

# 肠道菌群代谢产物与胰岛素抵抗相关衰老疾病的研究进展

王中英, 常丽纳(综述), Xiang Fang(审校)

基金项目: 山东省中医药科技项目(编号:2020M094)

作者单位: 274000 山东, 菏泽医学专科学校内科学教研室(王中英); 274000 山东, 菏泽医学专科学校附属医院内分泌科(常丽纳);  
*Department of Neurology & The Mitchell Center for Neurodegenerative Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas*  
*77555, the United States*(Xiang Fang)

作者简介: 王中英, 医学硕士, 教授, 研究方向: 糖尿病及并发症的诊疗。E-mail: 3098969168@qq.com

通信作者: Xiang Fang, 医学博士, 教授, 研究方向: 神经退行性变疾病的诊疗。E-mail: sxfang@UTMB.EDU

**[摘要]** 2型糖尿病(T2DM)和阿尔茨海默病(AD)都是与年龄相关的衰老性疾病,二者存在多种共同危险因素。肠道微生物通过多种代谢产物参与胰岛素生理机能的调控过程,在胰岛素抵抗(IR)发生发展中发挥重要的作用。该文从IR的角度,对肠道菌群代谢产物与T2DM及AD发病机制的内在联系作一综述。

**[关键词]** 肠道菌群; 胰岛素抵抗; 衰老; 2型糖尿病; 阿尔茨海默病

**[中图分类号]** R 749 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)01-0086-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.01.18

**Research progress on metabolites of gut microbiota and insulin resistance-related aging diseases** WANG Zhong-ying, CHANG Li-na, Xiang Fang. Teaching and Research Section of Internal Medicine, Heze Medical College, Shandong 274000, China

**[Abstract]** Type 2 diabetes mellitus(T2DM) and Alzheimer's disease(AD) are both age-related aging diseases, and there are many common risk factors in the two diseases. The gut microbiota participates in the regulation of insulin physiological functions through a variety of metabolites, and plays a vital role in the occurrence and development of insulin resistance(IR). This paper reviews the internal relationship between gut microbiota metabolites and the pathogenesis of T2DM and AD from the perspective of IR.

**[Key words]** Gut microbiota; Insulin resistance(IR); Aging; Type 2 diabetes mellitus(T2DM); Alzheimer's disease(AD)

哺乳动物的胃肠道是一个复杂的生态系统,由无数与宿主处于稳态的细菌组成,称为肠道菌群。人体正常的生理功能会因衰老而减退,而肠道菌群对维持正常生理功能尤为重要<sup>[1]</sup>。肠道菌群通过自身代谢或通过对环境/宿主分子进行肠生物转化,生成大量代谢终产物,称为代谢组。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等数种衰老性疾病的共同特征,它涉及多种信号分子和信号通路,呈现出复杂的网络关系。中枢神经系统IR与糖尿病之间通过肠道菌群紧密联系在一起,

共生失调可能是其共同的发病基础。本文从IR角度,对肠道菌群代谢产物与T2DM及AD发病机制的内在联系作一综述。

## 1 肠道菌群概述

肠道菌群是寄生于肠道内的大量微生物,大约有 $10^{14}$ ,其主要由拟杆菌门(约48%)和厚壁菌门(约51%)两种细菌门组成,其余约1%的微生物包括梭杆菌、变形菌、疣微菌、病毒和其他共生微生物<sup>[2]</sup>。肠道菌群不但可以为宿主提供多种营养物质,更重要的是可以通过基因组和代谢组对宿主表型发挥重要影响。肠道菌群的类群和含量受多种因素的影响,如

地域、生理状况、抗生素暴露等。在衰老过程中,牙齿缺失及咀嚼功能的下降,嗅觉的退化,消化功能的衰减,生活方式和饮食结构的改变,都能影响肠道菌群的组成,物种共丰度网络随着年龄增长而重构。尽管不同个体的肠道微生物群存在差异,功能核心微生物组却基本相同。有研究指出,肠道微生物变化与生物年龄相关,与实际年龄无关<sup>[1]</sup>。肠道菌群通过大量代谢物与宿主相互作用,这种代谢互作的任何干扰都可能是疾病的起始和强化因素。

## 2 IR 相关衰老疾病:T2DM 和 AD

衰老是组织器官和细胞功能的逐步衰退,它贯穿于生命过程的各个阶段。与胰岛素相关的生物代谢系统,被认为是长寿和物质老化的最关键调节器,而 IR 被认为是全身衰老的总体标志<sup>[3]</sup>。虽然 T2DM 和 AD 不总是相伴发生,二者关系亦尚无定论,但二者有部分共同的发病机制,如糖代谢受损、胰岛素信号异常、低度慢性炎症、氧化应激、IR<sup>[4]</sup>。T2DM 和 AD 的病理生理机制高度重叠,但最具特征的是胰岛素信号转导障碍和淀粉样变,二者均与 IR 相关<sup>[5]</sup>。

