肠道菌群代谢物影响2型糖尿病发生发展分子机制的研究进展

郁娃林，赵丹青，曹 雯，王 昆*

（南京医科大学附属江宁医院内分泌科，南京 211100）

摘 要： 2 型糖尿病（T2DM）是一种代谢性疾病，其特征是患者的代谢过程严重紊乱。这种紊乱状态不仅影响了机体的糖代谢，还改变了肠道菌群的原生组成。当前的研究表明，T2DM 患者的肠道微生物组成具有其独特性，这种肠道菌群的失衡与胰岛素抵抗、胰腺炎症紧密相关，并且与糖尿病相关的微血管和大血管并发症的发展有着不可忽视的联系。本综述深入探讨了肠道菌群及其代谢产物对 T2DM 发生和发展的影响，重点分析了肠道菌群失调对 T2DM 进展的影响，揭示了有益细菌和潜在有害细菌在疾病发展中的作用；同时还详细讨论了短链脂肪酸（SCFAs）、氧化三甲胺（TMAO）、次级胆汁酸和硫化氢（H_2S）等关键代谢产物通过不同的信号通路影响肠道屏障功能、全身性炎症反应和维持葡萄糖稳态的机制。通过这些分析，本文旨在为糖尿病的预防和治疗提供全新的视角和策略，以期通过调节肠道菌群平衡和干预代谢产物来延缓糖尿病的进展，并减少并发症的发生，为临床治疗提供可能的新靶点。

关键词： 肠道微生物；微生物代谢物；2 型糖尿病；糖代谢；分子机制

中图分类号： R73-36^{+}2　　**文献标志码：** A　　**DOI：** 10.3969/j.issn.1007-7146.2025.02.003

Research Progress on the Molecular Mechanisms by which Gut Microbiota Metabolites Affect the Development of Type 2 Diabetes Mellitus

YU Walin, *ZHAO Danqing*, *CAO Wen*, *WANG Kun**

(Department of Endocrinology, the Affiliated Jiangning Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder characterized by severe metabolic disarray in patients. This disruption not only affects glucose metabolism but also alters the composition of the native gut microbiota. Current research indicates that the gut microbiome of T2DM patients is distinctive, with dysbiosis being closely associated with insulin resistance, pancreatic inflammation, and the development of microvascular and macrovascular complications related to diabetes. This review aims to delve into the molecular mechanisms by which the gut microbiota and their metabolites influence the onset and progression of T2DM. It emphasizes the role of beneficial and potentially harmful bacteria in disease development and provides a detailed discussion on the impact of key metabolites such as short-chain fatty acids (SCFAs), trimethylamine N-oxide (TMAO), secondary bile acids, and hydrogen sulfide (H_2S). These metabolites affect intestinal barrier function, systemic inflammation, and the maintenance of glucose homeostasis through various signaling pathways. Through these analyses, the review seeks to offer new perspectives and strategies for the prevention and treatment of diabetes. It hopes to contribute to the clinical management of the disease by modulating gut microbiota balance and intervening in metabolite production, thereby delaying the progression of diabetes and reducing the incidence of complications, potentially providing new targets for clinical therapy.

Key words: gut microbiota; microbial metabolites; T2DM; sugar metabolism; molecular mechanisms

（*Acta Laser Biology Sinica*, 2025, 34(2): 113-120）

收稿日期： 2024-08-13；**修回日期：** 2024-09-28。

基金项目： 国家自然科学基金面上项目（81870542）。

作者简介： 郁娃林，主治医师，主要从事糖尿病的预防和生物治疗方面的研究。

***通信作者：** 王昆，主任医师，主要从事内分泌疾病的诊断和治疗方面的研究。E-mail: doc_kunwang@163.com。

2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）是一种主要由于胰岛素抵抗和胰岛素相对分泌不足共同形成的以高血糖为主的代谢异常综合征，其在糖尿病患者中占绝大多数。T2DM 作为成人发病型疾病，与遗传、年龄、肥胖、运动等生活习惯及其他因素有关[1]。肠道微生物是一个复杂的微生态环境，与人保持着密切的共生关系，与多种疾病的发生和发展密切相关，如酒精性肝病、慢性阻塞性肺疾病、急性肾损伤以及糖尿病等[2-4]。研究表明，与正常人群相比，T2DM 患者的肠道微生物群落组成存在明显差异，其中包括肠道菌群的发育不良、代谢物改变、有益菌数量的减少以及各种潜在病原体的增加等现象[5]。肠道微生物组的发育不良伴随着 T2DM 中胰岛素抵抗、细胞炎症以及糖尿病的微血管（如视网膜病变、肾病和神经病变）和大血管（如动脉粥样硬化）等并发症的发展[6-8]。尤其值得注意的是，肠道微生物菌群产生的短链脂肪酸（short chain fatty acids, SCFAs）、氧化三甲胺（trimethylamine N-oxide, TMAO）、次级胆汁酸和硫化氢（H_2S）等有益或者有害的代谢产物会进一步改变肠道微生物菌群的组成，并通过多种信号通路影响肠道以及远端器官的生理活动，从而对疾病的发生发展产生深远的影响[9-12]。本综述全面总结了肠道菌群及其代谢物影响 T2DM 发生发展的分子机制，并对肠道微生物在 T2DM 的预防和治疗中的作用进行了讨论和展望。

