

# 肠道菌群失调对糖尿病及糖尿病肾病影响的研究进展

王 勤, 杨亦彬\*

(遵义医学院, 贵州 遵义 563000)

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)03-0530-05

**摘要:** 肠道菌群是机体的重要组成部分, 对人类健康有巨大影响。肠道菌群的组成和代谢活性发生改变可导致肠道菌群失衡, 从而影响人体代谢系统的正常发展。目前已证实, 肠道菌群结构和多样性的改变与炎症性肠病、心血管疾病、癌症、肥胖症、慢性炎症、血脂异常、过敏性疾病等相关。此外, 肠道菌群失调在糖尿病及糖尿病肾病的发病和发展中起着重要作用, 肠道菌群失衡可导致肠源性尿毒症毒素的积累、脂多糖的高循环水平、免疫失调以及胰岛素抵抗等, 深入了解肠道菌群的结构、组成以及作用机制可为防治糖尿病及糖尿病肾病提供理论参考。

**关键词:** 糖尿病; 糖尿病肾病; 肠道菌群; 菌群失调; 益生菌; 益生元

## Research Progress in Influence of Intestinal Flora Imbalance on Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy

WANG Qin, YANG Yibin. (Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China)

**Abstract:** Intestinal flora, which is an important part of the organism, has a great impact on human health. Changes in the composition and metabolic activity of intestinal flora can lead to imbalance of intestinal flora, thus affecting the normal development of human metabolic system. It has been confirmed that changes in the structure and diversity of intestinal flora are associated with inflammatory bowel disease, cardiovascular disease, cancer, obesity, chronic inflammation, dyslipidemia, allergic diseases and so on. In addition, intestinal flora imbalance plays important roles in the pathogenesis and development of diabetes and diabetic nephropathy. The imbalance of intestinal flora can lead to the accumulation of enterogenous uremic toxin, high circulating levels of lipopolysaccharide, immune disorders and insulin resistance. Therefore, an in-depth understanding of the structure, composition and action mechanism of the intestinal flora can provide a theoretical reference for the prevention and treatment of diabetes and diabetic nephropathy.

**Key words:** Diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Intestinal flora; Dysbacteriosis; Probiotics; Prebiotics

糖尿病和糖尿病肾病是临床上较为常见的慢性疾病, 是世界范围内导致死亡率升高的主要原因之一。在美国, 每年有 150 万人确诊为糖尿病<sup>[1]</sup>。2016 年的统计数据显示, 全球约有 4.25 亿糖尿病患者, 约 35% 的糖尿病患者会发展为糖尿病肾病, 这是世界大部分国家和地区终末期肾病的主要原因<sup>[2-3]</sup>。目前糖尿病和糖尿病肾病的发病机制尚不清楚, 现有措施仅能有限延缓糖尿病和糖尿病肾病的发生、发展。因此, 明确糖尿病及糖尿病肾病的发病机制、寻找有效的防治措施备受关注。

研究表明, 维持肠道微生物群的多样性和平衡性

是保持人类健康的关键<sup>[4]</sup>。在正常生理条件下, 肠道细菌与机体之间存在天然平衡<sup>[5]</sup>。当膳食成分、非甾体抗炎药物以及外源性抗生素影响肠道微生物组成时, 可导致肠道菌群发生改变, 从而影响机体的代谢活动, 引发代谢紊乱。研究显示, 肠道菌群失调可能与糖尿病及糖尿病肾病的发生、发展关系密切<sup>[6]</sup>, 但具体的病理生理机制尚未阐明。现就肠道菌群对糖尿病及糖尿病肾病影响的最新研究进展进行综述, 以期寻找治疗糖尿病及糖尿病肾病潜在方法提供依据。

