

· 综 述 ·

基于肠道微生物及其代谢产物的 2 型糖尿病治疗药物的研究进展

杜 伟, 叶邦策*, 漆 楠*

浙江工业大学 药学院 绿色制药协同创新中心, 浙江 杭州 310014

摘 要: 随着人类微生物组学研究的深入, 肠道微生物在人类健康中的作用逐渐得到重视。作为人体内的隐形器官, 肠道微生物参与机体的代谢调控, 肠道微生物失调可能造成各种常见代谢紊乱疾病, 如 2 型糖尿病等。通过微生物组学和代谢组学的联合分析, 人们逐渐从机制上了解肠道微生物及其代谢衍生物与 2 型糖尿病的关系。与正常人群相比, 2 型糖尿病人群中肠道微生物的组成在变形菌门、拟杆菌门、厚壁菌门/拟杆菌门比值中发生了明显变化。肠道微生物产生的短链脂肪酸、氨基酸代谢衍生物可以作为信使调节机体的葡萄糖代谢, 影响 2 型糖尿病的发生、发展。二甲双胍等 2 型糖尿病治疗药物通过与肠道微生物的相互作用来降低血糖。综述了肠道微生物及其代谢产物关联 2 型糖尿病治疗药物的研究进展。

关键词: 降糖药物; 2 型糖尿病; 肠道微生物; 肠道微生物代谢产物; 二甲双胍

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)01-0191-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.039

Research progress of drugs for the treatment of type 2 diabetes based on gut microbiome and microbial-derived metabolites

DU Wei, YE Bang-ce, QI Nan

Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

Abstract: With the development of human microbiomics, more and more attention has been paid to the role of intestinal microorganisms in human health. Gut microbiota serves as an “invisible organ” modulating the host metabolism in the human body, whereas the intestinal flora imbalance is associated with development of certain metabolism diseases such as type 2 diabetes, etc. Integrated microbiome and metabolome analysis have linked the gut microbiota community and microbial-derived metabolites to type 2 diabetes. Compared with the normal population, people with type 2 diabetes had a statistically different gut community composition in Proteobacteria, Bacteroides and Firmicutes/Bacteroides ratios. Gut microbiota-derived metabolites, such as short-chain fatty acids and amino acid metabolites, were indicated to modulate the host glucose metabolism, thus having impacts on the development of type 2 diabetes. Metformin as well as other antidiabetic agents can decrease the levels of blood glucose by interacting with gut microbiota and microbial-derived metabolites. This paper reviewed the research progress of drugs for the treatment of type 2 diabetes based on gut microbiome and microbial-derived metabolites in the development of type 2 diabetes.

Key words: hypoglycemic drugs; type 2 diabetes; gut microbiota; microbial-derived metabolites; metformin

2 型糖尿病作为当前最为常见的一种代谢疾病, 在世界范围内患病人数持续增长, 导致医疗保健费用高昂且不断上升。根据现有模型估计, 预计到 2045 年, 全球约有 7 亿人将受这一疾病所困扰^[1]。

与先天性的胰岛素分泌不足所致的 1 型糖尿病不同, 导致 2 型糖尿病发生、发展的主要原因是胰岛素相对不足, 即胰岛素抵抗。多种因素在疾病的发展中发挥作用, 包括遗传、环境、生活方式、饮食

收稿日期: 2020-12-10

基金项目: 国家重点研发计划课题 (2018YFA0900404); 国家自然科学基金面上项目 (31730004)

作者简介: 杜 伟 (1996—), 男, 硕士, 从事微生物与生化药学研究。E-mail: dowe0214@hotmail.com

*通信作者: 叶邦策 (1967—), 男, 教授, 从事微生物与生化药学研究。E-mail: bcye@ecust.edu.cn

漆 楠 (1985—), 男, 研究员, 从事微生物与生化药学研究。E-mail: qinan@zjut.edu.cn

习惯等,但具体的致病机制直到现在依然不是很清楚。越来越多的证据支持肠道微生物在 2 型糖尿病中的作用,为 2 型糖尿病的发病、发展提供了新的理论依据。因此,本文探讨肠道微生物是否参与了 2 型糖尿病及其前驱状态的血糖升高。