1 肠道菌群与 T2DM 的发生发展密切相关

发育良好的肠道微生物群落维持着肠道的屏障与稳态，并介导了其与宿主之间的有效通信。但是，伴随着 T2DM 的发展，众多微生物与宿主细胞、组织、器官相互作用的功能代谢通路被阻断，最终导致肠道微生物失调[13-14]。在欧洲、中国等地开展的队列研究均发现，T2DM 患者体内生成丁酸的有益菌［如普拉梭菌（*Faecalibacterium prausnitz*）和肠道罗斯拜瑞氏菌（*Roseburia intestinalis*）］的丰度显著降低，各种条件致病菌［如多枝梭菌（*Clostridium ramosum*）、共生梭菌（*Clostridium symbiosum*）、缓慢埃格特菌（*Eggerthella lenta*）和大肠杆菌（*Escherichia coli*）］的丰度显著升高，导致肠道通透性发生改变[15-17]。细菌产生的脂多糖从消化道转移至全身循环，增加了内毒素血症、代谢功能障碍以及肥胖等并发症的风险。另外，大多数研究报道了有益菌——双歧杆菌属（*Bifidobacterium*）、拟杆菌属（*Bacteroides*）、罗氏菌属（*Rothia*）、柔嫩梭菌属（*Faecalibacterium*）和阿克曼氏菌属（*Akkermansia*）与 T2DM 的正相关性[18-19]，其能够改善内环境的葡萄糖耐量，并在 pH 值为 5.5 时提高 SCFAs 的产生，调节细胞连接蛋白，抑制炎症反应，增强黏膜屏障功能和其完整性，调节肠道免疫。有研究表明，随着 T2DM 的发展，某些机会性病原体细菌，如粪拟杆菌（*Bacteroides caccae*）、哈氏梭菌（*Clostridium hathewayi*）、多枝梭菌等，会逐渐增多，这可能与患者的肠道菌群失衡有关[18, 20]。综上所述，肠道菌群在 T2DM 的发生发展过程中发挥着重要作用，因此，通过调节肠道菌群，如使用添加益生菌、添加益生元和粪菌移植等方法，可能有助于预防和治疗 T2DM 及其并发症。

2 肠道菌群代谢物与 T2DM 发生发展的相关分子机制

肠道微生物通过其代谢活动产生多种代谢物，这些代谢物在 T2DM 的发生发展中扮演着重要角色。肠道微生物对膳食纤维、胆碱、多酚和蛋白质等进行发酵和水解，产生 SCFAs（如乙酸、丙酸和丁酸）、TMAO、次级胆汁酸、吲哚、氨、H_2S、甲烷（CH_4）和一氧化氮（NO）等重要代谢产物[21-22]。这些物质在肠道微生物的介导下转化生成，对肠道黏膜屏障、营养吸收和炎症反应等具有调节作用，从而影响 T2DM 的发生发展（图 1）。特别是，SCFAs 作为肠道菌群的主要代谢产物之一，对糖尿病、炎症性肠病、肠易激综合征、结肠癌和非酒精性脂肪性肝病等疾病具有潜在的治疗作用[23]。例如，丁酸盐是结肠上皮细胞的主要能量来源，对维持肠道的健康至关重要。TMAO 是胆碱、肉碱和甜菜碱等食物成分经肠道微生物代谢产生的，它在糖尿病中的作用已受到广泛关注。研究表明，TMAO 水平升高与动脉粥样硬化和脑卒中等心脑血管疾病的风险增加有关，并且与 T2DM 患者的病情发展密切相关。此外，肠道微生物还能产生其他代谢物，如吲哚和 H_2S 等，它们通过复杂的代谢途径参与调节宿主的生理和病理过程[24]。这些代谢产物不仅在局部发挥作用，还可通过血液循环对远端器官产生影响，从而在疾病的发生发展中发挥重要的作用。除此之外，肠道菌群代谢物还会通过“肠脑轴”，继而

影响神经系统、神经内分泌系统和免疫系统，对葡萄糖代谢、食物摄取、肠道蠕动等产生影响，从而影响 T2DM 的发生发展[25]。

2.1　SCFAs

SCFAs 是一类碳原子数为 1 至 6 的有机脂肪酸，它们主要由结肠和盲肠中的细菌发酵膳食纤维等碳水化合物产生。这些 SCFAs 主要包括醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐，它们在肠道健康和能量代谢中扮演着重要角色。在结肠上皮细胞中，SCFAs 通过钠偶联单羧酸盐转运体的主动转运机制被吸收和利用，为结肠细胞提供能量，并参与调节肠道内环境的稳定[26]。例如，普拉梭菌可将乙酸底物转化为丁酸盐[27]，而瘤胃球菌科和毛菌科的一些成员也可以通过碳水化合物发酵生产丁酸盐[28-29]。同样，肠道菌群以丙酮酸为原料，通过乙酰辅酶 A 途径生产醋酸盐[30]；也可以由 *Marvinbryantia formatexigens* 等一些酵母菌或氢营养型蓝藻菌，通过 Wood-Ljungdahl 途径产生醋酸盐[31]。此外，肠道菌群可通过三种不同的生化途径生成丙酸盐，即琥珀酸途径、丙烯酸酯途径和丙二醇途径[32-33]。由于人类肠道微生物菌群的区域、种族和性别等差异以及现有科学技术的局限性，还有许多其他的 SCFAs 的产生途径尚未被发现，有待进一步探索。

研究表明，高脂饮食 / 链脲佐菌素诱导的 T2DM 啮齿动物中，醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐的水平低于正常动物[34-35]，表明 SCFAs 可能在 T2DM 的发生发展中起到重要作用。众所周知，醋酸可以通过激活细胞表面 G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors，GPCRs），包括 GPR41、GPR43、GPR109A[36]，进而调节多种信号通路。这些受体的激活能够促进蛋白激酶 C 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路的激活。此外，醋酸还可以抑制胞内

