

· 综述 ·

老年糖尿病肾病患者肠道菌群失调的研究进展

杜 菲, 李 英

(河北医科大学第三医院 肾内科, 河北 石家庄 050051)

摘 要: 近年来,随着生活习惯的改变及人口老龄化进程的加快,我国老年糖尿病患者数量逐渐增多。在老年糖尿病患者中,糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的发病率极高,已经成为严重影响老年患者生活质量的主要问题之一。然而,DN的发病机制尚不清楚,有研究发现慢性炎症反应在 DN 的发生、发展中发挥着重要作用,而肠道菌群失调与 DN 慢性炎症的发生发展有着密不可分的关系。因此,明确 DN 的发病机制、寻找有效的防治措施备受关注,本文就老年 DN 患者肠道菌群失调的研究进展做一综述。

关键词: 糖尿病肾病;胃肠道微生物组;炎症

中图分类号: R587.24 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2022)02-0178-04

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2022.02.017

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的主要并发症,是世界范围内致死率最高的疾病之一^[1]。随着社会的发展及生活方式的改变,每年约有 30% 的糖尿病患者发展为 DN,给国家、社会和家庭带来沉重的经济负担。因此,DN 已经成为全球严重的公共卫生问题。肠道菌群失调参与 DN 的发生发展,探讨老年 DN 患者肠道菌群失调有重要意义。

1 肠道菌群概述

肠道菌群,顾名思义就是定植在人体肠道内并长期与人体相互依存的细菌群^[2]。据统计,肠道细菌有 1 000 多种,数量达 100 万亿之多,正常肠道菌群包括的主要细菌门有厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门及放线菌门^[3]。肠道菌群在人体中发挥着至关重要的作用,如参与代谢、调节免疫、给予保护、提供营养等^[4];由于老年患者肠道功能下降,肠道内微生物的种类和数量均发生变化^[5],有益菌减少,有害菌增加,导致肠道菌群失调,引起一系列的健康问题。现有研究表明,肠道菌群失调会引起与食物相关的慢性炎症性疾病,如糖尿病、肾脏病、高血压病、心血管疾病等^[6],这为进一步探索肠道菌群在 DN 的防治中提供了方向。

2 肠道菌群失调与慢性炎症反应的关系

2.1 短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)减少 由于饮食习惯的改变,高糖、高盐、高脂肪食物摄入增加,蔬菜、水果、粗粮等食物摄入减少,导致体重增加、胰岛素抵抗,进而引发糖尿病、高血压等疾病^[7]。由于糖尿病患者限制饮食,富含糖及钾的食物摄入减少,加重了肠道菌群失调^[8]。肠道微生物水解发酵不能被消化吸收的碳水化合物,产生包括乙酸、丙酸和丁酸在内的 SCFA,其中丁酸对维持人类健康有着关键作用^[9],它为肠黏膜上皮细胞提供营养和能量,维持肠道屏障功能,并增强结肠运动功能,促进肠黏膜及其功能恢复,减轻炎症反应^[6, 10]。正常情况下,SCFA 能激活肠上皮细胞上的 G 蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)41 及 GPCR43。GPCR41 刺激肽 YY (peptide YY, PYY)的释放,增加肠道转运率和饱腹感,并降低肾小球囊内压、减少蛋白尿,延缓 DN 的进展。GPCR43 的激活可以缓解炎症并刺激 L 细胞释放胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)。GLP-1 通过抑制食欲和食物摄入,增加胰岛素的分泌,减少胰高血糖素的分泌,从而降低肝脏的葡萄糖输出,增强外周对葡萄糖的摄取。GLP-1 受体促肠促胰岛素激动剂可改善胰岛功能,降低血压、改善血脂异常及控制炎症^[11-12]。SCFA 还可能通过上调肌肉和肝脏组织中 5'-磷酸腺苷 (adenosine 5'-monophosphate, 5'-AMP)激活的蛋白激酶信号通路,减少脂肪细胞的分解,并通过葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)提高胰岛素敏感性^[13]。因肠道菌群失调使 SCFA 减少,加快肾脏疾病进展。

2.2 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)增多 LPS 是革兰阴性菌细胞壁外膜中的重要组成成分,亦称为内毒素;可激活慢性炎症反应及免疫系统^[14]。越来越多的研究证实,内毒素在胰岛素抵抗及慢性炎症中发挥着重要作用,与 DN 的发生密切相关^[15]。

