时在动物实验研究中, 厚壁菌门和拟杆菌门的比值成为研究热点, Evans^[11]等研究者对用跑轮运动干预肥胖大鼠, 发现厚壁菌门与拟杆菌门的比值与肥胖小鼠所走的距离呈正比, 改善微生物群。综上, 在某种程度上, 运动可能会改善相关微生物群的多样性、丰富性。

5 运动通过肠道菌群改善 T2DM 的可能机制

大量研究数据提示运动、肠道菌群和 T2DM 之间存在紧密的相互作用。运动训练通过改善胰岛素抵抗和糖脂代谢水平来防治 T2DM, 此外运动还可以通过改变肠道微生物群组成和肠道屏障功能来影响糖尿病。已知运动可以改善肠道菌群的组成, 那么运动能否通过影响肠道菌群来改善 T2DM。其可能机制有: 第一, SCFA 改变。规律运动可以增加人体和动物实验的双歧杆菌、乳杆菌等产生乙酸, 调节肠道的 PH 值, 滋养产生丁酸盐的细菌; 增加拟杆菌科等丙酸产生丁酸盐, 抵抗炎症; 增加乳酸菌等乳酸盐, 调节免疫系统。有研究发现, 在 39 例 DM 前期患者中, 运动可以使应答者的微生物组表现出 SCFA 的合成能力增强和支链氨基酸的分解代谢能力增强, 而非应答者的微生物组的特征是代谢有害化合物的产量增加^[12]。第二, 胃肠道运输时间。规律的身体运动与肠淋巴细胞的抗炎状态相关 (TNF-表达被抑制), 缓解肠道屏障功能障碍, 保留了黏膜厚度和肠道通透性。在一项国内的研究中表示, 八段锦运动可以使 DM 患者的肠道有益菌数量增加, 双歧杆菌的增加可抑制 LPS 的生成, 减轻 DM 患者的胰岛素抵抗, 而乳杆菌的增加可改善肠道的通透性, 抑制 TNF- α 等细胞因子对肠道屏障功能的伤害^[13]。国外的一项研究表明, 两周运动训练后 TNF- α 显著减少, 这种减少很重要, 因为 TNF- α 在炎症过程中起着关键作用^[14]。第三, 胆固醇代谢。肠道微生物群被证明在人类和动物的 BA 和胆固醇代谢调节中发挥重要作用^[15]。除此之外, 运动对梭状芽孢杆菌和白僵菌的改变在免疫反应中发挥重要作用。与健康受试者相比, 白僵菌在糖尿病前期和 T2DM 中已被证明是最丰富的菌属之一, 认为可增加炎症细胞因子的释放。

6 结论

综上所述, 身体活动可能通过调节肠道菌群的多样性及其代谢产物的表达而预防和治理 T2DM。但是在运动

介导肠道菌群改善T2DM的研究中, 何种运动方式, 运动强度, 运动频率对菌群数量和菌群活性的效果更为显著尚没有明确研究。此外利用肠道菌群对运动中的不良反应进行调整, 考虑个性化差异, 可使运动干预效果最大化。但目前国内外关于运动介导肠道菌群防治糖尿病的试验十分有限, 可能与肠道菌群和代谢的影响因素较多有关, 此外肠道菌群高昂的检测费用, 限制了相关数据研究的样本量, 导致放大了研究个体间的差异性。

参考文献:

- [1] Cho N H, Shaw J E, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 2018:271.
- [2] Huber J T, Gillaspay M L. Centers for Disease Control and Prevention (CDC):[J]. *Encyclopedic Dictionary of AIDS-Related Terminology*, 2000.
- [3] Tonucci L B, Santos K D, Ferreira C, et al. Clinical Application of Probiotics in Diabetes Mellitus: Therapeutics and New Perspectives[J]. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 2015:122-136.
- [4] Larsen N, Vogensen F K, Van d B F W J, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults[J]. *Plos One*, 2010, 5(2):e9085.
- [5] Jing Q, Hui Z, Yang J, et al. Association between blood microbiome and type 2 diabetes mellitus: A nested case control study[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2019, 33(4).
- [6] Wu X, Ma C, Han L, et al. Molecular Characterisation of the Faecal Microbiota in Patients with Type II Diabetes[J]. *Current Microbiology*, 2010, 61(1):69-78.
- [7] Kim-Anne L, Li Y, Xu X, et al. Alterations in fecal Lactobacillus and Bifidobacterium species in type 2 diabetic patients in Southern China population[J]. *Frontiers in Physiology*, 2012, 3:496.
- [8] Yadav H, Lee J H, Lloyd J, et al. Beneficial Metabolic Effects of a Probiotic via Butyrate-induced GLP-1 Hormone Secretion[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013.
- [9] Munukka E, Ahtainen J P, Puigbó P, et al. Six-Week Endurance Exercise Alters Gut Metagenome That Is not Reflected in Systemic Metabolism in Over-weight Women[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9.
- [10] Meissner M, Lombardo E, Havinga R, et al. Voluntary wheel running increases bile acid as well as cholesterol excretion and decreases atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(2):323-329.
- [11] Evans C C, Lepard K J, Kwak J W, et al. Exercise Prevents Weight Gain and Alters the Gut Microbiota in a Mouse Model of High Fat Diet-Induced Obesity[J]. *Plos One*, 2014, 9(3):e92193.
- [12] Liu Y, Wang Y, Ni Y, et al. Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention[J]. 2020.
- [13] Eun C. Lactobacillus casei prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells.[J]. *Apmis*, 2015, 119(1):49-56.
- [14] Motiani K K, Collado M C, Eskelinen J J, et al. Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia[J]. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2019, 52(1):1.
- [15] Conterno L, Fava F, Viola R, et al. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease?[J]. *Genes & Nutrition*, 2011, 6(3):241-260.