

• 综 述 •

肠道微生物与糖尿病病理机制研究进展

方媛 综述, 哈小琴 审校

联勤保障部队第九四〇医院检验科, 甘肃 兰州 730000

摘要: 肠道微生物作为人体最大的微生态系统, 参与人体的物质和能量代谢, 对人体健康有重大影响。糖尿病易导致肠道微生物丰度失调和组分改变, 降低多样性和平衡性引发肠道失调。肠道失调可通过肠道微生物代谢产物减少、炎症反应和胰岛素抵抗等促进糖尿病的发生发展。本文综述肠道微生物通过短链脂肪酸、胆汁酸和脂多糖等代谢产物参与糖尿病发病的机制, 以及肠道微生物介导的糖尿病治疗现状, 为糖尿病与肠道微生物研究提供理论依据。

关键词: 肠道微生物; 糖尿病; 短链脂肪酸; 胆汁酸; 脂多糖; 益生菌

中图分类号: R587

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2022) 03-0253-05

Research progress of intestinal microorganisms and pathogenesis of diabetes mellitus

FANG Yuan, HA Xiaoqin

Clinical Laboratory, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: As the largest human microecosystem, intestinal microorganisms participate in human material and energy metabolisms and pose a significant impact on human health. Diabetes mellitus is likely to cause imbalance of abundance and component alterations in intestinal microorganisms, and reduce the diversity and balance, leading to intestinal microflora dysregulation. It has been shown that intestinal microflora dysregulation may promote diabetes development and progression through the reduction of intestinal microbial metabolites, inflammatory reaction and insulin resistance. This review summarizes the involvement of intestinal microorganisms in the pathogenesis of diabetes through metabolites including short-chain fatty acid, bile acid and lipopolysaccharide, and describes the current status of intestinal microorganisms-mediated treatments for diabetes, so as to provide the theoretical basis for the researches on diabetes and intestinal microorganisms.

Keywords: intestinal microorganism; diabetes mellitus; short-chain fatty acid; bile acid; lipopolysaccharide; probiotic

2021 年全球糖尿病患者超过 4.22 亿, 预计 2030 年将达到 5.78 亿, 2000—2016 年糖尿病早死风险上升了 5%^[1]。我国糖尿病糖尿病患者已达 1.14 亿, 占全球糖尿病患者总数的 1/3^[2]。现代药理学研究表明, 除遗传、环境和饮食因素外, 肠道微生物在糖尿病发生发展过程中起着重要作用^[3]。不均衡的饮食会改变肠道微生物结构, 致病微生物成为优势菌群, 引起肠道慢性低级别炎症, 从而导致胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和糖尿病发生。因此, 充分

了解糖尿病患者肠道微生物的变化和肠道微生物参与糖尿病发生发展的病理机制, 对于预防和治疗糖尿病具有重要意义。本文综述肠道微生物参与糖尿病的主要病理机制, 为调节肠道微生物, 防治糖尿病及其并发症提供依据。

1 肠道微生物

寄居在消化道的微生物占人体总微生物群的 80%。正常肠道微生物主要由厌氧菌组成, 分为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、梭菌门和疣微菌门^[4]。肠道微生物的成熟和维持受饮食影响很大^[5], 抗生素摄入以及感染等也会影响肠道微生物群^[6], 导致其多样性失衡, 称为肠道失调。肠道失

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.03.008

基金项目: 国家自然科学基金 (81700272)

作者简介: 方媛, 硕士, 主要从事肠道微生物研究

通信作者: 哈小琴, E-mail: haxiaoqin2013@163.com

调被发现与众多疾病相关,如代谢性疾病^[7]、炎症性疾病^[8]和肝脏疾病^[9]等。肠道微生物影响人体的消化、营养物质吸收、肠道激素分泌、肠道免疫、炎症过程,以及维生素、氨基酸、短链脂肪酸、胆碱和脂类等代谢产物的合成^[10]。维持人体与肠道微生物良好的共生关系对人体健康至关重要。