越来越多的研究证实,内毒素在胰岛素抵抗及慢性炎症中发挥着重要作用,与 DN 的发生密切相关^[15]。

研究表明, Toll样受体(toll like receptor, TLR)结合LPS, 激活触发信号级联反应, 从而启动免疫系统及细胞因子的产生^[16-17]。LPS在宿主体内通过TLR2/4介导炎症反应, 通过激活转录因子核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号转导通路, 刺激肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1及IL-6等促炎细胞因子的分泌^[18]。另外, TLR2通过识别细菌细胞壁、脂蛋白和脂肽成分介导炎症反应^[19], 促进DN的进展。

2.3 肠源性毒素增多 正常情况下, 人体有完整的肠道上皮细胞屏障, 而肠道营养不良会影响肠道上皮细胞紧密连接并减少结肠上皮细胞的能量供应, 从而增加DN患者结肠上皮细胞的通透性, 引起细菌和内毒素移位, 而DN患者由于肾脏功能下降, 循环中代谢废物增加, 无法排出体外, 而蓄积于人体中, 破坏肠道上皮细胞^[20], 大量的肠源性毒素通过破损的肠道上皮细胞进入体内, 激活免疫系统, 引发慢性炎症反应^[21]。

肠源性毒素大致分为以下三类: ①硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)。营养不良时, 机体中分解色氨酸的细菌种类增加, 将色氨酸转换为吲哚, 通过肝脏代谢形成IS^[22], 它是一种蛋白结合的尿毒症毒素, 很难通过血液净化去除^[23]。IS诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)激活NF- κ B及p53促使炎症因子的表达^[24], 通过增强LPS介导的巨噬细胞的炎症反应和氧化应激反应破坏肾小管上皮细胞, 抑制血管内皮细胞的增殖, 增加肾间质纤维化^[25]。另外, IS通过增加肾素、血管紧张素受体的表达, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), RAAS通过增加转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达, 加重肾组织纤维化^[26]。②硫酸对甲酚(paracresol sulfate, PCS)。由于肠道菌群失调, 结肠中有害菌增多, 其发酵产生芳香族氨基酸酪氨酸(tyrosine, Tyr)和苯丙氨酸(phenylalanine, Phe), 在肝脏中转化形成PCS^[27]。PCS通过不同机制使肾小管间质组织缺氧, 内质网应激, 造成近端肾小管损伤^[28]。此外, PCS通过增强还原型辅酶II(triphosphopyridine nucleotide, NADPH)氧化酶活性和增加ROS的产生, 而增加炎症因子的产生, 加重肾组织纤维化^[29], 从而进一步加重肾脏疾病的进展。③氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)。TMAO是从富含三甲胺的营养物质(肉碱、磷脂酰胆碱及胆碱)中产生的代谢产物^[30]。肠道菌群失调时, 其代谢减少, 通过上调血管细胞黏附分

子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达, 促进单核细胞的黏附、活化蛋白激酶C(protein kinase c, PKC)和NF- κ B, 促进炎症反应^[31]。TMAO不仅是重要的生物标志物, 同时也是胰岛素抵抗、胃肠道癌症及动脉粥样硬化的独立危险因素^[32]。动物实验研究表明, 投喂胆碱(TMAO的前体)或TMAO后, 小鼠出现肾小管间质纤维化和功能障碍^[33]。其机制为, TMAO增多可引起Smad3磷酸化及TGF- β /Smad3信号通路转导, 促进肾间质纤维化, 通过靶向抑制细菌胆碱三甲胺裂解酶活性, 显著降低循环TMAO水平、保护肾功能及改善不良重塑, 并降低多种炎症和纤维化基因的表达^[34-35]。

3 改善肠道菌群失调防治老年DN

改善肠道菌群被认为是防治DN的新靶点, 以微生物为目标的干预措施, 如益生菌和粪便微生物群移植等, 已被证明对宿主健康有益, 下面介绍几种改善肠道菌群的方法。

3.1 益生菌/益生元 通过调整肠道菌群的组成, 降低肠道内毒素浓度, 减轻胰岛素抵抗, 减缓肾脏疾病的进展^[36]。益生元可增加肠道中有益细菌的活性, 恢复肠道菌群的平衡, 改善肠道黏膜屏障的完整性, 有利于DN的防治。抗性淀粉(resistant starch, RS)是特定的膳食补充剂, 被称为肠道菌群的调节剂, 通过调节肠道菌群的比例, 减少尿毒症毒素的产生, 改善肠道屏障的完整性并减少全身的微炎症状态。动物研究表明, RS可调节肠道菌群的比例并增加SCFA的产生, 从而可能降低PCS和IS的水平, 此外, RS可通过增加GLP-1和PYY的产生, 增加胰岛素的敏感性^[37-38]。临床前研究表明, 口服活性炭吸附剂AST-120可恢复结肠紧密连接蛋白, 其通过吸附尿素衍生的氨和中断肠肝尿素循环, 降低氧化物质活性和氧化应激, 降低血浆内毒素和炎症标记物水平, 减缓肾功能的下降程度^[39-40]。另外, 临床上已鉴定出可降低TMAO的药物, 如阿司匹林, 白藜芦醇和烟肼(γ -丁甜菜碱的类似物)^[41]。

