

肠道菌群失调在2型糖尿病中的发病机制及治疗的研究进展

王怡媛¹, 徐 博²

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省人民医院全科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年8月23日; 录用日期: 2025年9月17日; 发布日期: 2025年9月28日

摘 要

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)作为一种全球高发的慢性代谢性疾病, 其核心病理特征表现为“进行性胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)”与“胰岛 β 细胞功能代偿性衰退”共同作用导致的持续性高血糖状态。近年研究发现, T2DM患者普遍存在显著的“肠道菌群结构失调(Dysbiosis)”, 其特征表现为微生物多样性降低、产短链脂肪酸菌丰度下降, 而条件致病比例异常升高。这种菌群紊乱不仅是疾病的伴随现象, 更通过“肠-胰轴”与“肠-脑轴”等多通路交互作用, 直接参与T2DM及其并发症的发生发展与胰岛素抵抗的形成。本文对肠道菌群及其代谢产物参与T2DM相关代谢、炎症反应和免疫紊乱之间的复杂作用关系进行综述, 分析肠道微生物及其代谢产物影响T2DM信号传导的机制。另外, 简要探讨了通过调节肠道菌群及其代谢产物干预T2DM的治疗策略, 同时阐述了肠道菌群对于2型糖尿病并发症的作用机制, 为基于肠道菌群调控治疗T2DM提供理论依据与参考, 使其针对菌群的干预策略呈现多元化发展; 进一步揭示尽管干预菌群治疗T2DM前景广阔, 但仍面临因果困境、个体异质性等挑战, 综上所述, 肠道菌群作为T2DM诊疗的新靶标, 其机制解析与干预策略研究正处于从群体干预向个体化治疗转化的关键阶段。深入理解肠道微生物组在T2DM网络中的生物学作用, 将为T2DM及其并发症的防治开辟革命性路径。

关键词

肠道菌群, 2型糖尿病

Research Progress on the Pathogenesis and Treatment of Intestinal Microbiota Dysbiosis in Type 2 Diabetes Mellitus

Yiyuan Wang¹, Bo Xu²

¹Graduate Office of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of General Practice of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

文章引用: 王怡媛, 徐博. 肠道菌群失调在2型糖尿病中的发病机制及治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 2024-2033. DOI: 10.12677/acm.2025.1592713

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), a globally prevalent chronic metabolic disease, is characterized by persistent hyperglycemia resulting from the combined effects of “progressive Insulin Resistance (IR)” and “compensatory decline in pancreatic β -cell function” as its core pathological features. Recent studies have revealed that T2DM patients commonly exhibit significant “gut microbiota dysbiosis,” which is marked by reduced microbial diversity, decreased abundance of short-chain fatty acid-producing bacteria, and an abnormal increase in the proportion of opportunistic pathogens. This microbiota imbalance is not merely an accompanying phenomenon of the disease but also directly contributes to the development and progression of T2DM and its complications, as well as the formation of insulin resistance, through interactions across multiple pathways such as the “gut-pancreas axis” and “gut-brain axis.” This article reviews the complex roles of gut microbiota and their metabolites in T2DM-related metabolism, inflammatory responses, and immune dysregulation, analyzing the mechanisms by which gut microbes and their metabolites influence T2DM signaling pathways. Additionally, it briefly explores therapeutic strategies for intervening in T2DM through the modulation of gut microbiota and their metabolites, while elaborating on the mechanisms by which gut microbiota contribute to T2DM complications. This provides a theoretical basis and reference for T2DM treatment based on gut microbiota regulation, facilitating the diversified development of microbiota-targeted intervention strategies. It further highlights that despite the promising prospects of microbiota-based interventions for T2DM, challenges such as causal ambiguity and individual heterogeneity persist. In conclusion, gut microbiota represent a novel target for T2DM diagnosis and treatment, and research into their mechanistic dissection and intervention strategies is currently in a critical phase of transitioning from population-level interventions to individualized therapies. A deeper understanding of the biological role of the gut microbiome in the T2DM network will open up revolutionary avenues for the prevention and treatment of T2DM and its complications.

Keywords

Gut Microbiota, Type 2 Diabetes Mellitus

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)作为全球最普遍的代谢性疾病之一, 尤其随着现代社会和经济的快速发展, 受不良生活方式和饮食习惯的影响, 其发病率持续攀升, 预计到 2045 年全球患者将达 7 亿[1]。传统上, 糖尿病(DM)是一种多种病因的代谢紊乱, 其特征是慢性高血糖, 由胰岛素分泌、胰岛素作用或两者兼而有之的缺陷引起。2 型糖尿病(T2DM)占糖尿病病例的 90%~95%, 包括胰岛素抵抗(IR)患者, 并且经常有相应胰岛素缺乏症[2]。