2 肠道微生物与糖尿病

1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)是自身免疫系统缺陷性疾病,可导致视网膜病变、肾病、神经病变和足部溃疡等严重并发症,主要影响儿童和青少年。研究表明,肠道微生物组成在T1DM的发展中发挥重要作用^[11]。HARBISON等^[12]跟踪分析了47例患有胰岛自身免疫或新发T1DM儿童的肠道微生物组、血浆短链脂肪酸、小肠通透性和饮食摄入,发现多个胰岛自身抗体或T1DM的儿童肠道中抗炎普雷沃菌属和丁酸单胞菌属较少,缺乏抗炎细菌导致肠道通透性增加,肠道微生物组紊乱。另有动物研究显示,T1DM大鼠体内和炎症相关的致病菌(如瘤胃球菌科、志贺菌科和肠球菌)丰度上调,而有益菌和产生短链脂肪酸的细菌(如乳酸杆菌、丁酸梭菌和粪杆菌)丰度降低^[13],说明肠道细菌失调与T1DM大鼠的发病率显著相关。

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是以胰岛素分泌不足,靶器官对胰岛素敏感性降低为特征,其发生与IR和胰岛素相对缺乏相关。人类肠道微生物主要为拟杆菌门和厚壁菌门,正常人体内拟杆菌门多于厚壁菌门^[14];而最近的研究表明,T2DM患者厚壁菌门与拟杆菌门的比值低于正常人群^[15]。T2DM患者肠道微生物以黏液降解菌增多、纤维降解菌减少为主要特征^[16]。KARLSSON等^[17]发现,肠道中葡萄糖水平增加可能导致T2DM患者粪便乳酸菌种类和数量增加;空腹血糖和糖化血红蛋白与乳酸菌丰度呈正相关;5种梭状芽孢杆菌丰度与空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素、C-肽和三酰甘油呈负相关。QIN等^[18]对345个中国T2DM患者的肠道微生物进行宏基因组关联分析,鉴定出约6万个与糖尿病相关的分子标记,在分子水平上阐明了糖尿病和非糖尿病人群肠道微生物组成差异。

3 肠道微生物产物与糖尿病

肠道微生物产生短链脂肪酸、氨基酸、三甲胺n-氧化物、胆汁酸和吲哚丙酸等代谢物,参与宿主代谢和肠道完整性的调节^[19]。

3.1 短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs) SCFAs由肠道内的细菌发酵寡糖、多糖、多肽、蛋白质和糖蛋白产生,乙酸、丙酸和丁酸相对丰富,可影响宿主的葡萄糖和能量代谢。常见的SCFAs产生菌有拟杆菌属、梭菌属和双歧杆菌属等;拟杆菌门能产生乙酸盐;丙酸盐由少数优势属产生,包括基础种嗜黏蛋白阿克曼菌,普通拟杆菌和多形拟杆菌也通过琥珀酸途径产生丙酸。丁酸盐由专性厌氧菌的梭菌群I、III、IV、XI、XIVa、XV和XVI产生,其中XIVa和IV簇与普氏假单胞菌有关。研究显示,肠道炎症和SCFAs减少导致的肠道微生物失衡可能与T1DM的发病机制有紧密联系^[13]。

在肠道内有2种SCFAs受体,分别是G蛋白偶联受体41(G protein-coupled receptors 41, GPR41)和G蛋白偶联受体43(G protein-coupled receptors 43, GPR43),SCFAs作为配体与其特异性结合^[20]。肠道微生物紊乱降低肠道内抗炎反应能力,GPR41和GPR43激活减少导致肠道炎症和胰岛素抵抗,从而诱发T2DM。SCFAs在动物体内主要通过2种方式影响T2DM:(1)SCFAs结合上述2种受体后,促进肠道L细胞分泌胰高血糖素样肽-1(glucagon like peptide 1, GLP-1)和内分泌调节肽(peptide YY, PYY)。GLP-1是一类肠促胰岛素激素,能增加葡萄糖依赖的胰岛素分泌,促进胰岛细胞增殖,目前主要作为T2DM药物作用靶点。外源性GLP-1和PYY可急性减少摄食量,已被广泛应用于T2DM治疗^[21]。(2)对啮齿动物口服补充SCFAs后发现,SCFAs可通过上调表达脂质氧化和产热的调节基因,影响能量消耗,有利于控制体重^[22]。这些影响与棕色脂肪组织中解偶联蛋白1(uncoupling protein-1, UCP-1)和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)- γ 共激活因子-1 α (PPAR- γ coactivator-1 α , PGC1 α)的升高有关^[21]。PPAR是配体激活型转录因子,属于核受体超家族,可以作为脂肪酸感受器调节多种糖脂和能量代谢过程^[23]。