1 肠道微生物与 2 型糖尿病

从最近组学的研究辅以细胞研究、动物实验来看,环境对人类健康和疾病的很大一部分影响可能是由微生物群落介导的。这些微生物统称为微生物群,包括大量相互作用的原核生物中的真细菌、古细菌、非细胞噬菌体、真核病毒,它们大多数是共生或互利的微生物^[2]。微生物组是指特定时间、特定生境中微生物群所包含的基因序列的总和,是一个比人类基因组高出一个数量级的基因库。大多数微生物居住在人类的肠道内,并受到出生方式、婴儿喂养、生活方式、药物治疗和宿主基因的影响。肠道微生物在宿主免疫、调节肠道内分泌功能和神经信号、改变药物作用和代谢、排除毒素和产生大量影响宿主的化合物等方面发挥着重要作用^[2]。

近年来,越来越多的证据表明肠道微生物的改变与 2 型糖尿病的发生、发展密切相关,肠道微生物及其代谢物可能参与葡萄糖调节,与未经结肠切除手术的个体比较,结肠切除手术的患者患 2 型糖尿病风险增加^[3]。流行病学研究间接表明,健康人与 2 型糖尿病人群的肠道微生物群存在明显的差距,2 型糖尿病患者肠道中变形菌门、拟杆菌门增高,厚壁菌门相对下降,厚壁菌门/拟杆菌门值下降^[4-5]。肠道微生物的失调参与了 2 型糖尿病的发病,可能是由于肠道微生物群的变化促使代谢反应的变化,产生了恶化葡萄糖耐量和损害胰岛素信号通路的代谢产物,或分解、阻断合成可以正向调节葡萄糖代谢的有益代谢物,进而导致代谢失调和胰岛素抵抗,最终促成了 2 型糖尿病的发生。

2 肠道微生物代谢物与 2 型糖尿病

2.1 短链脂肪酸

短链脂肪酸又称挥发性脂肪酸,主要是由肠道微生物发酵膳食纤维生成的碳链长度小于 6 的有机脂肪酸,包括乙酸、丙酸、异丁酸、异戊酸等。参与短链脂肪酸酵解的厌氧菌主要有双歧杆菌属、乳杆菌属、拟杆菌属和梭杆菌属的部分菌株。短链脂肪酸可通过作用于肠内分泌细胞表达的 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 以多种方式影响宿主代谢。乙酸、丁酸可刺激胰高血糖素样肽 1 (GLP-1)、肽 YY

(PYY) 的释放^[6],GLP-1 作用于胰腺诱导胰岛素生物合成,PYY 作用于大脑诱导饱腹感,从而减少食物摄入和改善葡萄糖代谢 (图 1)。其中乙酸还可以跨越血脑屏障被下丘脑摄取,通过增加乳酸、 γ -氨基丁酸的产生来调节食欲^[7]。此外短链脂肪酸还被发现可以调控脂肪组织分泌的瘦素的分泌,从而调节宿主的食欲和代谢。

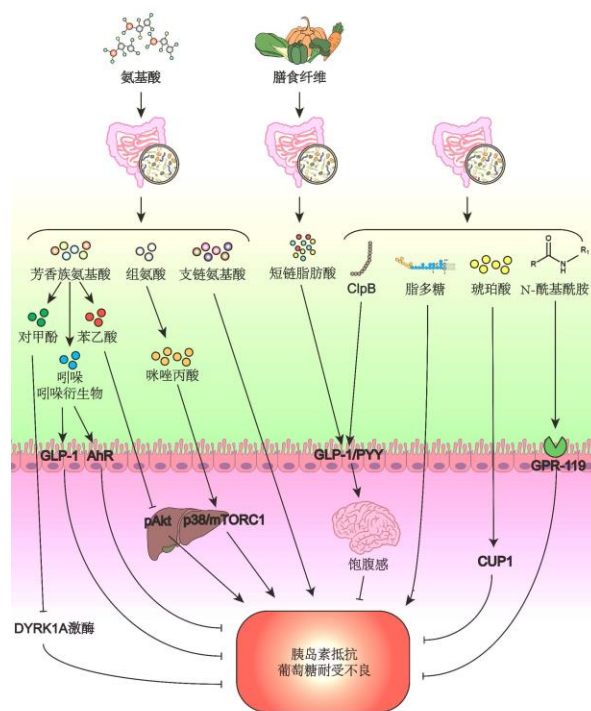


图 1 肠道微生物代谢产物作为信使调节宿主葡萄糖代谢

Fig. 1 Regulation of host glucose metabolism by gut microbiota-derived metabolites