肠道菌群现在被认为是一个独立的器官, 通过影响宿主的不同功能来参与调节多种生理途径。肠道菌群通过调节肠道蠕动、肠道屏障稳态, 防止潜在有害细菌对组织、营养吸收和脂肪分布造成损害, 从而与宿主建立了互惠互利的联系[3]。有证据表明, 肠道菌群在 T2DM 的发展中起着至关重要的作用[4]。

研究表明, T2DM 患者表现出肠道菌群改变, 其特征是拟杆菌门/后壁菌门比率降低, 一些功能性细菌随着各种机会性病原体以及一些产生内毒素的革兰氏阴性菌的增加而增加通过特定的多糖利用位点机制改变宿主能量代谢[5] [6]。此外, 肠道源性细菌炎症分子(例如脂多糖(LPS)、肽聚糖和鞭毛蛋白)在肠道中的积累被认为会加速 T2DM 的炎症[7]。因此, 肠道微生物群作为“第二基因组”的作用日益受到重视。人体肠道内定居的数万亿微生物, 其基因数量达到人体自身基因的 100 倍, 通过复杂的“菌群-宿主对话”参与糖脂代谢、能量平衡及免疫调节。近年研究揭示, 肠道菌群失调(dysbiosis)与 T2DM 发生发展密切相关, 不仅影响疾病进程, 还与 2 型糖尿病并发症的产生紧密关联。本综述系统阐述肠道菌群在 T2DM 及其并发症中的作用机制、基于菌群的干预策略及其临床应用前景, 特别关注最新研究突破和转化潜力。

2. 肠道菌群失调特征与 2 型糖尿病的关系

2.1. 门水平与属水平的变化趋势

在门水平上, 大量研究表明, T2DM 患者的肠道菌群呈现“特征性失衡”, 与其肠道微生物群的组成变化有关, 在门和纲水平上最为明显。与非糖尿病患者相比, 厚壁菌门的相对丰度显著降低, 而拟杆菌门和变形菌门的比例略高。因此, 拟杆菌门与厚壁菌门的比例与糖耐量降低呈显著正相关[6]。2 型糖尿病患者的特征是中度肠道微生物失调, 普遍表现为产生丁酸盐的细菌丰度减少, 各种机会性病原体相对增加, 从而导致肠道氧化应激水平增加[7]。

在属水平上, T2DM 患者常表现为“条件致病菌富集和有益菌衰减”的双重特征。宏基因组分析显示, T2DM 患者肠道中促炎菌属(如 *Bilophila* 和 *Serratia*)显著增加[8], 而产短链脂肪酸(SCFAs)的有益菌属(如 *Faecalibacterium*、*Clostridia_UCG-014* 和 *Roseburia*)明显减少[9] [10]。这种菌群结构的改变不仅存在于晚期糖尿病患者, 在糖尿病前期个体中亦能观察到, 提示其可能参与疾病发生的“早期分子事件”。

2.2. 功能改变与代谢通路异常

菌群失调不仅体现在分类学组成变化, 更关键的是其“功能性代谢产物”及“代谢通路”的改变。通过 KEGG 通路分析发现, T2DM 患者的肠道菌群存在氨基酸代谢、糖脂代谢及能量代谢通路的显著紊乱。在超重早发 2 型糖尿病(EOD)患者中, “氮代谢”、“甘油酯代谢”及“ABC 转运体”通路异常激活, 这些通路通过干扰宿主胆固醇代谢和糖异生过程加剧高血糖[11]。特别值得关注的是, 菌群衍生代谢物的改变已成为 T2DM 的“新型预测因子”。大规模代谢组学研究($n = 1, 167$)发现 502 种与血糖控制受损相关的血浆代谢物, 其中约 1/3 (143 种)与肠道菌群变化显著相关, 菌群可解释血糖紊乱相关代谢物变异的 29.4%, 这一比例显著高于健康人群[12]。这些代谢物包括“三甲胺 N-氧化物(TMAO)、硫酸对甲酚(PCS)、硫酸吡啶酯(IS)”等有害物质, 以及具有保护作用的“短链脂肪酸(SCFAs)”等[13]。

3. 菌群-宿主互相作用机制

3.1. 代谢物介导的糖脂代谢调控

肠道菌群通过其代谢产物构建了与宿主对话的“化学生态网络”, 其中短链脂肪酸(SCFAs)是最重要的信号分子。它们由膳食纤维经菌群发酵产生, 主要包括乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐, 其中丁酸在 T2DM 发病机制中的作用最为突出, 通过激活肠内分泌细胞上的“G 蛋白偶联受体(GPR41/43)”, 刺激胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)分泌, 进而改善胰岛素敏感性和 β 细胞功能。临床数据显示, T2DM 患者粪便中产丁酸盐菌株 *Faecalibacterium prausnitzii* 的丰度显著降低, 而该菌株的定植可使高脂饮食小鼠的胰岛素抵抗改善达 40% [14]。另一方面, “有害代谢物”在 T2DM 发病中的作用也不容忽视。最新研究发现, 肥胖人群和肥胖小鼠的循环“D-乳酸”水平显著升高, 而 D-乳酸比常见的 L-乳酸更能有效促进肝脏糖原合成、