SCFAs不仅是抗炎细菌的代谢物,而且作为免疫增强剂能帮助宿主更好地抗炎。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是诱导多种炎症相关基因表达的关键转录因子。AGUILAR等^[24]发现服用丁酸钠的肥胖小鼠脂肪组织中NF- κ B表达减少,口服糖耐量和胰岛素敏感性均有所改善;同时脂肪细胞膨胀减少,诱导脂肪和血管生成,激活胰岛素受体信号通路,改善肥胖小鼠的葡萄糖稳态。MACKAY等^[25]

通过对无菌小鼠灌胃常规饲养小鼠的粪便,重新定植肠道微生物群,炎症反应显著减少,表明肠道缺乏细菌定植加剧了相关反应;饮用水中喂食醋酸盐激活 GPR43 显著地减轻了小鼠的肠道炎症,验证了 SCFAs 在炎症反应中的重要性。

3.2 胆汁酸 胆汁酸是胆固醇在肝脏中降解的代谢产物,也是胆汁的重要组成部分。胆汁酸是脂肪和脂溶性维生素的吸收、运输和分布中重要的信号分子,协调调节脂质、葡萄糖、药物和能量代谢等代谢通路网络,促进三酰甘油、胆固醇和脂溶性维生素的吸收^[26]。

胆汁酸调节需要肠道微生物、肠道和肝脏共同作用。胆汁酸在至少 14 种肝酶的协同作用^[27]下,由肝细胞利用胆固醇合成,储存于胆囊,在进食后被释放到十二指肠。其中胆酸(cholic acid, CA)和鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)是人类肝脏中由胆固醇合成的主要胆汁酸,也称初级胆汁酸。初级胆汁酸主要通过肠肝循环重吸收,约有 5% 到达肠道后由肠道微生物转化为次级胆汁酸。肝胆胆汁酸合成主要通过胆汁酸抑制胆固醇 7-羟化酶(cholesterol 7- α hydroxylase, CYP7A1)基因表达进行负反馈介导^[27]。

胆汁酸作为信号分子和细胞受体配体在葡萄糖代谢中发挥作用,主要是法尼酯衍生物 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)通路发挥作用。胆汁酸能激活 FXR 以及 G 蛋白偶联胆汁酸受体(G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5),并抑制糖异生基因表达^[28]。FXR 和 TGR5 在肝脏、肠道、肾脏和肾上腺等多种组织和器官中表达^[29]。研究表明,在切除肥胖 T2DM 小鼠的垂直套管胃后,FXR 可以改变肠道微生物的组成并增加胆汁酸的产生,提高小鼠葡萄糖耐受度^[30]。肠道 L 细胞中 TGR5 的激活诱导 GLP-1 释放,增加肥胖小鼠的葡萄糖耐受度,改善肝脏和胰腺功能以及高脂肪饮食引起的代谢炎症和胰岛素抵抗。胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide 2, GLP-2)与 GLP-1 共同分泌,可增强肝脏胰岛素的敏感性,并在控制胰岛素分泌方面发挥关键作用^[28]。

然而,多数评估上述路径的研究都是在啮齿动物模型中进行的。由于人和啮齿动物胆汁酸池的主要组成和疏水性有差异,对胆汁酸信号特性有较大影响,须谨慎解释从啮齿动物研究中得出的结论。

