

· 论著 ·

生活方式的管理对新诊断2型糖尿病患者肠道菌群的影响*

洪小瑜¹ 戴亚丽^{2,*} 林秋讯¹ 庄常水³ 韩令川¹ 卢东晖¹ 刘虹丽¹ 薛冬梅¹ 谢谦¹ 林远¹

1.北京大学深圳医院内分泌科 (广东 深圳 518036)

2.北京大学深圳医院干部保健科 (广东 深圳 518036)

3.北京大学深圳医院中心实验室 (广东 深圳 518036)

【摘要】目的 对于新诊的2型糖尿病患者可首选生活方式管理,本研究探讨仅通过生活方式的管理(饮食以及运动控制)对新诊的2型糖尿病患者肠道菌群的影响,以及对体重、血糖(空腹以及餐后2小时)、糖化血红蛋白(HbA1c%)、胰岛素、血脂、胰岛素抵抗指数等的影响。**方法** 对2018年2月至2019年7月就诊于北京大学深圳医院内分泌科的新诊的2型糖尿病患者共30例(入组34例,脱落4例),进行小班化的生活方式教育,使糖尿病患者掌握正确的生活方式。入组前检测糖尿病相关指标(体重、BMI、空腹以及75gOGTT2小时血糖和胰岛素, HbA1c%, 胰岛素抵抗指数, 血脂等),留取大便标本,使用16S rDNA实时荧光定量PCR技术检测肠道菌群。在随访的12周中,患者仅生活方式管理(饮食+运动),每月检测指尖血糖,12周后重复检测上述生化指标,再留取大便标本,用同样方法再次检测肠道菌群。**结果** 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析,通过3个月生活方式的管理,30名新诊的2型糖尿病患者体重下降(3.4 ± 1.8)kg, HbA1c% 下降(0.9 ± 0.3)%,空腹血糖下降(1.9 ± 0.4)mmol/L, 75gOGTT 2h血糖下降(2.6 ± 0.2)mmol/L, 胆固醇(TC)下降(0.5 ± 0.1)mmol/L, 胰岛素抵抗指数下降 0.9 ± 0.8 (以上P值均 <0.05);经过3个月生活方式管理,梭杆菌(*Fusobacteria*)在2型糖尿病肠道菌群中减少(P值 <0.05)。空腹胰岛素, OGTT2小时胰岛素, TG、HDL、LDL均较入组前无明显改善(P >0.05)。**结论** 生活方式管理可以通过减少梭杆菌改善2型糖尿病患者肠道菌群,减轻体重并改善患者血糖以及胰岛素抵抗,是2型糖尿病患者有效的治疗方法。

【关键词】 生活方式管理; 2型糖尿病; 肠道菌群; 胰岛素抵抗指数**【中图分类号】** R587.1**【文献标识码】** A**【基金项目】** 深圳市卫生计生委临床科研项目(SZLY2017003)**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2021.02.042

Effect of Lifestyle Management on Intestinal Flora in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

HONG Xiao-yu¹, DAI Ya-li^{2,*}, LIN Qiu-xun¹, ZHUANG Chang-shui³, HAN Ling-chuan¹, LU Dong-hui¹, LIU Hong-li¹, XUE Dong-mei¹, XIE Qian¹, LIN Yuan¹.

1.Department of Endocrinology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

2.Department of the Cadre Health Care, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