2.2 氨基酸代谢物

2.2.1 芳香族氨基酸代谢物 芳香族氨基酸包括色氨酸、苯丙氨酸和酪氨酸,肠道微生物参与芳香族氨基酸的降解,已有研究证实苯丙氨酸、酪氨酸在糖尿病患者血清中的水平明显高于健康者,是中国人糖尿病发生的风险因素,是早期预测糖尿病发生的潜在生物标志物^[8]。

近期研究发现了一种酪氨酸和苯丙氨酸的结肠微生物发酵产物对甲酚,在糖尿病患者和健康人血浆中对甲酚的水平显著不同,代谢产物水平与糖尿病的发生呈负相关。并且通过离体和动物实验证明,治疗剂量(10 nmol/L)的对甲酚下调了 DYRK1A 激酶的表达^[9],有助于恢复胰岛素的分泌并维持体内葡萄糖稳态 (图 1),具有潜在的生物标志物和治

疗作用。在一项多组学研究方法中,发现酪氨酸代谢产物苯乙酸是一种微生物代谢物,并表明苯乙酸抑制了 Akt 的磷酸化(图 1),会降低宿主对胰岛素的反应^[10]。

色氨酸在胃肠道内可经由肠道微生物直接转化为具有活性的代谢物,如吲哚及吲哚衍生物,其中吲哚、吲哚乙酸、吲哚丙酸、吲哚乙醛等都是芳基羟受体的配体,芳基羟受体信号被认为是屏障免疫反应的关键组成部分,因此对肠道内稳态至关重要。吲哚丙酸被证明可以改善胰岛素分泌和胰岛素敏感性,降低患 2 型糖尿病的风险^[11],其机制可能与吲哚及其衍生物激活芳基羟受体信号有关(图 1)。此外吲哚刺激 GLP-1 的释放^[12],诱导胰岛素生物合成,也可以改善葡萄糖耐受(图 1)。近期也有研究表明肠道微生物是肠源性 5-羟色胺(5-HT)合成的有效中介,肠道微生物通过色氨酸羟化酶 1(TpH1)作用于肠嗜铬细胞产生 5-HT,研究人员通过对肠源性 5-HT 合成基因 TpH1 进行敲除,发现抗生素治疗改善宿主葡萄糖耐受是依赖于 5-HT 的合成^[13],确定了肠道微生物可通过代谢肠源性 5-HT 来影响葡萄糖稳态。

2.2.2 支链氨基酸代谢物 除芳香族氨基酸外,支链氨基酸包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸的血清水平升高是胰岛素抵抗和 2 型糖尿病患者风险增加的强生物标志物^[14]。在胃肠道中,支链氨基酸的合成很大程度取决于人体普雷沃菌 *Prevotella copri*、普通拟杆菌 *Bacteroides vulgatus* 的丰度增加,而减少微生物吸收支链氨基酸潜力和支链氨基酸的分解代谢主要由穗状丁酸弧菌 *Butyrivibrio crossotus*、惰性真杆菌 *Eubacterium siraeum* 来决定的^[15]。

在啮齿类动物实验中也支持了这些发现,在高脂肪摄入的情况下,肠道微生物可能导致血浆支链氨基酸水平的增加和胰岛素抵抗^[14]。此外,给大鼠喂食高脂肪补充支链氨基酸饮食,与高脂肪大鼠一样具有胰岛素抵抗,研究结果表明,在包括高脂肪摄入在内的饮食模式中,支链氨基酸有助于肥胖相关胰岛素抵抗的发展(图 1)。