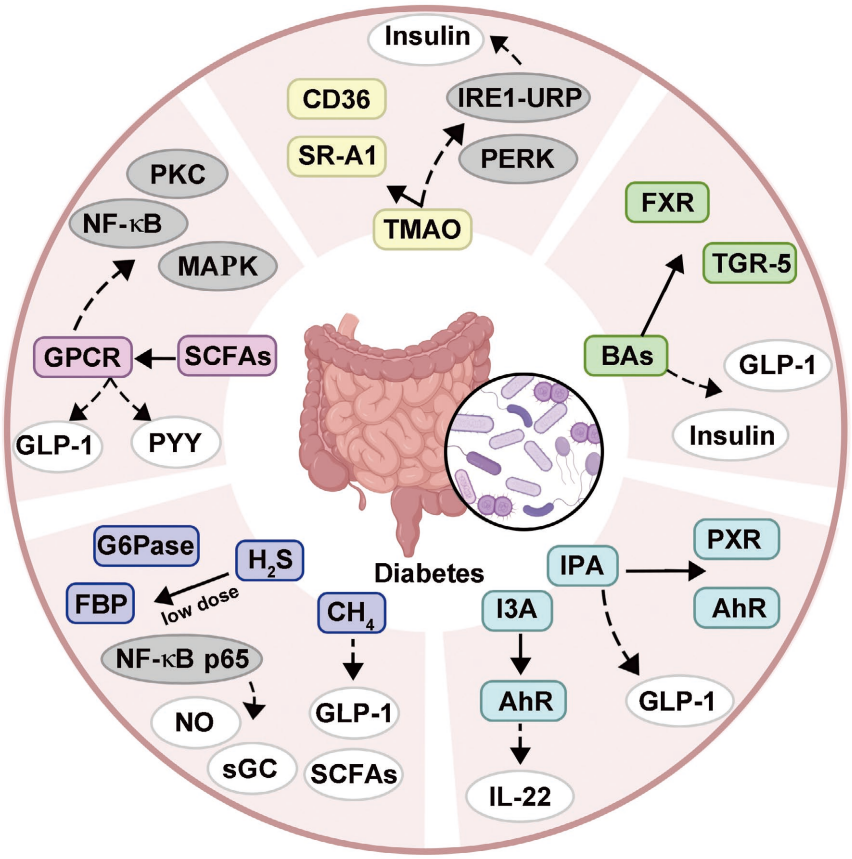

图 1　肠道菌群代谢物与 T2DM 发生发展的相关分子机制

Fig. 1　The molecular mechanisms related to the onset and progression of T2DM involving gut microbiota metabolites

这些机制主要包括 TMAO、胆汁酸、吲哚 -3- 丙酸、吲哚 -3- 甲醛、CH_4、H_2S 和 SCFAs 等微生物代谢物诱发的机体生理反应。IRE1：肌醇酶 1；URP：未折叠蛋白反应；PERK：蛋白激酶 R 样内质网激酶；sGC：可溶性鸟苷酸环化酶；PKC：蛋白激酶 C。

The figure mainly includes the physiological responses induced by microbial metabolites such as TMAO, bile acids, indolyl-3-propionic acid, indole-3-aldehyde, CH_4, H_2S, and SCFAs. IRE1: Inositol-requiring enzyme 1; URP: Unfolded protein response; PERK: Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase; sGC: Soluble guanylate cyclase; PKC: Protein kinase C.

组蛋白脱乙酰酶的活性和表达，并抑制 NF-κB 信号通路[37-38]。通过这些机制，醋酸能够调节 T 细胞出现抗炎性分化和抗炎因子释放，从而在肠道内发挥抗炎作用。GPCRs 的激活导致内分泌激素胰高血糖素样肽 1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）和酪酪肽（peptide tyrosine，PYY）升高，促进胰岛素的分泌，降低血糖[39-40]。通过对脂质代谢和葡萄糖稳态的影响，醋酸在人体和动物中调节体重和胰岛素敏感性，维持能量平衡和代谢稳态，抵抗氧化和线粒体压力，并增强免疫力[41]。此外，丁酸和丙酸可以诱导肠道葡萄糖生成，通过肠 - 脑神经回路的作用改善外周葡萄糖的产生和胰岛素敏感性[42]。同时，SCFAs 影响 T2DM 的机制主要包括减少脂肪积累、激活肠道糖异生、增加能量消耗以及增强免疫[43]等。

2.2 TMAO

人体内的 TMAO 主要来源于肠道菌群对含有胆碱、肉碱和甜菜碱等食物进行分解代谢。例如，弗格森埃希菌（*Escherichia fergusonii*）、彭氏变形杆菌（*Proteus penneri*）、雷氏普罗威登斯菌（*Providencia rettgeri*）和迟钝爱德华氏菌（*Edwardsiella tarda*）等菌群能够将胆碱转化为三甲胺[44]，而变形菌门（Proteobacteria）和普氏菌科（Prevotellaceae）的细菌参与了肉毒碱转化为三甲胺的过程[45]。肠道微生物这种分解代谢能力是由其基因决定的，例如，CutC、肉碱单加氧酶（CntA/B）和葡萄糖 / 核糖醇脱氢酶等的基因转录产生的酶分子具备将胆碱或肉毒碱代谢为三甲胺的功能。三甲胺经肠道吸收转运至肝脏，经二甲基苯胺单加氧酶 3 氧化加工后产生 TMAO[46-47]。