甘油三酯积累及血糖升高。机制研究表明, D-乳酸在肝细胞中可被代谢为丙酮酸、三羧酸循环中间产物和脂质前体, 成为驱动“肝糖异生”和“脂质生成”的关键底物。通过特异性聚合物(PL65)在肠道内捕获 D-乳酸的干预策略, 可显著改善肥胖小鼠的血糖控制和脂肪肝病变[15]。

3.2. 肠屏障与免疫炎症机制

肠道菌群失衡常伴随肠屏障功能障碍, 导致“肠漏(leaky gut)”状态。革兰阴性菌释放的“脂多糖(LPS)”通过破坏紧密连接蛋白(如 ZO-1)进入循环, 激活 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 通路, 促使脂肪组织分泌炎症因子 TNF- α 和 IL-6, 最终诱发慢性低度炎症和胰岛 β 细胞功能障碍。这种炎症状态是胰岛素抵抗的核心机制之一[16]。在糖尿病肾病(DKD)等微血管并发症中, “微生物毒素假说”得到实验支持。慢性肾病患者肠道中产尿毒毒素菌群(如 *Clostridium*)富集, 导致硫酸对甲酚(PCS)、硫酸吲哚酯(IS)等物质蓄积。这些毒素通过“氧化应激”和“线粒体损伤”加速肾纤维化进程。

3.3. 器官间通讯网络

肠道菌群与宿主器官形成复杂的“跨器官代谢轴”, 其中“肠-肝轴”和“肠-脑-胰岛轴”在糖代谢调控中尤为关键。在非酒精性脂肪肝病(NAFLD)中, 肠道屏障受损使 LPS 通过门静脉进入肝脏, 激活 Kupffer 细胞引发炎症。革兰阴性菌代谢产物“咪唑丙酸盐”通过激活 p38 MAPK 通路干扰胰岛素信号, 成为连接肠道与肝脏代谢的关键分子[17]。在“肠-心轴”方面, TMAO 作为菌群代谢胆碱的终产物, 能促进动脉粥样硬化斑块形成并增加血栓风险[18]。冠状动脉斑块中已检测到与肠道菌群相同的细菌 DNA, 证实了这一病理联系的直接性[19]。此外, 肠道细菌的“色氨酸代谢”也影响糖尿病, 其产物通过调节 GLP-1 分泌、 β 细胞健康和全身炎症参与糖代谢稳态维持[20]。

4. 基于菌群的干预策略研究进展

4.1. 益生菌与菌群移植的个体化应用

近年来, “益生菌干预”从广谱补充转向精准调控。*Akkermansia muciniphila* (AKK 菌)因其黏液降解和屏障修复功能被视为新一代功能益生菌。2025 年王卫庆团队的重要研究发现: 补充 AKK 菌株(AKK-WST01)的代谢获益与患者基线肠道 AKK 菌丰度密切相关。在基线水平低的 T2DM 患者中, 补充 12 周后内脏脂肪减少、糖化血红蛋白下降; 而基线水平高的患者则无显著改善。这一发现通过“粪便移植实验”得到验证, 奠定了“基于肠道菌基础水平的益生菌个体化补充”新范式[21]。“粪菌移植(FMT)”在 T2DM 治疗中也展现出“微生物重置”潜力。深圳湾实验室的临床数据显示, FMT3.0 技术将健康供体的菌群移植至 T2DM 患者肠道后, 胰岛素敏感性提高 40%, 且丁酸相关代谢通路(如丙酸酯代谢)显著恢复[12]。同款。然而, 个体间菌群组成的巨大差异(β 多样性 > 70%)要求治疗方案必须个性化, 目前需解决供体筛选、移植途径标准化及长期安全性等问题[22]。

4.2. 口服降糖药的菌群调节机制

常用降糖药物与肠道菌群存在“双向相互作用”: 药物改变菌群组成, 而菌群又影响药物疗效。二甲双胍在肠道浓度显著高于血液循环, 可升高短链脂肪酸(SCFAs)产生菌(如 *Akkermansia muciniphila*)并减少机会致病菌。这种菌群调节作用部分解释了其降糖外的多重获益。其他类型药物也显示出菌群调节效应: α -糖苷酶抑制剂通过抑制肠道 α -糖苷酶, 增加乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌; 其也能通过调控肠道菌群的构成来降低血糖水平[23]。SGLT2 抑制剂可能增加阿克曼氏菌丰度; 而 DPP-4 抑制剂在二甲双胍治疗基础上对菌群的改善作用可能被掩盖[24]。但最近的研究发现, 6,8-胍木犀草素醌-铬配位(GLQ.Cr)

通过调节 PPAR 信号通路和调节肠道微生物组成来改善 T2DM 小鼠的糖代谢异常[25]。有趣的是, 不同药物联用可能产生协同或拮抗效应, 如 SGLT2 抑制剂增加对代谢不利的 *Desulfovibrionaceae* 菌属, 而二甲双胍可抵消这一作用[26]。