3.3 脂多糖 革兰阴性菌的外层多糖(lipopolysaccharide, LPS)脱落可能在 T2DM 和肥胖患者中诱发

炎症反应。Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)是自然免疫系统的关键受体,核心作用是触发炎症反应。LPS 是 TLR4 的强激活物;两者结合激活广泛的细胞信号通路,诱导炎症反应和细胞因子的表达及分泌^[30]。在白细胞抗原 14(cluster of differentiation 14, CD14)的协助下,LPS 被转运至受体 TLR4/髓样分化蛋白-2 复合物并激活受体;TLR4 被激活后,转录因子 NF- κ B、激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)和干扰素调节因子-3(interferon regulatory factor-3, IRF3)通过髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)途径被激活;3 种转录因子进入细胞核与 DNA 结合,启动干扰素(interferon, IFN)- α 、IFN- β 、炎症因子、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6 和 IL-8 的表达,引发一系列非特异性炎症反应,导致胰岛 β 细胞结构损伤、功能障碍甚至细胞凋亡,胰岛素分泌不足^[31]。为进一步强调肠道生态失调、LPS 和炎症的重要性,GRAHAM 等^[32]对敲除 CD14 的大鼠灌注 LPS,发现大鼠体重没有增加,说明 LPS 诱导的炎症能够促使体重增加;而 TLR4 缺乏的小鼠可避免高脂肪饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗的影响,说明 LPS 与 TLR4 的结合会激活先天免疫反应。

促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)家族作为从细胞表面向内核传递的重要信使(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶),被神经递质和细胞因子等激活,参与细胞增殖、分化和细胞间功能同步等生理过程。MAPK 信号通路包括 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、促分裂素原活化蛋白激酶 p38 和细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)。LPS 旁路激活 JNK 可抑制胰岛素受体底物(insulin receptorsubstrate, IRS)-1 和 IRS-2 的酪氨酸磷酸化,从而抑制正常胰岛素信号传递,最终导致 IR; p38 激活和 ERK 旁路则通过抑制 IRS-1 和 IRS-2 的表达导致 IR^[30]。

4 肠道微生物与糖尿病治疗

益生菌是指对宿主健康有益的活的微生物。益生元可被宿主菌群选择性利用并转化为有益健康的物质。一些研究已经发现益生菌、益生元和其他微生物修饰干预措施对食欲和体重的影响^[33]。通过引入更多有益细菌来补充衰竭类群,可改善肠道代谢功能(如产生抗微生物乳酸、免疫调节、产生 SCFAs 和调

节胆汁酸代谢等),在T2DM治疗中被证明是有效的^[34]。研究表明,施用鼠李糖乳酸杆菌、格氏乳杆菌、干酪乳杆菌、乳酸杆菌、嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌和乳酸双歧杆菌6~12周能发挥抗糖尿病疗效^[35]。

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是一种使肠道微生物从失调状态恢复正常的方法,可改善代谢综合征患者的胰岛素敏感性,增加肠道微生物多样性,并显著增加丁酸产生菌^[36]。FMT手术将捐赠者的健康粪便通过鼻胃管、结肠镜、胶囊或这些方法的组合置入受者的胃肠道系统,用于治疗胃肠道疾病、糖尿病、肥胖和自身免疫性疾病等。一项随机临床试验证明,FMT可以改善健康受试者的胰岛素敏感性,但有益效应短暂并高度依赖宿主的个体化反应^[37]。PIETER等^[38]将新发T1DM患者随机分为两组接受3种自体或异体FMT,发现将结肠来源的微生物组粪便移植到宿主小肠和大肠中,可以有效延缓T1DM患者 β 细胞功能的下降,阻止T1DM发展。此外,普氏假单胞菌作为粪便秘植菌,可通过调控紧密连接通路来恢复肠道屏障的结构和功能,是一种潜在的治疗炎症和糖尿病的方法^[39-40]。许多FMT研究已在新的适应证中进行,主要为粪便微生物组的因果关系提供证据,但缺乏足够的数据或分析深度,仍需要进行大规模试验。

通过个性化营养有针对性地促进活性SCFAs的产生,可能为通过肠道微生物群控制T2DM和潜在的其他生物失调相关疾病提供一种新的生态学方法。ZHAO等^[41]通过等能量饮食的随机临床研究,结合鸟枪法宏基因组学研究,筛选出一组产乙酸和丁酸盐的菌株,通过将膳食纤维转化成可发酵碳水化合物,增加其可利用性,促进T2DM患者摄入膳食纤维产生SCFAs,发现高纤维摄入可以增加餐后胰岛素分泌,支持了SCFAs驱动的肠道激素胰岛素分泌级联效应的概念。