研究表明，TMAO 不仅在心血管类疾病中起着关键作用，其与糖尿病的发生发展也密切相关[48]。血浆中 TMAO 浓度与 T2DM 呈正相关，同时 TMAO 是糖尿病患者危险程度的重要标志物，如增加心血管不良反应和死亡风险[49-51]。尽管临床研究揭示了 TMAO 在 T2DM 中的重要作用，但是其相关的分子机制还未完全明确。一些研究表明，血浆中 TMAO 浓度的上升促进了促炎因子的大量释放，同时增强了清道夫受体白细胞分化抗原 CD36（cluster of differentiation 36）和 A 类清道夫受体（scavenger receptor，SR-A1）在巨噬细胞中的表达，导致脂质积累和泡沫细胞的形成，加剧了氧化应激，增加了动脉粥样硬化、中风以及糖尿病肾病等 T2DM 并发症发生的风险[52-54]。同时，TMAO 会加重机体的糖耐量受损，促进胰岛素抵抗和肝脏糖异生，并减少肝脏葡萄糖转运[55]。最近有研究报道，TMAO 可通过直接结合并选择性激活蛋白激酶 R 样内质网激酶促进代谢功能障碍和高血糖[56]。另外，长期暴露于 TMAO 中会促进 β 细胞内质网应激、去分化和细胞凋亡，并抑制 β 细胞的转录特性。同时，在胆碱饮食喂养的 C57BL/6J 小鼠中，TMAO 水平升高会导致胰岛素分泌受损、β 细胞比例下降以及葡萄糖耐量受损[48]。但是，有研究表明，在体外施加高浓度的 TMAO 可以通过激活内质网应激和未折叠蛋白反应来维持胰岛素产生和颗粒形成，从而逆转因 T2DM 诱导的 β 细胞功能障碍[46, 56]。因此，TMAO 的生物学作用可能具有双向性，其在不同病理状态下发挥不同的作用。

2.3 胆汁酸

胆汁酸主要来源于肝脏对胆固醇的处理加工，肠道菌群及其代谢物的变化可通过肠 - 肝轴影响 T2DM 患者的脂质代谢和全身炎症反应，而胆汁酸在此过程中发挥着重要的介导作用[57]，主要分为以下两种方式。经典途径是通过人胆固醇 7α- 羟化酶（porcine cholesterol 7-alpha-hydroxylase，CYP7A1）催化胆固醇发生 7α- 羟基化作用，随后进一步转化，由胆固醇 12α- 羟化酶（sterol 12 α-hydroxylase，CYP8B1）催化侧链发生氧化裂解，形成胆酸等初级胆汁酸，该途径产生的胆汁酸约占总胆汁酸的 75%。另一个途径是替代途径，由 CYP27A1 催化胆固醇 27- 羟基化生成脱氧胆酸。生成的胆酸分别与牛磺酸（小鼠体内）和甘氨酸（人体内）进行结合，形成结合型牛磺胆酸（taurocholic acid，TCA）和甘氨胆酸（glycocholicacid，GCA），经胆囊运输后释放至十二指肠[58-60]。此时，肠道微生物在胆汁酸的代谢中发挥了重要作用，梭状芽孢杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌和李斯特菌（*Listeria monocytogenes*）等肠道细菌通过胆汁盐水解酶将 TCA 和 GCA 去共轭，分解为次级胆汁酸，便于肠道对胆汁酸的再吸收[61-62]。

有研究显示，T2DM 大鼠的胆汁酸表现出特征性的结构改变，改变的胆汁酸对葡萄糖代谢有负面影响[63]。因此，胆汁酸的水平与 T2DM 的进展及其发病机制具有密切联系。胆汁酸由于其强大的抗菌活性，通过抑制细菌在肠道中的定殖生长来

促进肠道稳态。除了在肠道消化和吸收中的作用外, 胆汁酸还可以作为激素调节多种生理过程。例如, 胆汁酸可以通过介导法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和武田 G 蛋白偶联受体 5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)的受体耦合信号来调整葡萄糖代谢[64]。FXR 耦合只能由初级胆汁酸实现, 并具有减少糖异生、促进肝脏糖原产生、抑制 GLP-1 的释放和刺激回肠中成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 19, FGF19)的分泌的能力[65]。二级胆汁酸通过 FXR 和 TGR5 作为介质分子, 在肠内分泌 L 细胞中, 通过刺激 GLP-1 的产生和促进胰岛素分泌来改善葡萄糖代谢, 并抑制食欲。此外, 在肌肉中, 胆汁酸的产生能够增强线粒体活性, 提高胰岛素敏感性[66]。最新的研究表明, 注射胆汁酸可以激活 TGR5/GLP-1 信号通路, 促进 T2DM 大鼠体内的葡萄糖趋于稳态[67]。

2.4　吲哚及其衍生物

肠道中芳香族氨基酸如酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸经过肠道微生物分解代谢后生成吲哚、吲哚 -3- 丙酸、吲哚 -3- 甲醛、色胺和 5- 羟基色胺, 因此, 肠道中吲哚的产量取决于饮食, 存在较强的个体差异性[68]。因此, 富含蛋白质的饮食类型促进吲哚的产生, 反之, 高糖的饮食方式通过抑制细菌酶活性减缓吲哚的合成。有研究表明, 吲哚及其衍生物有助于葡萄糖稳态和胰岛素分泌, 高含量的吲哚 -3- 丙酸饮食能够降低 T2DM 发展的风险[69]。