4.3. 饮食、运动干预与新型治疗技术

膳食干预作为基础疗法, 对菌群调节具有深远影响。高纤维饮食可使 T2DM 患者 HbA1c 水平降低 0.5%~1.2%, 其效果与特定菌株(如 *Bifidobacterium lactis* HN019)的增殖呈正相关[27]。基于菌群-代谢组轴的研究发现, 65.9%的糖尿病相关代谢物可通过短期饮食或运动干预逆转, 但马尿酸盐等代谢物需长期干预才能改善, 提示需结合不同干预策略优化代谢健康。规律运动即使不伴体重显著下降, 也能独立改善菌群结构。运动可增加肠道菌群多样性, 促进产丁酸盐菌增殖, 并增强肠屏障功能。这种作用可能通过减少内脏脂肪炎症、改善胆汁酸代谢和降低循环 LPS 水平实现[12]。在“新型治疗技术”方面, 微生物来源的 D-乳酸捕获策略开辟了代谢干预新路径。通过生物相容性聚合物 PL65 在肠道内捕获 D-乳酸, 可显著改善肥胖小鼠的血糖控制、肝脏炎症和纤维化, 为肥胖相关代谢异常提供了创新治疗思路[28]。同时, “人工智能辅助”的多组学整合加速了个性化菌群干预方案开发。基于机器学习算法可预测菌群-代谢表型关联, 从而优化益生菌株配伍和剂量。

5. 肠道菌群与糖尿病并发症

5.1. 大血管并发症的菌群机制

“冠状动脉疾病(CAD)”是 T2DM 患者主要死亡原因, 肠道菌群通过多种途径参与其发病。研究发现, 糖尿病合并 CAD 患者肠道中促炎菌属(如大肠杆菌-志贺氏菌、肠球菌)增加, 而具有抗炎作用的 *Roseburia* 和 *Faecalibacterium* 菌属显著减少。菌群代谢产物 TMAO 已成为公认的“心血管风险因子”, 其通过促进泡沫细胞形成、增强血小板聚集等机制加速动脉粥样硬化。临床试验显示, 含双歧杆菌和乳酸杆菌的益生菌制剂可改善糖尿病患者的内皮功能: 干预 6 周后血流介导的血管扩张功能(FMD)提高, 12 周后 HDL-C 升高而氧化应激标志物降低。此外, 菌群对“胆汁酸代谢”的调控也影响胆固醇稳态, 为血脂管理提供了新靶点[29]。

5.2. 微血管并发症的微生物组特征

“糖尿病肾病(DKD)”患者存在显著的菌群失调, 有一动物实验证明[30], 患有严重蛋白尿小鼠(SP)相较于患有轻度蛋白尿的小鼠(MP)。两组微生物群组成不同。厚壁菌门在 SP 组的丰度降低, 同时异囊菌/厌氧包菌属显著富集。这导致体重增加和葡萄糖水平升高, 加速了 DKD 的进化。它与血液中 TMAO 的增加有关, 从而导致血管斑块的形成和肠粘膜的损伤。鉴于肾脏的血管结构, 肾功能和结构非常容易受到 TMAO 作用的影响。相关动物实验证实, 缺乏肠道菌群的模型小鼠血浆中检测不到 TMAO, 凸显微生物代谢对肾脏病理的直接影响[31]。肠黏膜破坏会促进 TMAO 转运到血流中, 从而引起氧化应激, 从而对肾脏造成更大的损害。LPS 的产生会增加所有这些有害影响[32] [33]。

“糖尿病视网膜病变(DR)”与肠道菌群的关联研究相对较少, 但新证据提示“肠-眼轴”的存在。DR 患者肠道中产 LPS 菌属增加, 而循环内毒素激活视网膜小胶质细胞, 促进血管内皮生长因子(VEGF)表达, 加剧视网膜血管渗漏。此外, 高血糖通过改变肠道菌群间接影响视网膜代谢微环境, 为 DR 防治提供了新思路[34] [35]。

5.3. 神经病变的菌群特征

近期有研究通过对糖尿病周围神经病变(DPN)患者和健康对照者的粪便样本进行高通量测序分析发

现, DPN 组产拟杆菌和粪杆菌属的丰度显著降低, 而沙门菌等丰度显著升高, 证明 DPN 与肠道菌群具有相关性[36]。另有研究将健康人的粪菌移植给 DPN 患者后, 其神经传导速度和周围神经病变症状及体征显著改善, 产短链脂肪酸菌增加, 产内毒素菌减少, 且炎症因子白细胞介素(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)释放减少, 提示肠道菌群可改善 DPN [37]。