## 1 肠道菌群概述

人体肠道菌群是由肠道黏膜表面的微生物群落构成的共生生态系统, 包括细菌、真菌、古生菌以及噬菌体等<sup>[1]</sup>, 这些微生物群落在人体内极其丰富,

总数量至少等于人体细胞和生殖细胞的总数<sup>[7]</sup>,其中细菌是数量最多的微生物组分。在所有细菌中,拟杆菌、柔嫩梭菌、乳酸菌以及双歧杆菌是四类与人体健康密切相关的优势菌,细菌的高代谢活性与宿主的免疫系统相互作用、相互影响<sup>[8]</sup>。此外,肠道微生物群是代谢物、激素以及神经介质的重要来源,可直接调节肠道功能,间接调节肠外器官如肝、脑、肾等<sup>[9]</sup>。正常状态下,肠道菌群相对稳定,在肠道内保持共生与拮抗的关系,参与人体各种生理和病理过程。

肠道菌群在人体中起着至关重要的作用,参与肠道内外慢性疾病的发生、发展<sup>[10]</sup>。肠道菌群可将食物中宿主不能消化的多糖转化为单糖及短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),并为人体提供各种维生素及必需氨基酸;通过阻断病原菌黏附黏膜、中和毒素、封闭抗原物质、激活补体旁途径等参与机体的免疫调节<sup>[11]</sup>。人体肠道细菌的组成受多种因素的影响,如营养状况、生活方式、遗传因素等,当其中某些因素发生改变时,肠道菌群的组成会随之改变,菌群的平衡状态被打破,即菌群失调。肠道菌群失调可影响胰岛素抵抗、胆汁酸代谢、炎症反应,与糖尿病、消化道疾病、心血管疾病以及肥胖等的发生发展密切相关<sup>[12]</sup>,调整肠道菌群的平衡有望成为治疗慢性疾病的新方法。

## 2 肠道菌群失调与糖尿病

研究表明,糖尿病患者存在肠道菌群失调,而肠道菌群失调与胰岛素抵抗相关,改善菌群失调有助于控制糖尿病<sup>[1]</sup>。研究证实,1型糖尿病的发病与肠道菌群的改变有关<sup>[13]</sup>。与健康志愿者相比,1型糖尿病患者的肠道微生物多样性较差,且肠道微生物群的改变加速了1型糖尿病患者的疾病进程<sup>[14]</sup>。有学者发现,2型糖尿病患者的肠道微生物群与健康个体存在差异<sup>[15]</sup>,2型糖尿病患者肠道内的肠杆菌、酵母菌增多,双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌减少<sup>[16]</sup>。动物实验也显示,糖尿病大鼠肠道乳酸杆菌和双歧杆菌的数量明显少于非糖尿病大鼠<sup>[17]</sup>。胰岛素抵抗与肠道总菌数、肠球菌属、双歧杆菌属呈正相关,与拟杆菌属、变形杆菌、乳酸杆菌弱相关<sup>[18]</sup>。Fujisaka等<sup>[19]</sup>研究发现,肠道微生物群影响宿主的能量平衡、葡萄糖和脂质代谢以及免疫应答,肥胖、2型糖尿病以及代谢综合征都与肠道微生物群落的

变化有关。根据糖尿病患者的益生菌减少,Palacios等<sup>[20]</sup>研发了益生菌配方(乳酸杆菌、双歧杆菌、链球菌、酵母菌),并发现益生菌可通过改善胰岛素抵抗以及稳定空腹血糖水平,延缓糖尿病的发生、发展。He等<sup>[21]</sup>发现,粪便移植后2型糖尿病大鼠肠道双歧杆菌的数量增加,并显著改善了葡萄糖和脂质代谢紊乱。此外,革兰阴性菌胞壁的主要成分脂多糖是代谢疾病的触发因素,也是引起胰岛素抵抗和代谢性内毒素血症的重要因素之一<sup>[22]</sup>。以上研究表明,肠道菌群与糖尿病具有相关性,改善菌群失调、补充益生菌和益生元有望成为防治糖尿病的新策略。