其中, 通过饮食摄入的色氨酸可以被多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)、卵形拟杆菌(*B. ovatus*)、泥渣梭菌(*Clostridium limosum*)和双酶梭菌(*C. bifermentans*)等肠道细菌代谢成吲哚, 以调节肠道肠内分泌 L 细胞中 GLP-1 的分泌[70]。其中, 吲哚 -3- 丙酸是细菌芳香族氨基酸分解代谢产生的代谢物, 完全依赖微生物代谢产生, 因此与膳食纤维摄入量高度相关, 存在极大的个体差异性。吲哚 -3- 丙酸作为孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)和芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)的配体, 易被上皮细胞吸收并扩散到外周和门脉血液循环, 并直接进入多个身体器官[71]。吲哚 -3- 丙酸能够增强肠道通透性, 在肠道中发挥着重要作用, 这依赖于 PXR 激活, 保护肠道屏障, 提供强大的自由基清除活性[72], 可以为胰腺 β 细胞提供保护, 免受与代谢和氧化应激相关的损害[73]。它还可能通过抑制电压门控钾通道来调节肠内分泌 L 细胞的蛋白分泌, 促使 GLP-1 分泌[71]。内源性的 5- 羟基色胺在胃肠道运动中发挥着重要作用, 改善肠道稳态[74]。同样, 还有其余在肠道微生物催化下形成的保护性吲哚(吲哚 -3- 甲醛), 由肠道乳酸杆菌产生, 也作用于肠道免疫细胞中的 AHR, 导致抗炎细胞因子白细胞介素 -22(interleukin-22, IL-22)的增加, 同时触发肠道 L 细胞分泌 GLP-1[75]。

2.5　H_2S、CH_4 等气体

有研究发现, T2DM 的进展与小鼠、兔(*Oryctolagus cuniculus*)和人类中 H_2S 和 NO 等气体的缺乏有关[76]。H_2S 是一种无色无味的气体, 由下消化道的硫酸盐还原细菌发酵蛋白质后内源性产生。有研究发现, H_2S 可作为一种重要的气体递质参与葡萄糖代谢循环[77]。肠道中产生的 H_2S 通过硫化反应直接激活葡萄糖 -6- 磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)、果糖 -1, 6- 二磷酸酶(fructose-1, 6-bisphosphatase, FBP)和丙酮酸羧化酶, 并通过增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferators-activated receptors gamma, PPAR-γ)和其共激活剂 1-α(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1α, PGC-1α)的表达间接激活相关信号通路, 抑制葡萄糖的大量生成, 增加肝脏中的糖异生[78-79]。

高剂量的 H_2S 增加了糖皮质激素受体的表达, 减少了丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶信号传导和腺苷酸活化蛋白激酶的磷酸化。高水平的 H_2S 诱导 DNA 损伤, 抑制细胞色素 C 氧化酶以及丁酸盐氧化。然而, 低剂量的 H_2S 可增加饮食中 NO 的释放, 降低环磷酸鸟苷的降解, 保持 NO 可激活形式的可溶性鸟苷酸环化酶, 阻断 NF-κB 激活, 发挥抗炎能力, 保护肠道上皮屏障[80], 并介导胰岛素敏感性、脂肪组织脂肪分解, 还可以促进肝脏葡萄糖的生成和糖原分解, 抑制葡萄糖的利用和糖原储存[81]。NO 能够降低 T2DM 引起的胰岛素抵抗, 提升自身胰岛素敏感度, 从而加快体内血糖的代谢, 修复血管内皮细胞, 降低因糖质代谢而引发的血管、神经病变, 从根本上抑制及改善糖尿病并发症[79, 82]。CH_4 是由肠道内的产甲烷菌无氧酵解糖类产生的。研究发现, CH_4 的产生与 GLP-1 的分泌呈正相关, 并通过消耗二氧化碳来促进 SCFAs 的生产[83]。

3 总结与展望

近年来，人类微生物组学和代谢组学技术的快速发展逐步揭示了疾病与人体微生物的密切关系。大量的临床和基础研究充分证明，肠道微生物的代谢物在T2DM疾病的发生发展过程中起到了重要作用，这为发展以肠道微生物代谢物为目标预防和治疗T2DM提供了新的策略。但是，这一领域的研究还处于初步阶段，大多数研究成果来源于基础研究试验，而大型的临床研究主要聚焦于肠道微生物代谢物与T2DM疾病的关系研究。基础研究的试验对象主要为啮齿类动物，它们与人类的肠道结构及其微生物代谢物都存在极大的不同。同时，肠道微生物与机体之间的相互作用非常复杂，受到多种因素的影响，包括遗传、饮食、地域和生活习惯等。因此，我们需要更多的临床研究来阐明肠道微生物及其代谢物与T2DM的相互作用的分子机制，这将为精确地干预疾病并加速临床转化奠定基础。

尽管现有的研究仍无法精确到具体的微生物代谢物在T2DM发生发展中的作用，但是饮食干预可以影响肠道微生物的组成及其代谢物，从而促进人体健康和缓解疾病进展，已经被证明是完全可行的。研究表明，高质量的果蔬摄入和高纤维饮食可以促进部分肠道益生菌的生长，从而提高丁酸等SCFAs的产量，继而提高GLP-1的表达，改善机体的糖代谢，有效地降低糖尿病的风险[84-85]。因此，针对T2DM患者及具有家族遗传史的潜在糖尿病患者设计个体化饮食方案，对于预防糖尿病的发生、缓解疾病症状具有简便可行的优点。

其次，益生菌和肠道微生物在T2DM的预防和治疗中扮演着越来越重要的角色。临床研究已经表明，益生菌的补充可以显著改善T2DM患者的血糖控制，降低胰岛素抵抗，增强胰岛素敏感性，并减少炎症反应[86-87]。此外，粪菌移植是一种新兴的治疗手段，将健康的肠道微生物群移植到患者体内，已经显示出在调节肠道菌群和改善T2DM患者代谢状态方面的潜力。随着对肠道微生物及其代谢产物研究的不断深入以及新技术的发展，我们有理由相信，肠道微生物及其代谢物将在T2DM的预防和治疗中发挥更加关键的作用。未来的研究可能会进一步揭示肠道微生物及其代谢物与T2DM之间的复杂相互作用，并为开发新的治疗策略提供科学依据。

参考文献（References）：

[1] 张茜，王瑞，于智超，等. 棕榈酸诱导胰岛β细胞氧化应激和内质网应激的研究进展[J]. 激光生物学报，2023，32(2)：118-125.
ZHANG Qian, WANG Rui, YU Zhichao, *et al*. Research progress of palmitic acid induced oxidative stress and endoplasmic reticulum stress on islet β cell[J]. Acta Laser Biology Sinica, 2023, 32(2): 118-125.