Du 等[38]将 T2DM 患者, T2DM 合并糖尿病自主神经病变(GAN)患者与健康人的粪便进行测序发现, GAN 患者肠道菌群结构与功能失调, 其中志贺大肠杆菌、大肠埃希菌属在 T2DM 合并 GAN 患者中丰度较高, 而乳杆菌科、拟杆菌丰度降低。研究发现, 乳杆菌和双歧杆菌在促进迁移运动复合体远端传播和小肠转运发挥关键作用, 而大肠杆菌则表现出抑制作用[39]。Hooper 等[40]将拟杆菌重构无菌小鼠, 诱导 γ -氨基丁酸、囊泡相关蛋白-33 和肠内 γ -肌动蛋白基因表达增加, 肠神经传导和肠道动力改善。胃肠道微生物菌群的变化, 会改变胃肠壁内的神经传递, 甚至通过传入中枢神经系统的信号改变胃肠运动[41]。这些研究表明肠道菌群可影响糖尿病 GAN 进程。

6. 未来挑战与瓶颈

6.1. 技术瓶颈：从宏观到微观的解析困境

目前微生物组研究的技术挑战主要体现在“分辨率的限制”和“因果关系的推断”上。虽然宏基因组学技术已经能鉴定与 2 型糖尿病相关的微生物物种, 但大多数研究仍停留在“物种水平”。糖尿病相关的功能差异往往体现在“菌株水平”, 例如 *Prevotella copri* 的不同菌株在支链氨基酸合成能力上存在显著差异, 这与胰岛素抵抗密切相关。目前能够进行大规模菌株水平分析的技术平台仍然昂贵且数据分析复杂。理解肠道菌群如何影响糖尿病需要整合“宏基因组学、代谢组学、转录组学和蛋白质组学”数据。研究已经尝试整合宏基因组测序和血浆代谢组学技术, 发现特定肠道菌种如 *Sellimonas intestinalis* 与白蛋白尿显著相关, 并揭示其通过调节“咪唑丙酸盐和葫芦巴碱”代谢通路影响肾脏病变的潜在机制。然而, 不同组学数据集成的计算方法和模型仍不成熟, 如何从海量数据中提取有生物学意义的信息是一大挑战。每个人的肠道微生物组都是独特的, 受到饮食、基因、药物暴露(特别是抗生素)和生活方式等多种因素影响。研究表明, 肠道微生物组的结构存在巨大的异质性, 这可能会混淆宿主反应和代谢结果。这种高度的变异性使得寻找普适性的微生物标志物变得困难。此外, 肠道菌群组成会随时间快速变化, 因为研究表明饮食模式的变化可以迅速引起肠道微生物群的广泛和个别不同的变化, 这为建立稳定的疾病诊断模型和治疗干预带来了挑战。而且当前大多数机制研究依赖于小鼠模型, 但小鼠和人类的肠道微生物组、免疫系统和代谢途径存在显著差异。动物模型中的发现往往不能在人类中得到重复。传统的 2D 体外模型无法模拟肠道复杂的微环境。虽然类器官和芯片技术(例如能够提供机械刺激、支持微生物共培养、维持体内样氧梯度的芯片实验室技术)正在发展, 但这些系统仍然难以完全复制人体肠道的复杂性, 特别是包含完整免疫组件和神经系统输入的模式。

6.2. 安全性考量：从概念到临床的隐忧

肠道菌群干预的安全性涉及多个层面, 从直接的感染风险到长期的生态影响。“粪菌移植(FMT)”是最直接的菌群干预方式, 但其携带病原体的风险不容忽视。尽管有严格的供体筛查程序, 但未知病原体的风险始终存在。研究表明, FMT 后某些受体可能出现“新的菌群失衡”, 例如某些有益菌的减少或机会性病原体的过度生长。干预措施可能改变菌群的代谢输出, 产生有害物质。例如, 某些菌群代谢产物可能与宿主疾病相关。有研究发现含糖饮料摄入可能通过影响肠道微生物组, 导致与血糖升高、体重增加及血脂异常等代谢异常相关的代谢产物变化。并非所有外源性益生菌都能在已有复杂微生物群落的肠道中成功定殖。肠道会对新来的微生物产生定殖抗性。研究表明, 益生菌在摄入后可能会遇到明显的黏

膜定殖抗性, 其定殖表现出明显的个体差异和菌株特异性。在某些情况下, 益生菌干预甚至可能延迟宿主自身微生物群的自然恢复。几乎所有肠道菌群干预的长期安全性数据都缺乏。