## 3 肠道菌群失调与糖尿病肾病

糖尿病肾病患者也可能存在肠道菌群失调。研究证实,与无肾病的糖尿病患者相比,糖尿病肾病患者肠道的乳酸杆菌减少<sup>[23-24]</sup>。有学者认为,糖尿病肾病患者的肾小球滤过率下降会导致结肠聚集大量的尿酸和草酸盐,导致肠道环境的改变,进一步加重肠道菌群紊乱<sup>[25]</sup>;血液中大量的代谢废物不能充分经肾脏排泄而堆积,并可通过肠壁进入肠腔,引起肠道微生物群不平衡,导致益生菌减少;肠道微生物产生的有毒的代谢产物(如硫酸吡啶酚、对甲酚硫酸盐、苯乙酰谷氨酰胺等)增加,加速了肾功能恶化<sup>[26]</sup>。

体内正常的肠道菌群有助于保护肾脏,而肠道菌群失调会加速肾脏疾病的进展<sup>[27]</sup>。由于糖尿病肾病患者肠道微生物菌群的组成和功能发生改变,破坏了肠上皮屏障,胃肠道内大量蓄积的尿素水解产生的氨经过肠黏膜重吸收,在肝脏又重新合成尿素,加重肾脏损害;氨还可以转化为氢氧化铵,导致肠内的pH值升高,加剧肠黏膜损伤以及上皮屏障结构和功能障碍,使甲酚、吡啶基分子等毒素转移到血液,从而进一步加重全身炎症,诱导心血管疾病和免疫改变<sup>[19,28]</sup>。因此,糖尿病肾病和肠道菌群失调可能互为因果,这种关系使机体处于恶性循环中<sup>[29]</sup>。

## 4 肠道菌群失调影响糖尿病及糖尿病肾病的机制

目前肠道菌群的改变与糖尿病及糖尿病肾病的关系尚不明确,大部分研究认为肠道菌群失调参与了糖尿病及糖尿病肾病的发生、发展,可能与诱发糖尿病胰岛素抵抗及长期慢性炎症有关。

**4.1 炎症反应和免疫激活机制** 慢性炎症在糖尿病及糖尿病肾病的发生、发展中发挥着重要作用<sup>[30]</sup>。这种低度慢性炎症是由细菌碎片通过功能失调的

肠屏障进入循环引起的,与机体胰岛素抵抗的发生、发展相关<sup>[31]</sup>。脂多糖是革兰阴性菌的表面抗原物质,具有强烈的致炎作用和免疫激活能力。脂多糖经由 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 和 TLR4 相关途径介导宿主的炎症反应,并与许多代谢性疾病的发生、发展相关<sup>[32]</sup>。不断积累的慢性炎症还可能引起胰岛  $\beta$  细胞凋亡,最终引起糖尿病的发生<sup>[33]</sup>。研究显示,TLR2 和 TLR4 参与了糖尿病肾病持续的炎症反应过程,通过激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B),诱导促炎细胞因子释放(肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素 1、白细胞介素 6 等),产生炎症级联反应,加剧肾脏损害<sup>[21]</sup>。Yu 等<sup>[34]</sup>发现,糖尿病大鼠肾小球中 TLR4 的表达上调,导致白细胞介素 17 的水平升高,尿白蛋白增加,从而加重了糖尿病肾脏的慢性炎症。NF- $\kappa$ B 炎症信号通路是糖尿病肾病炎症和纤维化病程进展的关键途径,抑制 NF- $\kappa$ B 活化可以降低炎症细胞因子的表达和纤维化程度<sup>[35-36]</sup>。Verzola 等<sup>[37]</sup>的研究还发现,TLR4 在糖尿病肾病早期表达,而肿瘤坏死因子在糖尿病肾病的肾小管间质过表达。因此,TLR4 在肾小球细胞中的过表达可以认为是糖尿病肾病肾功能下降的一个较好的预测因子。