[2] CHEN B, SUN L, ZENG G, *et al.* Gut bacteria alleviate smoking-related NASH by degrading gut nicotine[J]. Nature, 2022, 610(7932): 562-568.

[3] LAI H C, LIN T L, CHEN T W, *et al*. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide[J]. Gut, 2022, 71(2): 309-321.

[4] WANG S, REN H, ZHONG H, *et al*. Combined berberine and probiotic treatment as an effective regimen for improving postprandial hyperlipidemia in type 2 diabetes patients: a double blinded placebo controlled randomized study[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): e2003176.

[5] DU L, LIQ, YI H, *et al*. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in type 2 diabetes mellitus[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 149: 112839.

[6] TANASE D M, GOSAV E M, NECULAE E, *et al*. Role of gut microbiota on onset and progression of microvascular complications of type 2 diabetes (T2DM)[J]. Nutrients, 2020, 12(12): 3719.

[7] FANG Q, LIU N, ZHENG B, *et al*. Roles of gut microbial metabolites in diabetic kidney disease[J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 636175.

[8] LEUSTEAN A M, CIOCOIU M, SAVA A, *et al*. Implications of the intestinal microbiota in diagnosing the progression of diabetes and the presence of cardiovascular complications[J]. Journal of Diabetes Research, 2018, 2018: 5205126.

[9] ZHUANG R, GE X, HAN L, *et al*. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. Obesity Reviews, 2019, 20(6): 883-894.

[10] HASHIMOTO Y, HAMAGUCHI M, FUKUI M. Microbe-associated metabolites as targets for incident type 2 diabetes[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2021, 12(4): 476-478.

[11] KUMAR M, PAL N, SHARMA P, *et al*. Omega-3 fatty acids and their interaction with the gut microbiome in the prevention and amelioration of Type-2 diabetes[J]. Nutrients, 2022, 14(9): 1723.

[12] QI Q, LI J, YU B, *et al*. Host and gut microbial tryptophan metabolism and type 2 diabetes: an integrative analysis of host genetics, diet, gut microbiome and circulating metabolites in cohort studies[J]. Gut, 2022, 71(6): 1095-1105.

[13] TENG K, HUANG F, LIU Y, *et al*. Food and gut originated bacteriocins involved in gut microbe-host interactions[J]. Critical Reviews in Microbiology, 2023, 49(4): 515-527.

[14] SCHROEDER B O, BÄCKHED F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease[J]. Nature Medicine, 2016, 22(10): 1079-1089.

[15] TILG H, MOSCHEN A R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship[J]. Gut, 2014, 63(9): 1513-1521.

[16] WEN L, DUFFY A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes[J]. The Journal of Nutrition, 2017, 147(7): 1468S-1475S.

[17] WANG T Y, ZHANG X Q, CHEN A L, *et al*. A comparative

study of microbial community and functions of type 2 diabetes mellitus patients with obesity and healthy people [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2020, 104: 7143-7153.

[18] GURUNG M, LI Z, YOU H, *et al*. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology [J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102590.

[19] HAMPE C S, ROTH C L. Probiotic strains and mechanistic insights for the treatment of type 2 diabetes [J]. Endocrine, 2017, 58: 207-227.

[20] 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.

[21] LEMAITRE R N, JENSEN P N, WANG Z, *et al*. Association of trimethylamine N-oxide and related metabolites in plasma and incident type 2 diabetes: the cardiovascular health study [J]. JAMA Network Open, 2021, 4(8): e2122844.

[22] WU X, LIN D, LI Q, *et al*. Investigating causal associations among gut microbiota, gut microbiota-derived metabolites, and gestational diabetes mellitus: a bidirectional Mendelian randomization study [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(16): 8345-8366.

[23] TAN J K, MACIA L, MACKAY C R. Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2023, 151(2): 361-370.

[24] HASHIMOTO Y, HAMAGUCHI M, FUKUI M. Microbe-associated metabolites as targets for incident type 2 diabetes [J]. Journal of Diabetes Investigation, 2021, 12(4): 476-478.

[25] PAN Y, BU T, DENG X, *et al*. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus: a focus on the gut-brain axis [J]. Endocrine, 2024, 84(1): 1-15.

[26] SANNA S, VAN ZUYDAM N R, MAHAJAN A, *et al*. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases [J]. Nature Genetics, 2019, 51(4): 600-605.

[27] DUNCAN S H, HOLTROP G, LOBLEY G E, *et al*. Contribution of acetate to butyrate formation by human faecal bacteria [J]. British Journal of Nutrition, 2004, 91(6): 915-923.

[28] VITAL M, KARCH A, PIEPER D H. Colonic butyrate-producing communities in humans: an overview using omics data [J]. Msystems, 2017, 2(6): e00130-17.

[29] SMITH C, VAN HAUTE M J, ROSE D J. Processing has differential effects on microbiota-accessible carbohydrates in whole grains during *in vitro* fermentation [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2020, 86(21): e01705-01720.