6.3. 法规与标准化困境: 监管框架的滞后性

肠道菌群相关的治疗产品, 尤其是活体生物治疗剂(LBP), 其复杂的特性给现有的药品监管框架带来了巨大挑战。监管机构面临的一个基本问题是如何定义这些基于微生物的产品。它们是否是药品? 如果是, 是单一药品还是复合药品? 例如, FMT 含有成千上万个不同的细菌菌株、病毒、真菌和其他微生物成分, 其活性成分不明确, 难以符合传统药物关于明确成分、剂量和效价的标准。这使得其审批路径复杂化。虽然国家卫生健康委已发布《菌群移植标准化方法学的建立与临床应用中国共识》等文件尝试规范, 并不断完善特医食品的标准, 但更广泛的微生物组治疗产品的监管框架仍需完善。如何确保成分复杂的微生物制剂(如 FMT 或多菌种联合疗法)的批间一致性和稳定性是一大难题。传统药物的生产质量控制标准(如纯度、效价、稳定性)很难直接应用于活菌制剂。对于 FMT, 如何标准化“粪便”这种来源本身就有极大变异的“原料”是一个几乎无解的问题。即便对于定义相对明确的益生菌或多菌种配方, 其生产过程中的微小变化也可能导致最终产品菌群组成和功能的巨大差异。目前缺乏评价肠道菌群干预疗效的“公认标准终点”和“物标志物”传统的血糖指标(如 HbA1c)固然重要, 但菌群干预可能先作用于肠道局部或免疫系统, 产生更细微的代谢改善, 这些变化需要更敏感、更特异的标志物来捕捉。例如, 研究试图寻找与肠道菌群相关的特定代谢产物(如咪唑丙酸盐、短链脂肪酸等)作为潜在标志物, 但尚未达成共识。

6.4. 成本效益与可及性: 从实验室到市场的经济账

肠道菌群研究成果转化为广泛可及的疗法, 在经济层面面临严峻挑战。微生物组药物的开发涉及大规模人群队列研究(如对数千甚至上万份宏基因组样本的分析、复杂的多组学分析和精密制造工艺)。活菌药物的生产、纯化、保存和运输条件远比化学药物苛刻, 需要确保活菌的存活率和稳定性, 这些都提高了成本。理想的微生物疗法可能是高度个体化的, 需要根据患者的基线菌群特征、基因组背景和饮食生活方式“量身定制”。这种个性化治疗模式难以规模化生产, 导致单价极高。另一方面, 追求通用型产品虽然可以规模化生产降低成本, 但可能牺牲了对部分患者的疗效, 这又回到了传统药物研发的“一刀切”老路。

6.5. 标准化与临床应用难题: 从数据到实践的鸿沟

从标本采集(粪便、黏膜活检)、DNA 提取、测序建库到生物信息学分析(序列比对、物种注释、功能预测), 每一步缺乏标准化都会引入巨大的变异, 使得不同研究的结果难以比较甚至相互矛盾。虽然已有一些国际倡议(如 IMGIM、IHMS)试图制定标准操作程序, 但广泛采纳和实施仍需时间。对于一线医生而言, 如何将“肠道菌群”这个抽象概念转化为具体的临床行动是一大难题。目前缺乏: 清晰的临床路径, 比如什么情况下应该对糖尿病患者进行肠道菌群检测? 明确的解读标准, 比如检测报告出来后, 如何解读? 什么是“健康”或“理想”的糖尿病相关菌群状态? 有效的干预手段, 比如即使发现了异常, 除了泛泛而谈的“多吃膳食纤维”外, 有哪些特异性、有针对性的干预措施(特定益生菌、益生元、FMT 或其他药物)可以使用? 其证据等级如何? 最后疗效监测指标, 比如如何监测干预后的菌群变化和临床反应?

7. 总结

肠道菌群在 2 型糖尿病的病理生理中扮演核心角色, 其影响跨越从胰岛素抵抗到慢性并发症的疾病全进程。菌群失调通过代谢物信号、屏障破坏及器官间通讯网络参与糖脂代谢紊乱。基于此开发的靶向

干预策略——包括个体化益生菌应用、菌群移植、药物-菌群协同调节及代谢物捕获技术——为糖尿病管理开辟了新维度。未来研究需致力于解决个体异质性、建立因果联系及推动精准医疗转化, 最终实现基于“第二基因组”的糖尿病防控新范式。随着机制研究的深入和临床转化路径的拓展, 肠道菌群调控有望成为糖尿病综合管理中不可或缺的组成部分, 为全球数亿患者带来更个体化、高效且安全的治疗选择。