肠道微生物与宿主的共生关系保证了人体代谢系统的正常运行。然而,肠道微生物群的组成及功能紊乱会破坏肠道的屏障功能,从而导致代谢性内毒素血症<sup>[31]</sup>。随着糖尿病肾病的进展,肠上皮屏障被破坏,肠道内积累的大量衍生毒素通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶途径刺激活性氧类的产生,进而触发 NF- $\kappa$ B 途径,诱发炎症反应。因糖尿病患者肠道菌群失调,益生菌减少,脂多糖增加,加之黏膜屏障功能受损,除增加内毒素血症的发生风险外<sup>[38]</sup>,失调的肠道菌群产生的三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)增多,TMAO 是三甲胺肠道微生物的代谢产物,可促进 NF- $\kappa$ B 途径活化,目前已证实 TMAO 在糖尿病肾病中有有害作用<sup>[39-40]</sup>。增加双歧杆菌的数量可降低肠道的通透性,并防止细菌移位,维持更健康的微生物环境;膳食纤维发酵产生的乙酸盐可减轻肠道炎症<sup>[41]</sup>。此外,糖尿病患者肠道革兰阴性菌增多,这也是脂多糖增多原因之一。

肠道的免疫系统在维持共生菌群与宿主的动态

平衡中起着关键作用。肠道的紧密连接是一种有效的屏障,可根据生理需要调节紧密性,防止微生物、脂多糖、有毒细菌发酵终产物、消化酶以及其他有害物质从胃肠道释放入血。由于糖尿病患者脂质代谢异常,可导致肠上皮细胞连接蛋白表达减少,而肠道菌群失调可导致肠道通透性增加,从而影响脂质和糖代谢,激活免疫系统和炎症通路。肠通透性增加可导致脂多糖持续渗透到门静脉,导致代谢性内毒素血症,并升高炎症细胞因子的水平,加速糖尿病肾病的病程进展<sup>[42]</sup>。

**4.2 SCFAs 机制** SCFAs 可刺激上皮细胞增殖,抑制肠炎症和氧化应激,对预防和治疗代谢紊乱、肠病以及某些类型的癌症有重要作用<sup>[43]</sup>。SCFAs 包括乙酸、丙酸、丁酸及戊酸,是由厌氧菌发酵结肠内不可消化的膳食多糖产生<sup>[44]</sup>。研究发现,2 型糖尿病患者肠道微生物群的变化可导致产生丁酸盐的细菌减少<sup>[45]</sup>,丁酸钠可降低糖尿病大鼠血糖和血脂的水平,减少糖异生<sup>[46]</sup>。因此,SCFAs 在糖尿病的预防和治疗中具有很好的作用。SCFA 还可作为信号转导分子激活 G 蛋白偶联受体(G protein coupled receptors, GPR),包括 GPR41 和 GPR43<sup>[47]</sup>。GPR41 可促进肽 YY 释放,增加肠的传输速率和饱满感,肽 YY 还可改善胰岛细胞的生存和功能,对糖尿病有明显的益处<sup>[48]</sup>。GPR43 的活化能缓解炎症并刺激胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 从 L 细胞释放<sup>[49]</sup>。研究发现,GLP-1 可促进胰岛  $\beta$  细胞增殖,增加胰岛  $\beta$  细胞葡萄糖依赖性胰岛素释放,抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素,降低餐后血糖,通过改善胰岛功能降低血压、改善血脂异常及炎症,并降低 2 型糖尿病患者的体质量<sup>[50]</sup>。GLP-1 通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和活化环腺苷酸-蛋白激酶途径,避免慢性高糖血症肾脏氧化应激增加,并降低尿蛋白,改善肾小球系膜扩张等<sup>[50]</sup>。