[30] DE VOS W M, TILG H, VAN HUL M, *et al*. Gut microbiome and health: mechanistic insights [J]. Gut, 2022, 71(5): 1020-1032.

[31] REY F E, FAITH J J, BAIN J, *et al*. Dissecting the *in vivo* metabolic potential of two human gut acetogens [J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(29): 22082-22090.

[32] KOH A, DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, *et al*. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. Cell, 2016, 165(6): 1332-1345.

[33] REICHARDT N, DUNCAN S H, YOUNG P, *et al*. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota [J]. The ISME Journal, 2014, 8(6): 1323-1335.

[34] ZHANG Y, PENG Y, ZHAO L, *et al*. Regulating the gut microbiota and SCFAs in the faeces of T2DM rats should be one of antidiabetic mechanisms of mogrosides in the fruits of *Siraitia grosvenorii* [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 274: 114033.

[35] LEE Y S, LEE D, PARK G S, *et al*. Lactobacillus plantarum HAC01 ameliorates type 2 diabetes in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice in association with modulating the gut microbiota [J]. Food & Function, 2021, 12(14): 6363-6373.

[36] MCNABNEY S M, HENAGAN T M. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance [J]. Nutrients, 2017, 9(12): 1348.

[37] KIM C H. Microbiota or short-chain fatty acids: which regulates diabetes? [J]. Cellular & Molecular Immunology, 2018, 15(2): 88-91.

[38] CHEN X, WU J, FU X, *et al*. Fructus mori polysaccharide alleviates diabetic symptoms by regulating intestinal microbiota and intestinal barrier against TLR4/NF-kappaB pathway [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 249: 126038.

[39] SALAMONE D, RIVELLESE A A, VETRANI C. The relationship between gut microbiota, short-chain fatty acids and type 2 diabetes mellitus: the possible role of dietary fibre [J]. Acta Diabetologica, 2021, 58(9): 1131-1138.

[40] ZENG Y, WU Y, ZHANG Q, *et al*. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases [J]. mBio, 2024, 15(1): e0203223.

[41] KHUMALO S, DUMA Z, BEKKER L, *et al*. Type 2 diabetes mellitus in low- and middle-income countries: the significant impact of short-chain fatty acids and their quantification [J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(15): 1636.

[42] DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, GONCALVES D, *et al*. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits [J]. Cell, 2014, 156(1): 84-96.

[43] WU J, YANG K, FAN H, *et al*. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1114424.

[44] UFNAL M, PHAM K. The gut-blood barrier permeability — a new marker in cardiovascular and metabolic diseases? [J]. Medical hypotheses, 2017, 98: 35-37.

[45] ZHAO X, ODURO P K, TONG W, *et al*. Therapeutic potential of natural products against atherosclerosis: targeting on gut microbiota [J]. Pharmacological Research, 2021, 163: 105362.

[46] KRUEGER E S, BEALES J L, RUSSON K B, *et al*. Gut metabolite trimethylamine N-oxide protects INS-1 β-cell and rat islet function under diabetic glucolipotoxic conditions [J]. Biomolecules, 2021, 11(12): 1892.

[47] LOO R L, CHAN Q, NICHOLSON J K, *et al*. Balancing the equation: a natural history of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide [J]. Journal of Proteome Research, 2022, 21(3): 560-589.

[48] SAWICKI C M, PACHECO L S, RIVAS-TUMANYAN S, *et al*. Association of gut microbiota-related metabolites and type 2 diabetes in two puerto rican cohorts [J]. Nutrients, 2024, 16(7): 959.

[49] WINTHER S A, ØLLGAARD J C, HANSEN T W, *et al*. Plasma trimethylamine N-oxide and its metabolic precursors and risk of mortality, cardiovascular and renal disease in individuals with type 2-diabetes and albuminuria [J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0244402.

[50] CROYAL M, SAULNIER P J, AGUESSE A, *et al*. Plasma trimethylamine N-oxide and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020, 105(7): 2371-2380.

[51] NOGAL A, VALDES A M, MENNI C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1897212.

[52] ZHU W, ROMANO K A, LI L, *et al*. Gut microbes impact stroke severity via the trimethylamine N-oxide pathway [J]. Cell host & microbe, 2021, 29(7): 1199-1208.e5.

[53] VELASQUEZ M T, RAMEZANI A, MANAL A, *et al*. Trimethylamine N-oxide: the good, the bad and the unknown [J]. Toxins, 2016, 8(11): 326.

[54] JANEIRO M H, RAMÍREZ M J, MILAGRO F I, *et al*. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target [J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1398.

[55] GAO X, LIU X, XU J, *et al*. Dietary trimethylamine N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet [J]. Journal of Bioscience and Bioengineering, 2014, 118(4): 476-481.

[56] CHEN S, HENDERSON A, PETRIELLO M C, *et al*. Trimethylamine N-oxide binds and activates PERK to promote metabolic dysfunction [J]. Cell Metabolism, 2019, 30(6): 1141-1151.

[57] WANG Y, LYU B, LIU N, *et al*. The mechanism of bile acid metabolism regulating lipid metabolism and inflammatory response in T2DM through the gut-liver axis [J]. Heliyon, 2024, 10(16): e35421.

[58] GONZÁLEZ-REGUEIRO J A, MORENO-CASTAÑEDA L, URIBE M, *et al*. The role of bile acids in glucose metabolism and their relation with diabetes [J]. Annals of Hepatology, 2018, 16(1): 15-20.

[59] DING L, YANG Q, ZHANG E, *et al*. Notoginsenoside Ft1 acts as a TGR5 agonist but FXR antagonist to alleviate high fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021, 11(6): 1541-1554.