3.2 中药 已有报道, 中药如柴胡多糖可通过调节TRL4信号传导减弱LPS诱导的炎症, 抑制促炎细胞因子的表达和ROS的产生, 改善肠道菌群失调, 减少炎症反应, 降低血糖、血肌酐和尿白蛋白^[42-43]。目前肠道菌群的预防及治疗在慢性肾脏病及2型糖尿病中较常见, 而在DN中较少见, 且缺乏大样本数据的支持, 因此, 仍需要进一步的研究。

3.3 粪便秘植 粪便微生物移植(fecal microbiological transplantation, FMT)是指将健康

个体的粪便悬液输注到另一个体的胃肠道,以治愈特定的疾病^[44]。动物实验研究表明,FMT 在一定程度上纠正肠道菌群失调,并且增加丁酸的产生,同时纠正促炎和抗炎细胞因子的失衡^[45]。目前该方法已应用于复发性艰难梭菌感染、炎症性肠病、慢性代谢性疾病和自身免疫性疾病等疾病,而在肾脏疾病治疗中的报道较少,FMT 作为肾脏疾病的辅助治疗有着巨大的潜力。

4 小结

肠道菌群与 DN 的发生发展密切相关,在人体健康中意义重大,但容易受到自身健康、生活习惯及环境变化的影响。肠道菌群通过刺激免疫系统引起炎症,进而引发一系列的危害。尤其老年 DN 患者更容易受到肠道菌群失调的影响,然而,关于老年 DN 患者肠道菌群失调发病机制的研究很少,缺乏预防及治疗老年 DN 患者肠道菌群失调的临床研究。基于此,我们需要更深一步的探索,但可以预见的是,以肠道菌群为靶点防治老年 DN 是非常有前景的,创新性地将益生菌、益生元等与药物相结合可能是未来老年 DN 患者靶向治疗的新策略。

参考文献:

[1] Verma A, Patel AB, Upadhyay A, et al. Credence: Significant victory for diabetic kidney disease [J]. Trends Endocrinol Metab, 2020, 31(6):391-393.

[2] Lu CC, Ma KL, Ruan XZ, et al. Intestinal dysbiosis activates renal renin-angiotensin system contributing to incipient diabetic nephropathy[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(8): 816-822.

[3] 张青, 刘旭生, 张蕾. 糖尿病肾脏病患者肠道菌群紊乱的发生发展机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(9): 3235-3240.

[4] Nallu A, Sharma S, Ramezani A, et al. Gut microbiome in chronic kidney disease: Challenges and opportunities [J]. Transl Res. 2017, 179:24-37.

[5] 李雷, 杨云梅, 吴月. 老年 2 型糖尿病患者肠道菌群多样性及其炎症因子与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2018, 11(5):316-321.

[6] Xu KY, Xia GH, Lu JQ, et al. Impaired renal function and dysbiosis of gut microbiota contribute to increased trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease patients[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):1445.

[7] Felizardo RJF, Castoldi A, Andrade-Oliveira V, et al. The microbiota and chronic kidney diseases: A double-edged sword [J]. Clin Transl Immunol, 2016, 5(6):e86.

[8] Chen Z, Zhu S, Xu G. Targeting gut microbiota: A potential promising therapy for diabetic kidney disease[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(10):4009-4016.

[9] Pluznick JL. Gut microbiota in renal physiology: Focus on short-chain fatty acids and their receptors[J]. Kidney Int,

2016, 90(6):1191-1198.

[10] Ikee R, Sasaki N, Yasuda T, et al. Chronic kidney disease, gut dysbiosis, and Constipation: A Burdensome triplet[J]. Microorganisms, 2020, 8(12): 1862.

[11] Zhao J, Ning X, Liu B, et al. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review [J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 102-112.

[12] Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, et al. The gut-renal axis: Do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? [J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(2): 88-103.

[13] Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity[J]. Nutr Res Rev, 2018, 31(1):35-51.

[14] Cani PD, 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.