2.2.3 组氨酸代谢产物 除芳香族氨基酸和支链氨基酸外,肠道微生物产生的组氨酸衍生代谢物吡啶丙酸可以损害胰岛素信号传导和葡萄糖耐量^[16],可能参与了 2 型糖尿病的发病。在 2 型糖尿病患者的门脉和外周血中,丙酸咪唑的浓度高于健康患者。在肠道模拟器中,当使用来自 2 型糖尿病患者

肠道菌群时,丙酸咪唑可在组氨酸作为底物时高浓度产生,肠道菌变异链球菌 *Streptococcus mutans*、迟缓埃格特菌 *Eggerthella lenta* 也被证实是丙酸咪唑的生产者。在细胞实验中,100 $\mu\text{mol/L}$ 丙酸咪唑可以通过激活 p38g MAPK 在胰岛素受体底物水平上损害胰岛素信号通路,从而促进 p62 磷酸化,进而激活 mTORC1-IRS1 负反馈调节通路,损害胰岛素信号传导和葡萄糖耐量(图 1)。研究结果还表明,从 2 型糖尿病患者分离的肝脏组织中发现了 mTORC1 介导的胰岛素信号通路的过表达。

2.3 琥珀酸

琥珀酸除了宿主可以产生外,也是一种肠道微生物的代谢物。作为一种代谢中间体,琥珀酸具有多种作用,其中一个作用就与胰岛素敏感性有关。在野生型小鼠中,微生物提取的琥珀酸不仅能预防肥胖,而且能改善胰岛素敏感性和葡萄糖耐量^[17],通过药物方式提高小鼠琥珀酸摄入(12.5 kJ/g),增加血液中琥珀酸水平,已被证明可以通过棕色脂肪组织驱动 UCP1 依赖的生热作用(图 1),从而对饮食诱导的肥胖产生强大的抵抗作用,并改善葡萄糖耐受性^[18]。

2.4 脂多糖

细菌脂多糖是大多数革兰阴性细菌的主要外表面膜成分,细菌死亡时会释放脂多糖,成为宿主免疫的强刺激因子^[19]。当长期习惯性摄入脂肪含量高的食物时,脂多糖会引发局部或全身炎症和胰岛素抵抗^[20]。与此一致的是,引起肠道和系统免疫能力失衡的几种常见慢性疾病也会以破坏肠道屏障的方式导致胰岛素抵抗(图 1)^[21-22]。

2.5 其他肠道微生物代谢物

上面讨论了短链脂肪酸和吲哚衍生物如何干扰内分泌调节,但还有更多的例子说明肠道细菌代谢物如何与激素分泌相互作用,或作为已知激素受体的配体。如大肠杆菌分泌的 ClpB 模仿了宿主肽 α -黑素细胞刺激激素,影响小鼠的食物摄入和饮食模式^[23-24]。ClpB 蛋白的作用机制与短链脂肪酸大致相同,都是刺激肠道 GLP-1、PYY 的释放,并激活大脑厌食症反应,诱导饱腹感(图 1)。并且有研究表明,神经性厌食症等饮食障碍患者的血浆中 ClpB 水平高于健康人^[25]。

此外,一些肠道微生物携带 N-酰基酰胺合成酶基因,其编码的脂质模拟了经典真核信号分子与 G 蛋白偶联受体结合^[26]。给小鼠喂食能产生脂质 N-

酰基酰胺的工程菌, 由于这种脂质 *N*-酰基酰胺在结构上类似于人类 G 蛋白偶联受体-199 配体, 导致小鼠的葡萄糖耐受性较对照组有所改善 (图 1) [27]。

3 2 型糖尿病治疗药物与肠道微生物

除了改善健康行为外, 2 型糖尿病患者还需要使用多种药物治疗。然而多药治疗方案以不同的方式影响这些个体的肠道微生物[28]。因此最近的流行病学研究试图阐明肠道微生物和 2 型糖尿病之间的联系, 主要集中在 2 型糖尿病药物初治早期阶段, 称为前驱糖尿病。前驱糖尿病患者的血糖值在非糖尿病范围内升高, 但发展到 2 型糖尿病水平的风险增加[29]。此外降糖药物也可能是通过调节肠道微生物, 影响宿主主体内物质与能量代谢, 达到降低血糖、改善胰岛素抵抗等作用。