5 结 论

越来越多的研究表明,肠道菌群组成与糖尿病密切相关。肠道菌群紊乱可导致生化因子、SCFAs、胆汁酸和内分泌调节肽(PYY、GLP-1和GLP-2)含量下降,LPS含量上升,进而诱发IR和糖尿病。本文主要总结了SCFAs、胆汁酸和炎症等相关研究,为糖尿病治疗提供理论依据。目前研究主要基于16S rRNA基因测序,但宏基因组学研究结果提示,比起肠道微生物群的组成,更需要关注微生物群的功

能。后续研究应将重点转向微生物转录组学、蛋白质组学和代谢组学,并研究肠道微生物群落的其他成员,如噬菌体和真菌。以人群为基础的大规模粪便收集可为探索促进核心功能微生物群稳定的因素提供数据基础,同时还能采集独特的物种和宏基因组谱。运用前瞻性队列研究探索生活方式(如饮食和药物信息)相关的微生物组以及个体间的差异,以便理解健康和疾病状态下肠道微生物群和宿主之间的相互作用。

参考文献

- [1] World Health Organization. Diabetes [EB/OL]. (2021-11-10) [2021-12-27]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [2] WANG L M, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317 (24): 2515-2523.
- [3] YE HUALASHET A S, YIKNA B B. Microbial ecosystem in diabetes mellitus: consideration of the gastrointestinal system [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 1841-1854.
- [4] TREMAROLI V, BÄCKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. Nature, 2012, 489 (7415): 242-249.
- [5] DAVID L A, MAURICE C F, CARMODY R N, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. Nature, 2014, 505 (7484): 559-563.
- [6] MEHTA R S, ABU-ALI G S, DREW D A, et al. Stability of the human faecal microbiome in a cohort of adult men [J]. Nat Microbiol, 2018, 3 (3): 347-355.
- [7] 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]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104 (16): 7143-7153.
- [8] PASCAL V, POZUELO M, BORRUEL N, et al. A microbial signature for Crohn's disease [J]. Gut, 2017, 66 (5): 813-822.
- [9] BAKHSHIMOGHADDAM F, ALIZADEH M. Modulation of the gut microbiota represents a new management for non-alcoholic fatty liver disease [J]. HepatoBiliary Surg Nutr, 2020, 9 (2): 223-226.
- [10] YADAV M, VERMA M, CHAUHAN N S. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition [J]. Arch Microbiol, 2018, 200 (2): 203-217.
- [11] BROWN C T, DAVIS-RICHARDSON A G, GIONGO A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes [J/OL]. PLoS One, 2017, 6 (10) [2021-12-27]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025792>.
- [12] HARBISON J E, ROTH SCHULZE A J, GILES L C, et al. Gut microbiome dysbiosis and increased intestinal permeability in children with islet autoimmunity and type 1 diabetes: a prospective cohort study [J]. Pediatr Diabetes, 2019, 20 (5): 574-583.
- [13] MA Q T, LI Y Q, WANG J K, et al. Investigation of gut microbi-