由于糖尿病及糖尿病肾病患者不能食用富含糖和钾的食物,包括水果和蔬菜,而水果和蔬菜又是发酵为 SCFAs,并为正常结肠细菌提供营养物的主要来源<sup>[14]</sup>,这势必影响糖尿病肾病患者肠微生物群。因此,肠道菌群失调和膳食因素均导致机体 SCFAs 产生异常,抑制 GPR41 和 GPR43 激活,影响肽 YY 和 GLP-1 释放,进而影响糖尿病及糖尿病肾病的

进程。

## 5 小结

肠道菌群在人体内具有多种功能,有助于宿主的营养代谢、免疫调节、维持肠上皮稳态以及促进药物代谢等<sup>[51]</sup>。肠道菌群失调与糖尿病、糖尿病肾病等代谢性疾病密切相关,肠道菌群失调通过调节代谢性内毒素血症诱发的慢性炎症、SCFAs 代谢、激活免疫等影响糖尿病及糖尿病肾病的进展,肠道菌群失调可能是糖尿病及糖尿病肾病的重要原因之一,纠正肠道菌群失调可能成为预防和治疗糖尿病及糖尿病肾病的新靶点。改变饮食结构,补充益生菌、益生元等可能有助于恢复肠道菌群平衡。目前世界卫生组织定义益生菌为“活微生物”,合理应用可以给宿主的健康带来益处。益生菌主要是双歧杆菌和乳酸杆菌,其可调节肠道微生物群,减少肠道炎症,降低血糖和血脂水平,减轻胰岛素抵抗<sup>[52]</sup>。益生元是无活性的糖类物质,可增强 GLP-2 的表达,而 GLP-2 可改善肠上皮紧密连接及肠道通透性,降低脂多糖的水平,减轻炎症反应<sup>[53-54]</sup>。临床研究证实,益生元可降低糖尿病患者和高血压患者的体脂量、降低糖化血红蛋白水平,丰富拟杆菌、脆弱类杆菌以及梭状芽孢杆菌的种类,提高 SCFAs 的水平,减轻肾脏炎症和纤维化<sup>[21]</sup>,这对于糖尿病及糖尿病肾病具有重要意义。未来有望建立以肠道菌群为靶点治疗糖尿病及糖尿病肾病的新策略。

## 参考文献

- Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 14(1):20-32.
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1):137-188.
- Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: Mechanisms of injury and protective factors [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(1):20-33.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8):e1002533.
- Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(6):1010-1016.
- Meijers B, Jouret F, Evenepoel P. Linking gut microbiota to cardiovascular disease and hypertension: Lessons from chronic kidney disease [J]. *Pharmacol Res*, 2018(133):101-107.
- Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? [J]. *Science*, 2010, 330(6012):1768-1773.
- Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19(2):93-96.
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(31):11070-11075.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view [J]. *Cell*, 2012, 148(6):1258-1270.
- Dollé L, Tran HQ, Etienne-Mesmin L, et al. Policing of gut microbiota by the adaptive immune system [J]. *BMC Med*, 2016(14):27.
- Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(3):230-237.
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American diabetes association [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11):2065-2079.
- 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.
- Lê KA, Li Y, Xu X, et al. Alterations in fecal lactobacillus and bifidobacterium species in type 2 diabetic patients in Southern China population [J]. *Front Physiol*, 2012(3):496.
- 江育才. 2 型糖尿病患者肠道菌群及细胞因子的变化分析 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(4):429-431.
- Roesch LF, Lorca GL, Casella G, et al. Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model [J]. *ISME J*, 2009, 3(5):536-548.
- 熊青, 杨学军, 任汐, 等. 肠道菌群特征与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(33):4658-4660.
- Fujisaka S, Ussar S, Clish C, et al. Antibiotic effects on gut microbiota and metabolism are host dependent [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12):4430-4443.
- Palacios T, Vitetta L, Coulson S, et al. The effect of a novel probiotic on metabolic biomarkers in adults with prediabetes and recently diagnosed type 2 diabetes mellitus: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1):7.
- He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes [J]. *Nutr Res*, 2015, 35(5):361-367.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1761-1772.
- 孙雅娴. 早期肾功能改变的 2 型糖尿病患者肠道菌群分析研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- Casén C, Vebø H C, Sekelja M, et al. Deviations in human gut microbiota: A novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(1):71-83.