3.1 二甲双胍

二甲双胍主要作用机制为减少肝脏葡萄糖的输出和生成[30], 并可调节葡萄糖摄取利用, 增加肠道内 GLP-1 和胆汁酸水平, 改善胰岛素抵抗[31], 目前是治疗 2 型糖尿病的一线用药。口服后二甲双胍主要聚集在肠道, 浓度是血浆浓度的近 300 倍, 而静脉注射二甲双胍并不能改善葡萄糖代谢, 表明肠道是二甲双胍的重要靶器官之一。此外二甲双胍可以改变多数的肠道微生物, 通过分析肠道微生物的宏基因组, 发现 2 型糖尿病患者在使用二甲双胍后, 失衡的肠道微生物群结构发生了向健康人转变的趋势[32], 多个属、种的相对丰度发生变化, 如大肠埃希杆菌和消化链球菌属中的 *intestinibacter* 菌等, 并增强几种微生物功能, 如丙酸、丁酸的产生, 诱导了肠糖异生[33-34]。肠道微生物也被认为介导了二甲双胍的一些抗高血糖作用, 通过增加短链脂肪酸和非结合型胆汁酸产生菌的丰度, 激活肠糖异生, 从而导致血糖的降低[35-36]。

3.2 阿卡波糖

阿卡波糖是一种 α -葡萄糖苷酶抑制剂, 主要通过竞争性抑制 α -糖苷酶延缓碳水化合物在小肠内的消化吸收, 从而发挥降低餐后血糖的效果。研究表明, 阿卡波糖 150 mg/d 治疗 50 d 后, 2 型糖尿病患者肠道微生物的多样性和多种属的丰度发生显著变化, 如双歧杆菌、粪肠球菌的相对丰度增加。通过相关性分析发现, 双歧杆菌、粪肠球菌的相对丰度与高密度脂蛋白胆固醇、脂多糖等炎症因子的水平呈显著负相关[37-38], 从而推测阿卡波糖可能通过调整肠道微生物缓解 2 型糖尿病患者的慢性炎症

调节糖脂代谢。此外, 阿卡波糖通过提高产短链脂肪酸菌的丰度调节肠道微环境, 增加肠道中丁酸等短链脂肪酸的含量, 改善 2 型糖尿病患者的血糖[39]。

3.3 利拉鲁肽

利拉鲁肽是一种 GLP-1 受体激动剂。GLP-1 是回肠内细胞分泌的一种脑肠肽, 可作用于胰腺刺激胰岛素合成, 具有降低血糖的作用。利拉鲁肽显著改善糖尿病模型小鼠肠道菌群结构, 影响肠道内短链脂肪酸的微生物酵解, 增加粪便中乙酸、丙酸、正丁酸的含量[40-41]。乙酸、丙酸、正丁酸等短链脂肪酸可以刺激 GLP-1、PYY 的释放, 抑制食欲, 起到降低体质量和改善胰岛素抵抗的作用。

3.4 吡格列酮

吡格列酮是一种噻唑烷二酮类药物, 属胰岛素增敏剂, 可减少外周组织和肝脏的胰岛素抵抗, 增加胰岛素敏感性。韩亮等[42]比较了在正常小鼠和 KK^{AY} 基因突变型糖尿病模型小鼠中吡格列酮对肠道微生物的影响, 发现模型小鼠肠道微生物多样性随时间而下降; 每天 ig 给予吡格列酮 2.5 mg/kg 后, 药物可能通过抑制某些肠道微生物的生长进一步降低了模型小鼠肠道微生物的多样性, 表明吡格列酮具有调节肠道中主要微生物菌群结构的作用。但吡格列酮是否通过改变肠道微生物来改善胰岛素抵抗, 降低血糖的研究及其具体机制尚不明确, 期待能有更多该方面的研究。