- ome changes in type 1 diabetic mellitus rats based on high-throughput sequencing [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124 [2021-12-27]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109873>.
- [14] SIKALIDIS A K, MAYKISH A. The gut microbiome and type 2 diabetes mellitus: discussing a complex relationship [J/OL]. *Biomedicines*, 2020, 8 (1) [2021-12-27]. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8010008>.
- [15] 肖瑶, 牛玥, 毛明慧, 等. 2型糖尿病与肠道核心菌群的相关性 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41 (3): 358-369.
- XIAO Y, NIU Y, MAO M H, et al. Correlation analysis between type 2 diabetes and core gut microbiota [J]. *J South Med Univ*, 2021, 41 (3): 358-369.
- [16] HU R X, YUAN Y T, LIU C L, et al. New insights into the links with anti-diabetes drugs and gut microbiota [J/OL]. *Endocr Connect*, 2020, 10 (1) [2021-12-27]. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0431>.
- [17] 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.
- [18] QIN J J, LI Y R, Cai Z M, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490: 55-60.
- [19] ZHU T T, GOODARZI M O. Metabolites linking the gut microbiome with risk for type 2 diabetes [J]. *Curr Nutr Rep*, 2020, 9 (2): 83-93.
- [20] BARTOSZEK A, MOO E V, BINIENDA A, et al. Free fatty acid receptors as new potential therapeutic target in inflammatory bowel diseases [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 152 [2021-12-27]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104604>.
- [21] XIA F, WEN L P, GE B C, et al. Gut microbiota as a target for prevention and treatment of type 2 diabetes: mechanisms and dietary natural products [J]. *World J Diabetes*, 2021, 12 (8): 1146-1163.
- [22] MARIALETIZIA R, CLAUDE K, CANI P D. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders [J]. *Obesity*, 2018, 26 (5): 792-800.
- [23] DUBOIS V, EECKHOUTE J, LEFEBVRE P, et al. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127 (4): 1202-1214.
- [24] AGUILAR E C, SILVA J F d, NAVIA-PELAEZ J M, et al. Sodium butyrate modulates adipocyte expansion, adipogenesis, and insulin receptor signaling by upregulation of PPAR- γ in obese ApoE knockout mice [J]. *Nutrition*, 2018, 47 (5): 75-82.
- [25] MASLOWSKI K, VIEIRA A, AYLWIN N, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 [J]. *Nature*, 2009, 461: 1282-1286.
- [26] YANG Q Y, OUYANG J, SUN F J, et al. Short-chain fatty acids: a soldier fighting against inflammation and protecting from tumorigenesis in people with diabetes [J/OL]. *Front Immunol*, 2020 [2021-12-27]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590685>.
- [27] YU Z Q, YANG J Y, XIANG D, et al. Circadian rhythms and bile acid homeostasis: a comprehensive review [J]. *Chronobiol Int*, 2020, 37 (5): 618-628.
- [28] BOZADJIEVA N, HEPPNER K M, SEELEY R J. Targeting FXR and FGF19 to treat metabolic diseases—lessons learned from bariatric surgery [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (9): 1720-1728.
- [29] IKEGAMI T, HONDA A. Reciprocal interactions between bile acids and gut microbiota in human liver diseases [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48 (1): 15-27.
- [30] HE W, REBELLO O, SAVINO R, et al. TLR4 triggered complex inflammation in human pancreatic islets [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865 (1): 86-97.
- [31] CANI P D, BIBILONI R, KNAUF C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (6): 1470-1481.
- [32] GRAHAM C, MULLEN A, WHELAN K. Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms [J]. *Nutr Rev*, 2015, 73 (6): 376-385.
- [33] WANG G Q, LIU J, XIA Y J, et al. Probiotics-based interventions for diabetes mellitus: a review [J/OL]. *Food Biosci*, 2021, 43 [2021-12-27]. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101172>.
- [34] ADESHIRLARIJANEY A, GEWIRTZ A T. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11 (3): 253-264.
- [35] TIDERENCCEL K A, HUTCHEON D A, ZIEGLER J. Probiotics for the treatment of type 2 diabetes: a review of randomized controlled trials [J/OL]. *Diabetes/Metab Res Rev*, 2020, 36 (1) [2021-12-27]. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3213>.
- [36] KOOTTE R S, LEVIN E, SALOJÄRVI J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition [J]. *Cell Metab*, 2017, 26 (4): 611-619.
- [37] WANG H, LU Y, YAN Y, et al. Promising treatment for type 2 diabetes: fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance and impaired islets [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9 (5) [2021-12-27]. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>.
- [38] DE GROOT P, NIKOLIC T, PELLEGRINI S, et al. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial [J]. *Gut*, 2020, 70 (1): 92-105.
- [39] GANESAN K, CHUANG S K, VANAMALA J, et al. Causal relationship between diet-induced gut microbiota changes and diabetes: a novel strategy to transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in preventing diabetes [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (12) [2021-12-27]. <https://doi.org/10.3390/ijms19123720>.
- [40] VRIEZE A, VAN NOOD E, HOLLEMAN F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (4): 913-916.
- [41] ZHAO L P, ZHANG F, DING X Y, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. *Science*, 2018, 359 (6380): 1151-1156.