3.The Central Laboratory, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Abstract: Objective For newly diagnosed patients with type 2 diabetes, lifestyle management can be the first choice according the guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China. This study was To explore the influence of lifestyle management (diet and exercise control) on intestinal flora of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus(T2DM) patients, and the affection on body weight, blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c%), insulin, blood lipid and Insulin resistance index. **Methods** From February 2018 to July 2019, 30 newly diagnosed patients with T2DM (34 cases enrolled and 4 cases dropped out) were observed in the Department of Endocrinology, Peking University Shenzhen Hospital. They were given lifestyle education in small classes to enable them to master the correct lifestyle management. Diabetes related indicators (body weight, BMI, fasting and 2 hours blood glucose and insulin after 75g oral glucose tolerance test(OGTT), HbA1c%, insulin resistance index, blood lipid, etc.) were detected before enrollment. Stool samples were collected and intestinal flora was detected by 16SrDNA real-time quantitative PCR. The patients were only managed by lifestyle management, and their fingertip blood glucose was measured monthly. After 12 weeks, the above biochemical indexes were repeatedly detected, and then stool samples were taken to detect intestinal flora again with the same method. **Results** Using SPSS 23.0 software for statistical analysis, 30 newly diagnosed T2DM lost 3.4 ± 1.8 kg in weight after 3 months of lifestyle management;HbA1c% decreased by 0.9 ± 0.3 %, Fasting blood glucose decreased by 1.9 ± 0.4 mmol/L, 2 hours blood glucose after 75gOGTT decreased by 2.6 ± 0.2 mmol/L, cholesterol (TC) decreased by 0.5 ± 0.1 mmol/L, and insulin resistance index decreased by 0.9 ± 0.8 , (all P value <0.05). *Fusobacteri* decreased in intestinal flora of T2DM (P value <0.05) after 3-month lifestyle management. Fasting insulin, 2-hour insulin after OGTT, TG, HDL and LDL were not significantly improved (all P value >0.05). **Conclusion** lifestyle management can improve intestinal microflora, reduce body weight and improve blood glucose and insulin resistance in patients with T2DM, which is an effective treatment for patients with T2DM.

Keywords: Lifestyle Management; Type 2 Diabetes Mellitus; Intestinal Flora; Insulin Resistance Index

随着人们生活水平的提高,2型糖尿病的发病率正逐年上升^[1-2]。我国糖尿病患者位居世界第一,来自于滕卫平教授牵头的流行病学调查显示我国糖尿病病人共1.298亿,患病率达11.2%^[3]。糖尿病严重威胁人类生存和健康,但其发病机制

仍不清楚。近年来很多研究发现人类的“第二基因组”——肠道菌群,与2型糖尿病的发生发展密切相关^[4],某些降糖药可改善糖尿病患者的肠道菌群^[5-6]。作为糖尿病治疗的“五驾马车”之一,生活方式的管理(饮食+运动)是2型糖尿病的基础

【第一作者】 洪小瑜,女,主治医师,主要研究方向:内分泌与代谢病。E-mail: 260495573@qq.com**【通讯作者】** 戴亚丽,女,主任医师,主要研究方向:糖尿病肠道菌群。E-mail: daiyali09@163.com

础治疗,而生活方式的管理对糖尿病患者肠道菌群的影响如何?相关研究较少。本研究采用生活方式的管理对新诊断2型糖尿病患者肠道菌群的影响进行探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究采用自身前后对照方法,选取2018年2月至2019年7月就诊于北京大学深圳医院内分泌科的新诊断的2型糖尿病患者30例(入组34例,脱落4例),年龄24~65岁,平均年龄 50 ± 10.87 岁,其中男19例,女15例。研究方案经北京大学深圳医院伦理委员会通过。

1.1.1 纳入标准 2型糖尿病疾病诊断参照1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病专家委员会制定标准,新诊断的2型糖尿病患者(病程 ≤ 1 年),男女均可;年龄: ≥ 20 岁且 ≤ 70 岁;体重指数在 $(19.0 \sim 35.0) \text{ kg/m}^2$ 范围内;未使用药物控制血糖,筛选期糖化血红蛋白(HbA1C%) $\geq 6.5\%$ 且 $\leq 10.0\%$,同时筛选当日空腹血糖值 $\leq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。