3.5 降糖中药

传统中药绝大多数以口服给药为主, 药物中的有效成分进入胃肠道后与肠道微生物相互作用, 肠道微生物对增强中药有效成分的吸收、提高生物利用度甚至对中药有毒成分的减毒或增毒作用均具有非常重要的影响。近年来, 降糖中药中有效成分对肠道微生物影响的研究越来越多, 通过啮齿动物实验证明, 经黄连、地黄等中药中的有效成分、提取液治疗, 肠道内的拟杆菌属、厚壁菌门丰度呈上升趋势, 双歧杆菌属丰度均发生明显下降[43-45], 表明黄连、地黄等中药有效成分、提取液均可以起到降低血糖、调节肠道微生物功能的作用。但传统中药对肠道微生物的研究大多集中在动物实验, 在对服用与未服用小檗碱的 2 型糖尿病患者的肠道微生物的研究中发现, 小檗碱对 2 型糖尿病患者肠道微生物无明显影响[46], 推测可能与临床样本肠道微生物复杂度较高、样本间差异较大、样本数太少不具代表性等因素有关, 其降糖机制与肠道微生物功能相

关性尚有待深入研究。

4 展望

2型糖尿病严重影响人类生命健康和生活质量,越来越多的证据表明,肠道微生物与2型糖尿病的发生、发展和防治之间存在着密切联系。近期流行病学研究更多地集中在前驱糖尿病,因此通过非靶向代谢组学生物标记的筛选可以评估出个体的患病风险,针对患者在发展成为2型糖尿病之前,甚至发生葡萄糖代谢障碍之前,开发出个性化的饮食策略,降低发展为2型糖尿病的风险,有效预防疾病的发生。除此之外,使用新型的益生菌和通过工程生物学设计的方法改造肠道微生物组成调控肠道微生物代谢,未来有望设计出个性化的2型糖尿病的治疗方案。在临床上,降糖药物对2型糖尿病患者肠道微生物的影响机制逐渐明确,患者肠道微生物的变化也可指导临床制定合理、个性化的治疗方案。但是目前通过监测2型糖尿病患者肠道微生物变化以判断病情或通过治疗改善肠道微生物失衡还存在一定挑战,但也为以肠道微生物为新干预点提供有益的尝试。

尽管肠道微生物与2型糖尿病关系的研究现阶段存在一定的缺陷,但研究仍具有重要意义,未来可以通过更科学严谨的研究方法,精准、快速、动态地监测肠道微生物的变化,不仅仅是流行病学的相关性的统计,更重要的是掌握两者的因果关系,进而利用肠道微生物进行2型糖尿病早期的预防、诊断,通过粪菌移植、膳食和药物干预等来维持肠道微生物平衡、对抗有害菌群代谢物,实现对2型糖尿病更加科学、安全的治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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 Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.
- [2] Lynch S V, Pedersen O. The Human intestinal microbiome in health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [3] Jensen A B, Sørensen T I, Pedersen O, et al. Increase in clinically recorded type 2 diabetes after colectomy [J]. *Elife*, 2018, 7: e37420.
- [4] Karlsson F H, 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.
- [5] Zhao L. Genomics: The tale of our other genome [J]. *Nature*, 2010, 465(7300): 879-880.
- [6] Schulthess J, Pandey S, Capitani M, et al. The short chain fatty acid butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages [J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 432-445.e7.
- [7] Perry R J, Peng L, Barry N A, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 213-217.
- [8] Chen T, Ni Y, Ma X, et al. Branched-chain and aromatic amino acid profiles and diabetes risk in Chinese populations [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20594.
- [9] Briat F, Alzaid F, Sonomura K, et al. The natural metabolite 4-cresol improves glucose homeostasis and enhances β -cell function [J]. *Cell Rep*, 2020, 30(7): 2306-2320.e5.
- [10] Hoyle L, Fernández-Real J, Federici M, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 1070-1080.
- [11] de Mello V D, Paananen J, Lindström J, et al. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46337.
- [12] Chimere C, Emery E, Summers D K, et al. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(4): 1202-1208.
- [13] Martin A M, Yabut J M, Choo J M, et al. The gut microbiome regulates host glucose homeostasis via peripheral serotonin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(40): 19802-19804.
- [14] Wang T J, Larson M G, Vasan R S, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes [J]. *Nat Med*, 2011, 17(4): 448-453.
- [15] Pedersen H K, Gudmundsdottir V, Nielsen H B, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 376-381.
- [16] Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, et al. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1 [J]. *Cell*, 2018, 175(4): 947-961.e17.
- [17] MacDonald M J, Fahien L A, Mertz R J, et al. Effect of esters of succinic acid and other citric acid cycle intermediates on insulin release and inositol phosphate formation by pancreatic islets [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1989, 269(2): 400-406.
- [18] Mills E L, Pierce K A, Jedrychowski M P, et al. Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis [J]. *Nature*, 2018, 560(7716): 102-106.
- [19] Kamio Y, Nikaido H. Outer membrane of *Salmonella*