[60] DI CIAULA A, GARRUTI G, BACCETTO R L, *et al*. Bile acid physiology [J]. Annals of Hepatology, 2018, 16(1): 4-14.

[61] MULLISH B H, MCDONALD J A, PECHLIVANIS A, *et al*. Microbial bile salt hydrolases mediate the efficacy of faecal microbiota transplant in the treatment of recurrent Clostridioides difficile infection [J]. Gut, 2019, 68(10): 1791-1800.

[62] SONG Z W, CAI Y Y, LAO X Z, *et al*. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome [J]. Microbiome, 2019, 7: 1-16.

[63] ZHANG F, YUAN W Z, WEI Y H, *et al*. The alterations of bile acids in rats with high-fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetes and their negative effects on glucose metabolism [J]. Life Sciences, 2019, 229: 80-92.

[64] TANASE D M, GOSAV E M, NECULAE E, *et al*. Role of gut microbiota on onset and progression of microvascular complications of type 2 diabetes (T2DM) [J]. Nutrients, 2020, 12(12): 3719.

[65] CUNNINGHAM A L, STEPHENS J W, HARRIS D A. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM) [J]. Gut Pathogens, 2021, 13(1): 50.

[66] TAWULIE D, JIN L, SHANG X, *et al*. Jiang-Tang-San-Huang pill alleviates type 2 diabetes mellitus through modulating the gut microbiota and bile acids metabolism [J]. Phytomedicine, 2023, 113: 154733.

[67] ZHU X, CHEN Z, ZHANG B, *et al*. Bile acid injection regulated blood glucose in T2DM rats via the TGR5/GLP-1 rather than FXR/FGF15 pathway [J]. Alternative Therapies in Health and Medicine, 2024, 30(12): 480-485.

[68] JENNIS M, CAVANAUGH C R, LEO G C, *et al*. Microbiota-derived tryptophan indoles increase after gastric bypass surgery and reduce intestinal permeability *in vitro* and *in vivo* [J]. Neurogastroenterology & Motility, 2018, 30(2): e13178.

[69] GHORBANI Y, SCHWENGER K J P, ALLARD J P. Manipulation of intestinal microbiome as potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes [J]. European Journal of Nutrition, 2021, 60(5): 2361-2379.

[70] ROAGER H M, LICHT T R. Microbial tryptophan catabolites in health and disease [J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 3294.

[71] SEHGAL R, DE MELLO V D, MÄNNISTÖ V, *et al*. Indolepropionic acid, a gut bacteria-produced tryptophan metabolite and the risk of type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Nutrients, 2022, 14(21): 4695.

[72] GESPER M, NONNAST A B, KUMOWSKI N, *et al*. Gut-derived metabolite indole-3-propionic acid modulates mitochondrial function in cardiomyocytes and alters cardiac function [J]. Frontiers in Medicine, 2021, 8: 648259.

[73] MARTÍN-PELÁEZ S, FITO M, CASTANER O. Mediterranean diet effects on type 2 diabetes prevention, disease progression, and related mechanisms. A review [J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2236.

[74] LI B, LI M, LUO Y, *et al*. Engineered 5-HT producing gut probiotic improves gastrointestinal motility and behavior disorder [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 1013952.

[75] PAPPOLLA M A, PERRY G, FANG X, *et al*. Indoles as essential mediators in the gut-brain axis. Their role in Alzheimer's disease [J]. Neurobiology of Disease, 2021, 156: 105403.

[76] JEDDI S, GHEIBI S, CARLSTRÖM M, *et al*. Long-term co-administration of sodium nitrite and sodium hydrosulfide inhibits hepatic gluconeogenesis in male type 2 diabetic rats: role of PI3K-Akt-eNOS pathway [J]. Life Sciences, 2021, 265: 118770.

[77] PICHETTE J, GAGNON J. Implications of hydrogen sulfide in glucose regulation: how H_2S can alter glucose homeostasis through metabolic hormones [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 2016: 3285074.

[78] ZHANG L, YANG G, UNTEREINER A, *et al*. Hydrogen sulfide impairs glucose utilization and increases gluconeogenesis in hepatocytes [J]. Endocrinology, 2013, 154(1): 114-126.

[79] SOSKIC S S, DOBUTOVIC B D, SUDAR E M, *et al*. Regulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and its potential role in insulin resistance, diabetes and heart failure [J]. The Open Cardiovascular Medicine Journal, 2011, 5: 153-163.

[80] GUO C, LIANG F, MASOOD W S, *et al*. Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulfhydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF-κB dependent anti-inflammation pathway [J]. European Journal of Pharmacology, 2014, 725: 70-78.

[81] SINGH S B, LIN H C. Hydrogen sulfide in physiology and diseases of the digestive tract [J]. Microorganisms, 2015, 3(4): 866-889.

[82] PITOCCO D, ZACCARDI F, DI STASIO E, *et al*. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes [J]. The Review of Diabetic Studies, 2010, 7(1): 15.

[83] ZHAI L, WU J, LAM Y Y, *et al*. Gut-microbial metabolites, probiotics and their roles in type 2 diabetes [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(23): 12846.

[84] KACZMARCZYK M M, MILLER M J, FREUND G G. The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer [J]. Metabolism, 2012, 61(8): 1058-1066.

[85] BARBER T M, KABISCH S, PFEIFFER A F, *et al*. The health benefits of dietary fibre [J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3209.

[86] KOBYLIAK N, FALALYEYEVA T, MYKHALCHYSHYN G, *et al*. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial [J]. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2018, 12(5): 617-624.

[87] TONUCCI L B, DOS SANTOS K M O, DE OLIVEIRA L L, *et al*. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Clinical Nutrition, 2017, 36(1): 85-92.