1.1.2 排除标准 严重肝肾功能障碍[ALT大于正常上限的3.0倍,或 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]、精神病、伴有严重感染、重度贫血、中性粒细胞减低症;其他严重器质性心脏病,如先天性心脏病等;患有1型糖尿病、单基因突变糖尿病、由胰腺损伤引起的糖尿病或其他继发性糖尿病;曾经或现在使用口服降糖药或胰岛素或肠促胰岛素类药物控制糖尿病;过去1月内服用了益生菌或益生元产品;过去3月内出现糖尿病酮症酸中毒或糖尿病高渗状态等糖尿病急性并发症;过去5年内有已进行治疗或未进行治疗的器官系统肿瘤,无论是否有局部复发或转移的证据;有活性物质滥用史,包括酒精和过去2年内有与酒精相关的病史;受试者现患有引起各种急慢性腹泻和严重便秘的消化道疾病;既往有肠段切除手术史,或一年之内接受过其他消化道手术史,或半年内接受其他非消化道手术史;过去3个月内使用了控制体重的药物(包括减肥药)、皮质类固醇等激素类药物的口服、肌注或静脉全身性给药、非消化道给药或关节内给药;妊娠或计划妊娠者;3月内参加过其它药物的临床试验。

1.2 研究方法

1.2.1 入组 符合入组条件者,均签署知情同意书,完成体格检查(测量身高、体重、血压、脉搏、呼吸、腰围、臀围),计算BMI;抽血做生化检测,同时留取大便标本(见肠道菌群检测),完成心电图、尿液等检测(具体指标及方法见生化指标)。

1.2.2 生活方式教育 进行小班教育(在入组后1周内完成,每班不超过5个人),小班教育前进行糖尿病相关知识的测试,然后以幻灯讲座加糖尿病食品模型、看图等方式重点讲解糖尿病的饮食以及运动,每个入组的患者需要掌握自己的血糖、HbA1C%控制目标、标准体重,根据标准体重学会计算自己每天应该摄入饮食的大卡,并计算出每天的碳水化合物、蛋白以及脂肪等三大营养食品的摄入量,合理分配正餐以及加餐;同时根据个人的情况,学会运动的方法、运动的时间和运动的量(遵照2017版中国2型糖尿病防治指南)。课程结束后再次进行测试,每个人成绩达到90分以上为合格,可免费多次听讲。

1.2.3 随访 患者入组后每月来院一次监测指间血糖(包括空腹以及餐后2h),并测体重,血压、心率、呼吸等,询问不良反应并记录。12周后进行最后一次随访,进行相关实验室检测(同入组时),再次进行75gOGTT实验,完成心电图、尿液等检测,并留取大便标本(同入组的方法)。从入组到随访结束,每次完成病例随访(CRF)表格填写。

1.2.4 生化指标的测定 分别在基线及12周用全自动生化仪检测(贝克曼库尔特AU5800)总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、HbA1C%、空腹血糖、75gOGTT两小时血糖、空腹胰岛素、75gOGTT两小时胰岛素,并计算胰岛素抵抗指数=空腹血糖(mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素(mIU/L)/22.5;完善肝功、肾功、尿酸、心肌酶、电解质、尿微量白蛋白、尿常规等检测。检查当日清晨空腹来院,由护士统一抽血,相关指标检测由我院检验科统一完成。