- typhimurium*: accessibility of phospholipid head groups to phospholipase c and cyanogen bromide activated dextran in the external medium [J]. *Biochemistry*, 1976, 15(12): 2561-2570.
- [20] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [21] Luck H, Khan S, Kim J H, *et al.* Gut-associated IgA⁺ immune cells regulate obesity-related insulin resistance [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3650.
- [22] Winer D A, Luck H, Tsai S, *et al.* The intestinal immune system in obesity and insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(3): 413-426.
- [23] Breton J, Tennoune N, Lucas N, *et al.* Gut commensal *E. coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 324-334.
- [24] Tennoune N, Chan P, Breton J, *et al.* Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α -MSH, at the origin of eating disorders [J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(10): e458.
- [25] Breton J, Legrand R, Akkermann K, *et al.* Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders [J]. *Int J Eat Disord*, 2016, 49(8): 805-808.
- [26] Cohen L J, Kang H, Chu J, *et al.* Functional metagenomic discovery of bacterial effectors in the human microbiome and isolation of commensamide, a GPCR G2A/132 agonist [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(35): E4825-E4834.
- [27] Cohen L J, Esterhazy D, Kim S, *et al.* Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules [J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 48-53.
- [28] Vila A V, Collij V, Sanna S, *et al.* Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 362.
- [29] Allin K H, Tremaroli V, Caesar R, *et al.* Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 810-820.
- [30] Duca F A, Côté C D, Rasmussen B A, *et al.* Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats [J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 506-511.
- [31] Maniar K, Moideen A, Mittal A, *et al.* A story of metformin-butyrate synergism to control various pathological conditions as a consequence of gut microbiome modification: Genesis of a wonder drug? [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 117: 103-128.
- [32] Zhang X, Shen D, Fang Z, *et al.* Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71108.
- [33] 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.
- [34] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, *et al.* Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug [J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 850-858.
- [35] Bryrup T, Thomsen C W, Kern T, *et al.* Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men: results of a non-blinded, one-armed intervention study [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(6): 1024-1035.
- [36] 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.
- [37] Zhang X, Fang Z, Zhang C, *et al.* Effects of acarbose on the gut microbiota of prediabetic patients: A randomized, double-blind, controlled crossover trial [J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8(2): 293-307.
- [38] Su B, Liu H, Li J, *et al.* Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes*, 2015, 7(5): 729-739.
- [39] Weaver G A, Tangel C T, Krause J A, *et al.* Acarbose enhances human colonic butyrate production [J]. *J Nutr*, 1997, 127(5): 717-723.
- [40] Wang L, Li P, Tang Z, *et al.* Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33251.
- [41] 帕力万. 利拉鲁肽对糖尿病大鼠肠道菌群的影响 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [42] 韩亮, 许明, 李艳琴, 等. 吡格列酮对 KKAY 小鼠肠道菌群的影响 [J]. *食品与药品*, 2013, 15(3): 176-179.
- [43] 王雯玲. 黄连花蓼对高血糖大鼠肠道菌群作用的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [44] 王露. 地黄水苏糖对糖尿病小鼠肠道菌群的影响 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [45] 顾宁宁, 张兴德, 郁红礼, 等. 基于 16 S rRNA 基因测序的黄连对 2 型糖尿病大鼠肠道微生物多样性影响研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(19): 3998-4004.
- [46] 胡江, 费建梅, 吴林根. 黄连素对 2 型糖尿病患者肠道菌群影响初探 [J]. *淮海医药*, 2013, 31(1): 17-19.