参考文献

- [1] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] World Health Organization (1999) Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. <http://www.who.int/iris/handle/10665/66040>
- [3] Woldeamlak, B., Yirdaw, K. and Biadgo, B. (2019) Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications: Novel Insights and Potential Intervention Strategies. *The Korean Journal of Gastroenterology*, **74**, Article No. 314. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.6.314>
- [4] Cani, P.D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A.M., Delzenne, N.M., *et al.* (2008) Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*, **57**, 1470-1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
- [5] Wu, X., Ma, C., Han, L., Nawaz, M., Gao, F., Zhang, X., *et al.* (2010) Molecular Characterisation of the Faecal Microbiota in Patients with Type II Diabetes. *Current Microbiology*, **61**, 69-78. <https://doi.org/10.1007/s00284-010-9582-9>
- [6] Larsen, N., Vogensen, F.K., van den Berg, F.W.J., Nielsen, D.S., Andreasen, A.S., Pedersen, B.K., *et al.* (2010) Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLOS ONE*, **5**, e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- [7] Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., *et al.* (2012) A Metagenome-Wide Association Study of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. *Nature*, **490**, 55-60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- [8] Anhê, F.F., Jensen, B.A.H., Varin, T.V., *et al.* (2020) Type 2 Diabetes Influences Bacterial Tissue Compartmentalisation in Human Obesity. *Nature Metabolism*, **2**, 233-242.
- [9] Chen, X. and Devaraj, S. (2018) Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **18**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1104-3>
- [10] Sedighi, M., Razavi, S., Navab-Moghadam, F., Khamseh, M.E., Alaei-Shahmiri, F., Mehrtash, A., *et al.* (2017) Comparison of Gut Microbiota in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Healthy Individuals. *Microbial Pathogenesis*, **111**, 362-369. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.038>
- [11] Huang, K., Ma, L., Shi, S., *et al.* (2025) Research on the Characteristics of Gut Microbiota in Overweight Patients with Early-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*.
- [12] Wu, H., Lv, B., Zhi, L., Shao, Y., Liu, X., Mitteregger, M., *et al.* (2025) Microbiome-Metabolome Dynamics Associated with Impaired Glucose Control and Responses to Lifestyle Changes. *Nature Medicine*, **31**, 2222-2231. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03642-6>
- [13] Wang, D., Liu, J., Zhou, L., Zhang, Q., Li, M. and Xiao, X. (2022) Effects of Oral Glucose-Lowering Agents on Gut Microbiota and Microbial Metabolites. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 905171. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.905171>
- [14] 邓小玲, 石立力. 肠道菌群与益生菌和 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(6): 641-647.
- [15] Fang, H., Anhê, F.F., Zada, D.K., Barra, N.G., e-Lacerda, R.R., McAlpin, B.T., *et al.* (2025) Gut Substrate Trap of D-Lactate from Microbiota Improves Blood Glucose and Fatty Liver Disease in Obese Mice. *Cell Metabolism*, **37**, 1806-1819.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.07.001>
- [16] Shi, H., Kokoeva, M.V., Inouye, K., Tzamelis, I., Yin, H. and Flier, J.S. (2006) TLR4 Links Innate Immunity and Fatty Acid-Induced Insulin Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, **116**, 3015-3025. <https://doi.org/10.1172/jci28898>
- [17] Vakhrushev, Y.M., Suchkova, E.V. and Lukashevich, A.P. (2020) Clinical and Prognostic Value of Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Terapevticheskii Arkhiv*, **92**, 31-35. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200444>