1.2.5 肠道菌群检测 (1)粪便收集与保存:采用无菌冻存管收集患者自然排泄的粪便,一般在10min内完成采集。避开粪便表面,收集中心部分约5~10g,液氮速

表1 两组间基线资料对比

组别	基线	3个月后	K值	P值
体重(Kg)	68.81 $\pm$ 11.52	65.41 $\pm$ 9.70	4.50	<0.001*
HbA1C(%)	7.54 $\pm$ 0.99	6.62 $\pm$ 0.68	4.91	<0.001*
FBS(mmol/L)	8.10 $\pm$ 1.59	6.27 $\pm$ 1.23	6.88	<0.001*
OGTT P2BS(mmol/L)	15.08 $\pm$ 3.87	12.48 $\pm$ 3.62	3.60	<0.001*
空腹INS(mIU/L)	8.76 $\pm$ 4.96	7.74 $\pm$ 3.19	1.65	0.110
OGTT 2小时INS(mIU/L)	57.35 $\pm$ 50.77	56.18 $\pm$ 45.13	0.21	0.837
胰岛素抵抗指数	3.11 $\pm$ 1.83	2.14 $\pm$ 0.96	3.93	0.001*
TC(mmol/L)	5.28 $\pm$ 1.17	4.78 $\pm$ 1.06	2.36	0.026*
TG(mmol/L)	1.99 $\pm$ 1.88	1.55 $\pm$ 0.86	1.78	0.087
HDL(mmol/L)	1.13 $\pm$ 0.31	1.11 $\pm$ 0.36	0.47	0.081
LDL(mmol/L)	3.26 $\pm$ 0.96	3.26 $\pm$ 0.77	0.01	0.994