- [25] Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, *et al.* Nutrients turned into toxins; Microbiota modulation of nutrient properties in chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): pii: E489.
- [26] Barrios C, Beaumont M, Pallister T, *et al.* Gut-microbiota-metabolite axis in early renal function decline [J]. *Plos One*, 2015, 10(8): e0134311.
- [27] Mahmoodpoor F, Rahbar Saadat Y, Barzegari A, *et al.* The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 412-419.
- [28] Noel S, Martina-Lingua MN, Bandapalle S, *et al.* Intestinal microbiota-kidney cross talk in acute kidney injury and chronic kidney disease[J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 127(1/4): 139-143.
- [29] Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(5): 737-746.
- [30] Soleimani A, Zarrati Mojarrad M, Bahmani F, *et al.* Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects[J]. *Kidney Int*, 2016, 91(2): 435-442.
- [31] Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, *et al.* Gut microbiota, obesity and diabetes[J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92(1087): 286-300.
- [32] 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.
- [33] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, *et al.* Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity [J]. *Nature*, 2012, 482(7384): 179-185.
- [34] Yu R, Bo H, Villani V, *et al.* The inhibitory effect of rapamycin on Toll like receptor 4 and interleukin 17 in the early stage of rat diabetic nephropathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(1): 55-69.
- [35] Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine; A major link to inflammation and uremic toxicity[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21(6): 587-592.
- [36] Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Muros-de-Fuentes M, *et al.* Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 948417.
- [37] Verzola D, Cappuccino L, D'Amato E, *et al.* Enhanced glomerular Toll-like receptor 4 expression and signaling in patients with type 2 diabetic nephropathy and microalbuminuria [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(6): 1229-1243.
- [38] Mafra D, Fouque D. Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients [J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(3): 332-334.
- [39] Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, *et al.* Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(9): pii: E86.
- [40] Mutsaers HA, Stribos EG, Glorieux G, *et al.* Chronic kidney disease and fibrosis; The role of uremic retention solutes [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2015(2): 60.
- [41] Pushpanathan P, Srikanth P, Seshadri KG, *et al.* Gut Microbiota in type 2 diabetes individuals and correlation with monocyte chemoattractant protein1 and interferon gamma from patients attending a tertiary care centre in chennai, India [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(4): 523-530.
- [42] 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.
- [43] Salonen A, Lahti L, Salojärvi J, *et al.* Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men [J]. *ISME J*, 2014, 8(11): 2218-2230.
- [44] den Besten G, van Eunen K, Groen AK, *et al.* The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2325-2340.
- [45] McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(3): 426-435.
- [46] Li N, Hatch M, Wasserfall CH, *et al.* Butyrate and type 1 diabetes mellitus; Can we fix the intestinal leak? [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(4): 414-417.
- [47] Lu Y, Fan C, Li P, *et al.* Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2016(6): 37589.
- [48] Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N. Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes [J]. *Peptides*, 2018(100): 269-274.
- [49] Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(2): 202-212.
- [50] Mima A. Incretin-based therapy for prevention of diabetic vascular complications [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1379274.
- [51] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, *et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1262-1267.
- [52] He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome; The role of probiotics and prebiotics [J]. *Cell Biosci*, 2017, 7: 54.
- [53] 薛静静, 梁瑜祺. 肠道菌群与 2 型糖尿病关系的研究进展 [J]. *山东医药*, 2016, 56(9): 101-103.
- [54] 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.

收稿日期: 2018-09-14 修回日期: 2018-12-22 编辑: 辛欣