- [18] Roberts, A.B., Gu, X., Buffa, J.A., Hurd, A.G., Wang, Z., Zhu, W., *et al.* (2018) Development of a Gut Microbe-Targeted Nonlethal Therapeutic to Inhibit Thrombosis Potential. *Nature Medicine*, **24**, 1407-1417. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0128-1>
- [19] Xu, N., Wan, J., Wang, C., Liu, J., Qian, C. and Tan, H. (2022) Increased Serum Trimethylamine N-Oxide Level in Type 2 Diabetic Patients with Mild Cognitive Impairment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **15**, 2197-2205. <https://doi.org/10.2147/dmso.s370206>
- [20] Belizário, J.E., Faintuch, J. and Garay-Malpartida, M. (2018) Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 2037838. <https://doi.org/10.1155/2018/2037838>
- [21] Zhang, Y., Liu, R., Chen, Y., Cao, Z., Liu, C., Bao, R., *et al.* (2025) Akkermansia Muciniphila Supplementation in Patients with Overweight/Obese Type 2 Diabetes: Efficacy Depends on Its Baseline Levels in the Gut. *Cell Metabolism*, **37**, 592-605.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.12.010>
- [22] Zhou, X., Chen, R., Cai, Y. and Chen, Q. (2024) Fecal Microbiota Transplantation: A Prospective Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **17**, 647-659. <https://doi.org/10.2147/dmso.s447784>
- [23] Zhang, M., Feng, R., Yang, M., Qian, C., Wang, Z., Liu, W., *et al.* (2019) Effects of Metformin, Acarbose, and Sitagliptin Monotherapy on Gut Microbiota in Zucker Diabetic Fatty Rats. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **7**, e000717. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000717>
- [24] Olivares, M., Neyrinck, A.M., Pötgens, S.A., Beaumont, M., Salazar, N., Cani, P.D., *et al.* (2018) The DPP-4 Inhibitor Vildagliptin Impacts the Gut Microbiota and Prevents Disruption of Intestinal Homeostasis Induced by a Western Diet in Mice. *Diabetologia*, **61**, 1838-1848. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4647-6>
- [25] Ge, X., He, X., Liu, J., Zeng, F., Chen, L., Xu, W., *et al.* (2023) Amelioration of Type 2 Diabetes by the Novel 6,8-Guanidyl Luteolin Quinone-Chromium Coordination via Biochemical Mechanisms and Gut Microbiota Interaction. *Journal of Advanced Research*, **46**, 173-188. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.06.003>
- [26] Bryrup, T., Thomsen, C.W., Kern, T., Allin, K.H., Brandslund, I., Jørgensen, N.R., *et al.* (2019) Metformin-Induced Changes of the Gut Microbiota in Healthy Young Men: Results of a Non-Blinded, One-Armed Intervention Study. *Diabetologia*, **62**, 1024-1035. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4848-7>
- [27] Shakya, R., Sivakumar, P.M. and Prabhakar, P.K. (2025) Gut Microbiota and Diabetes: Pioneering New Treatment Frontiers. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **25**, 767-776. <https://doi.org/10.2174/0118715303342579241119155225>
- [28] He, Q.L., Wang, H.C., Ma, Y.K., Dai, Z., Yang, J., *et al.* (2023) Changes in the Microbiota and Their Roles in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Microbiology*, **80**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03219-x>
- [29] Duan, M., Wen, J., Chen, A. and Chen, S. (2025) Gut Microbiota and Their Metabolites as Modulators of Vascular Complications in Diabetes. *Health and Metabolism*, **2**, Article No. 2. <https://doi.org/10.53941/hm.2025.100002>
- [30] Li, Y., Su, X., Gao, Y., Lv, C., Gao, Z., Liu, Y., *et al.* (2020) The Potential Role of the Gut Microbiota in Modulating Renal Function in Experimental Diabetic Nephropathy Murine Models Established in Same Environment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1866**, Article ID: 165764. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165764>
- [31] Al-Obaide, M., Singh, R., Datta, P., Rewers-Felkins, K., Salguero, M., Al-Obaidi, I., *et al.* (2017) Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-Oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD. *Journal of Clinical Medicine*, **6**, Article No. 86. <https://doi.org/10.3390/jcm6090086>
- [32] Wang, S., Xia, G.-H., He, Y., Liao, S.-X., Yin, J., Sheng, H.-F. and Zhou, H.-W. (2016) Distribution Characteristics of Trimethylamine N-Oxide and Its Association with Gut Microbiota. *Journal of Southern Medical University*, **36**, 455-460.
- [33] Chen, Y., Chen, D., Chen, L., Liu, J., Vaziri, N.D., Guo, Y., *et al.* (2019) Microbiome-Metabolome Reveals the Contribution of Gut-Kidney Axis on Kidney Disease. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1756-4>
- [34] Oganov, A.C., Seddon, I., Zein, M., Yazdanpanah, G., Fonoudi, H. and Jabbehdari, S. (2023) Composition of the Gut Microbiome, Role of Diet, Lifestyle, and Antioxidant Therapies in Diabetes Mellitus and Diabetic Retinopathy. *European Journal of Ophthalmology*, **34**, 367-383. <https://doi.org/10.1177/11206721231174490>
- [35] Tanase, D.M., Gosav, E.M., Neculae, E., Costea, C.F., Ciocoiu, M., Hurjui, L.L., *et al.* (2020) Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM). *Nutrients*, **12**, Article No. 3719. <https://doi.org/10.3390/nu12123719>
- [36] Wang, Y., Ye, X., Ding, D. and Lu, Y. (2020) Characteristics of the Intestinal Flora in Patients with Peripheral Neuropathy Associated with Type 2 Diabetes. *Journal of International Medical Research*, **48**.

- <https://doi.org/10.1177/0300060520936806>
- [37] Yang, J., Yang, X., Wu, G., Huang, F., Shi, X., Wei, W., Zhang, Y., Zhang, H., Cheng, L., Yu, L., Shang, J., Lv, Y., Wang, X., Zhai, R., Li, P., Cui, B., Fang, Y., Deng, X., Tang, S., Wang, L., Yuan, Q., Zhao, L., Zhang, F., Zhang, C. and Yuan, H. (2023) Gut Microbiota Modulate Distal Symmetric Polyneuropathy in Patients with Diabetes. *Cell Metabolism*, **35**, 1548-1562.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.06.010>
- [38] Du, Y., Neng, Q., Li, Y., Kang, Y., Guo, L., Huang, X., *et al.* (2022) Gastrointestinal Autonomic Neuropathy Exacerbates Gut Microbiota Dysbiosis in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 804733. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.804733>
- [39] Barbara, G., Stanghellini, V., Brandi, G., Cremon, C., Nardo, G.D., De Giorgio, R., *et al.* (2005) Interactions between Commensal Bacteria and Gut Sensorimotor Function in Health and Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, **100**, 2560-2568. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x>
- [40] Hooper, L.V., Wong, M.H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P.G. and Gordon, J.I. (2001) Molecular Analysis of Commensal Host-Microbial Relationships in the Intestine. *Science*, **291**, 881-884. <https://doi.org/10.1126/science.291.5505.881>
- [41] Yarandi, S.S. and Srinivasan, S. (2014) Diabetic Gastrointestinal Motility Disorders and the Role of Enteric Nervous System: Current Status and Future Directions. *Neurogastroenterology & Motility*, **26**, 611-624. <https://doi.org/10.1111/nmo.12330>