注: *表示 $P < 0.05$,两组间比较有统计学差异。

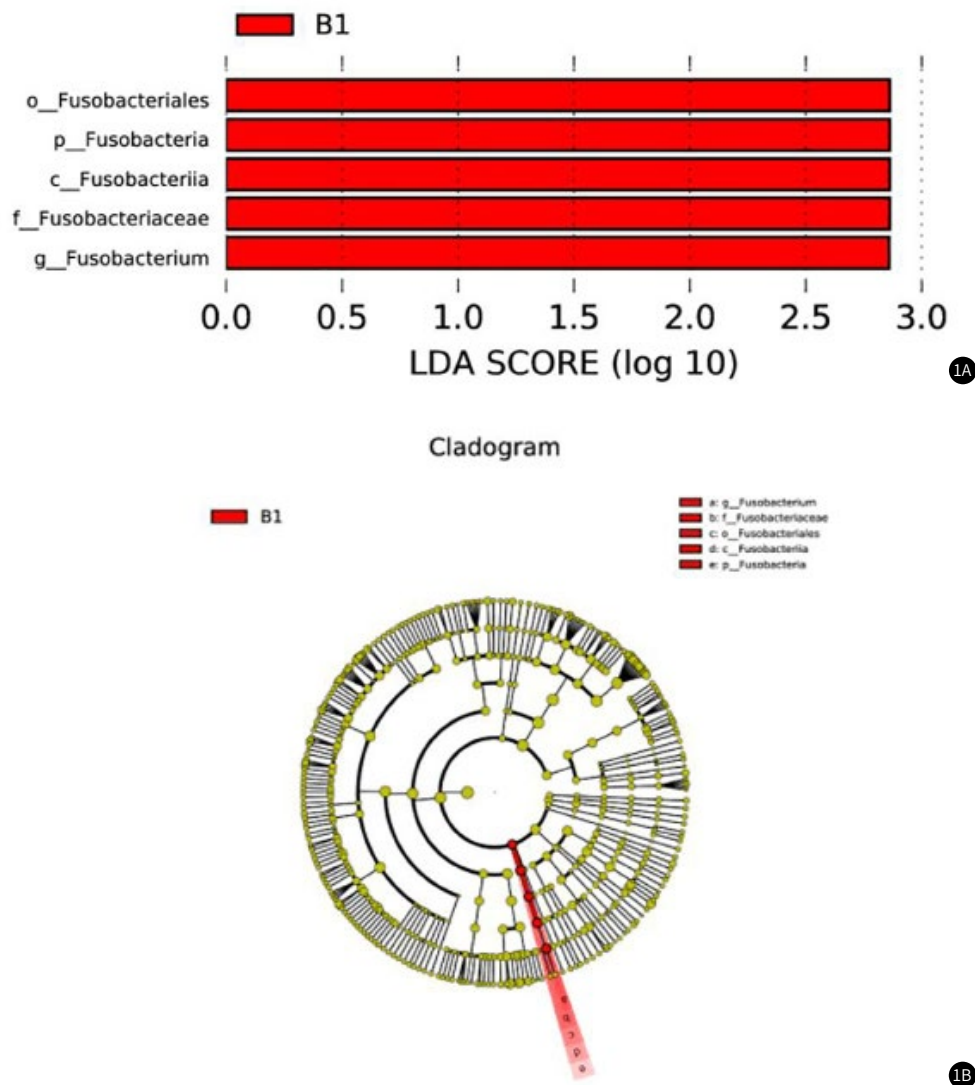


图1 B1为基线和3个月后随访相比的差异物种。梭杆菌(*Fusobacterium*)无论从门、纲、目、科、属水平经过3个月生活方式干预后丰度均显示减少。

冻, -80℃条件下冻存。(2)粪便总 DNA 提取和肠道菌群宏基因组测序: 使用QIAamp DNA Stool Mini Kit试剂盒提取肠道菌群DNA, 然后进行PCR扩增, 扩增引物为: 上游引物5'-GTGCCAGCMGCCGCGTAA-3'下游引物5'-CCGTCAATTCMTTGTAGTTT-3', 扩增目的片段的条件为, 94℃预变性2min, 94℃变性30s, 52℃退火30s, 72℃延伸30s, 30个循环, 最后72℃延伸10min, 40个循环后结束。将目的片段进行胶回收, 而后再将回收的产物作为模板进行二次PCR扩增。(以上由上海微基生物有限公司完成)。

1.2.6 统计学处理 采用 SPSS 23.0软件进行统计学分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间的资料对比, 若符合正态分布, 采用两独立样本t检验。若不符合正态分布, 则采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生化结果 由表1可知, 生活方式管理前后患者的体重、HbA1C%、空腹血糖、OGTT两小时血糖、TC、胰岛素抵抗指数较前下降, 有统计学差异($P < 0.05$)。

2.2 肠道菌群检测结果 alpha多样性结果与beta多样性结果显示两组没有显著性差异($P > 0.05$); 基于物种的分析结果显示: 采用lefse的分析方法, 筛选LDA值大于2且 P 值小于0.05的物种为两组中的差异物种(图1)。

3 讨论

越来越多的研究表明, 人体肠道菌群与肥胖和2型糖尿病等代谢性疾病的发生发展密切相关。早期Gill、Wolf等发现, 肥胖人群肠道内厚壁菌属的数量较健康人群增多明显, Larsen等^[4]研究发现2型糖尿病患者肠道菌群中厚壁菌门和类梭状芽孢杆菌数量减少。现大多研究表明肠道乳酸菌、双歧杆菌等益生菌的减少与糖耐量异常有着密切的关系。另有研究表明, 球形梭菌亚群和柔嫩梭菌亚群的大部分细菌有利于宿主从饮食中吸收能量, 导致肥胖、糖尿病代谢性疾病的发生率升高^[7]。国外学者发现2型糖尿病患者产丁酸菌罗斯菌和优杆菌属显著降低^[8]。国内学者发现我国2型糖尿病患者肠道菌群失调, 柔嫩梭菌属、*Clostridiales* sp.SS3/4及罗斯菌等产丁酸盐细菌显著降低而大肠埃希菌等机会致病菌显著增

加^[9]。新疆维吾尔族T2DM患者肠道中具核梭杆菌水平可能与该民族T2DM患者的糖脂代谢紊乱密切相关^[10]。

众所周知,糖尿病治疗包括:饮食、运动、药物、监测以及教育等五架马车,而生活方式的改变(饮食+运动)是2型糖尿病患者的基础治疗。糖尿病饮食可以降低机体内胰岛细胞的负荷,可更好地控制血糖^[11];运动能提高组织对糖的利用率,改善胰岛素抵抗^[12]。部分研究发现调整饮食结构有利于2型糖尿病肠道菌群的改善。白钰等^[13]研究发现经高膳食纤维低GI(升糖指数)饮食干预后,拟杆菌属、双歧杆菌和乳酸杆菌数量增加,可纠正T2DM患者的肠道菌群失衡^[13]。膳食纤维可促进双歧杆菌生长,利于肠道的菌群失衡的纠正^[14]。