[15] Devaraj S, Dasu MR, Park SH, et al. Increased levels of ligands of Toll-like receptors 2 and 4 in type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2009, 52(8):1665-1668.

[16] Devaraj S, Dasu MR, Rockwood J, et al. Increased toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: Further evidence of a proinflammatory state[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 93(2): 578-583.

[17] Liang H, Hussey SE, Sanchez-Avila A, et al. Effect of lipopolysaccharide on inflammation and insulin action in human muscle[J]. PLoS One, 2013, 8(5):e63983.

[18] Chen Z, Zhu S, Xu G. Targeting gut microbiota: A potential promising therapy for diabetic kidney disease[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(10):4009-4016.

[19] Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N. Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes [J]. Peptides, 2018, 100:269-274.

[20] Shen L, Ao L, Xu H, et al. Poor short-term glycemic control in patients with type 2 diabetes impairs the intestinal mucosal barrier: A prospective, single-center, observational study[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1):29.

[21] Wu TK, Lim PS, Jin JS, et al. Impaired gut epithelial tight junction expression in hemodialysis patients complicated with intradialytic hypotension[J]. Biomed Res Int, 2018 16, 2018: 2670312.

[22] Atoh K, Itoh H, Haneda M. Serum indoxyl sulfate levels in patients with diabetic nephropathy: Relation to renal function [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(2):220-226.

[23] Sun CY, Hsu HH, Wu MS. p-Cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(1):70-78.

[24] Bolati D, Shimizu H, Yisireyili M, et al. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, downregulates renal expression of Nrf2 through activation of NF- κ B[J]. BMC Nephrol, 2013, 14:56.

[25] Adesso S, Magnus T, Cuzzocrea S, et al. Indoxyl sulfate

- affects glial function increasing oxidative stress and neuroinflammation in chronic kidney disease; Interaction between astrocytes and microglia[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 370.
- [26] Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34026.
- [27] Fernandes ALF, Borges NA, Black AP, et al. Dietary intake of tyrosine and phenylalanine, and p-cresyl sulfate plasma levels in non-dialyzed patients with chronic kidney disease[J]. *J Bras Nefrol*, 2020, 42(3):307-314.
- [28] Niewczas MA, Sirich TL, Mathew AV, et al. Uremic solutes and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes: Metabolomic study[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(5):1214-1224.
- [29] Watanabe H, Miyamoto Y, Honda D, et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(4): 582-592.
- [30] Gruppen EG, Garcia E, Connelly MA, et al. TMAO is associated with mortality: Impact of modestly impaired renal function[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13781.
- [31] Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: Impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20160244.
- [32] Oellgaard J, Winther SA, Hansen TS, et al. Trimethylamine N-oxide (TMAO) as a new potential therapeutic target for insulin resistance and cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(25):3699-3712.
- [33] Sun G, Yin Z, Liu N, et al. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(2):964-970.
- [34] Zhang W, Miikeda A, Zuckerman J, et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 518.
- [35] Gupta N, Buffa JA, Roberts AB, et al. Targeted inhibition of gut microbial trimethylamine N-oxide production reduces renal tubulointerstitial fibrosis and functional impairment in a murine model of chronic kidney disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(5):1239-1255.
- [36] Koppe L, Mafra D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5): 958-966.
- [37] Jia L, Dong X, Li X, et al. Benefits of resistant starch type 2 for patients with end-stage renal disease under maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(3): 811-820.
- [38] Koh GY, Rowling MJ. Resistant starch as a novel dietary strategy to maintain kidney health in diabetes mellitus[J]. *Nutr Rev*, 2017, 75(5):350-360.
- [39] Liu WC, Tomino Y, Lu KC. Impacts of Indoxyl Sulfate and p-Cresol Sulfate on Chronic Kidney Disease and Mitigating Effects of AST-120[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(9):367.
- [40] Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, et al. Role of the gut microbiome in uremia: A potential therapeutic target[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3): 483-498.
- [41] Li DY, Tang WHW. Contributory role of gut microbiota and their metabolites toward cardiovascular complications in chronic kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(2):193-205.
- [42] Wu J, Zhang YY, Guo L, et al. Bupleurum polysaccharides attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation via modulating Toll-like receptor 4 signaling [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e78051.
- [43] Pan L, Weng H, Li H, et al. Therapeutic effects of bupleurum polysaccharides in streptozotocin induced diabetic mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0133212.
- [44] Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: Techniques, indications, and outcomes[J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 78(2):240-249.
- [45] Zhou D, Pan Q, Shen F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1529.

收稿日期:2021-07-23 编辑:王晶璇