运动可调节菌群结构和平衡,使有益菌群的数量和肠道菌群的丰度增加,从而降低血糖。国外研究发现,糖尿病小鼠运动干预后,甲烷短杆菌、拟杆菌属及梭菌属的数量均发生改变,改善了肠道菌群^[15]。

本研究对于新诊断的2型糖尿病患者,通过生活方式的改善(饮食+运动),从门、纲、目、科、属各级均减少了新发的2型糖尿病患者梭杆菌的丰度,从临床效果体重减轻3.4kg,空腹及餐后血糖也下降明显,糖化血红蛋白下降0.9%,改善了胰岛素抵抗,这与文献报道2型糖尿病的梭杆菌丰度增加,与降糖药物-阿卡波糖治疗达到相似的结果^[11,16]。生活方式的改变可以达到较好的降糖、减重的疗效,推测其机制可能与生活方式改善后,调整了饮食结构,增加膳食纤维的摄入,控制碳水化合物的摄入量,导致肠道菌群发生变化有关^[17]。

本研究还存在以下不足:本研究仅观察糖尿病病人生活方式改变自身前后对照,没有设置正常人进行对照研究。同时本研究病例样本量不够大,可能会导致研究结果存在部分偏倚。本研究仅观察了生活方式改变可以改善2型糖尿病患者肠道菌群,改善了临床各指标,但对肠道菌群改善与临床结局改善之间的机制并未深入探讨。

综上所述,肠道菌群失调是2型糖尿病发病机制之一。对于新诊的2型通过生活方式管理可以改善2型糖尿病患者肠道菌群,同时减轻体重并降低患者空腹、餐后血糖以及HbA1C%,改善胰岛素抵抗,是2型糖尿病患者有效的治疗方法之一。

参考文献

- [1] 饶湖英, 吴一行, 肖文霞, 等. 胰岛素泵强化治疗对初治2型糖尿病的疗效及预后[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(2): 41-43.
- [2] 胡彦彦, 李慧娟, 李艳敏. 甘精胰岛素联合二甲双胍对糖尿病患者血糖水平及胰岛功能的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(6): 39-41.
- [3] Li Y, Teng D, Shi X et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020: 369.
- [4] Larsen N, Vogensen F K, Vanen Berg F W, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9058.
- [5] Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity[J]. Proc Natl Acad Sci, 2013, 110: 9066-9071.
- [6] 刘海霞, 李晶, 刘奔, 等. 阿卡波糖对2型糖尿病患者粪便中双歧杆菌数量的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27: 928-931.
- [7] Turnbaugh P J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [8] Lu C C, Ma K L, Ruan X Z, et al. Intestinal dysbiosis activates renal renin-angiotensin system contributing to incipient diabetic nephropathy[J]. Int J Med Sci, 2018, 18(8): 816-822.
- [9] 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.
- [10] 王蟾月, 王焯, 张培培, 等. 新疆维吾尔族粪样中具核梭杆菌水平与2型糖尿病的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 2: 125-129.
- [11] 吴延莉, 马吉祥, 韩晓燕, 等. 北京市社区糖尿病患者饮食和运动干预效果评价[J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(10): 752-755.
- [12] 黄秀娟, 罗淑仪, 赖少宜, 等. 阶段性健康宣教配合运动干预对肥胖型2型糖尿病患者的影响[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(20): 19-22.
- [13] 白珏, 吕全胜, 马晓丽. 高膳食纤维低血糖生成指数饮食对2型糖尿病患者肠道菌群和血糖的影响研究[J]. 中国全科医学, 2016, 20: 2469-2472.
- [14] Yashpals, Garg M K, Nikilt, et al. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013, 5(4): 245-251.
- [15] Lambert J E, Myslicki J P, Bomhof M R, et al. Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2015, 40(7): 749-752.
- [16] Gu Y, Wang X, Li J H, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1785.
- [17] 江美玲. 2型糖尿病及其前期状态人群肠道菌群特征分析[D]. 南方医科大学, 2013.

(收稿日期: 2021-02-03)