### 2.1 胰岛素信号转导障碍

IR 作为糖代谢改变的主要原因,它与细胞死亡途径相互依存,形成了连接 T2DM 和 AD 的基础。胰岛素与特异性受体结合,激活跨膜受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)和胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRSs),开启细胞内信号转导。转导主要有两条相互交叉调控的途径:磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路。

#### 2.1.1 PI3K/AKT 通路

T2DM 或 AD 患者 IRSs 自磷酸化水平下调,PI3K/AKT 不能充分激活,影响下游激酶的级联激活途径,下游靶点哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)等表达紊乱。mTOR 为营养和能量感应分子, GLUT4 负责促进葡萄糖摄入并激发细胞的能量需求,二者的表达障碍引起线粒体损伤,影响腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)途径,降低三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和糖酵解水平,造成能量代谢障碍。PI3K/AKT 的活化抑制,还使糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )这一细胞凋亡的关键介质增多,早老素异常增加,引起糖原、脂肪酸和蛋白质的合成障碍及 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )的聚积,在 T2DM

及其并发症和 AD 的发生发展中具有重要作用<sup>[6-7]</sup>。

#### 2.1.2 ERK 通路

ERK 属于丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员。磷酸化激活的 ERK 转位到核内介导蛋白质翻译起始因子、转录激活因子、立早基因等的转录活化,调控细胞周期,诱导中枢神经系统长时程增强的产生和维持,促进细胞的存活和增殖,直接参与凋亡的调控。ERK 通过 N-甲基-D-天冬氨酸受体作用,参与细胞形态维持、骨架构建。胰岛素和葡萄糖调节蛋白等因子还可以通过此通路,抑制缺糖诱导的线粒体凋亡途径的进程<sup>[8-9]</sup>。T2DM 和 AD 患者均存在 ERK 通路紊乱,引发细胞存活障碍,加速凋亡。

## 2.2 淀粉样变

淀粉样蛋白生成是 T2DM 和 AD 的共同病理学特征,具体表现是胰腺胰岛淀粉样多肽(islet amyloid polypeptide, IAPP)和脑内 A $\beta$  的异常聚集和沉积。IAPP 在胰岛  $\beta$  细胞内有与胰岛素极其相似的合成过程,二者共存于分泌颗粒中并协同分泌。人 IAPP 具有极强的错误折叠及聚集倾向,错误折叠的 IAPP 低聚物在细胞中积累,作用于脂质膜,影响胞吐作用,破坏细胞膜的屏障功能,引起细胞损伤,加重糖尿病的病情。在 AD 患者中可发现 A $\beta$  1~41、1~42 的逐步浓集和 IAPP 在 IR 状态下的逐步升高<sup>[10]</sup>。有研究也描述了 IAPP 在全身其他组织的积累,包括大脑血管和脑实质,还发现了 IAPP 和 A $\beta$  沉积的共定位。另外, IAPP 可通过植入效应促进 AD 的 A $\beta$  累积<sup>[11-13]</sup>。淀粉样蛋白是内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)时蛋白质错误折叠形成的不溶性的聚集体,ERS 被广泛认为是 IR 发生发展的基础环节。蛋白质的合成和正确折叠依赖于内质网的良好功能状态,这对于蛋白质的转运、对受体的正确识别和有效结合以及触发跨膜信息传递至关重要。IAPP 与胰岛素合成过程相似且协同分泌,而 A $\beta$  与胰岛素共同接受胰岛素降解酶降解,二者必有相同或相似的结构域,进一步解析三者的内在联系有助于对 IR 相关衰老性疾病深入理解。

## 3 肠道菌群对机体的影响

Smith 等<sup>[14]</sup>移植年轻鲈鱼的粪便让老鲈鱼活得更加久。Ridaura 等<sup>[15]</sup>将胖瘦不同的双胞胎的粪便移植到小鼠体内,发现肥胖可通过菌群转移使小鼠出现肥胖相关的代谢表型,而接受瘦供体菌群的小鼠,则避免了这种代谢紊乱的发展,说明操纵肠道菌群结构有助于调节个体的能量平衡。有学者鉴定出霍氏真杆菌、罗斯氏菌和普氏粪杆菌作为人类肠道定植菌和丁酸产菌,可改善 T2DM 血糖控制和胰岛素敏感

性,且菌群的组成对 T2DM 具有高度的鉴别性<sup>[16]</sup>。将 IR 小鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠体内后,发现其同样发生了 IR,并且肠道微生物群的变化可以改变大脑胰岛素信号和代谢水平,从而导致神经行为的改变<sup>[17-19]</sup>。有研究发现,恢复肠道菌群平衡可作为防治自身免疫性血小板减少的一种新的策略,且肠道菌群与化疗药物、免疫治疗药物、靶向药物的疗效相关性<sup>[20-21]</sup>。

#### 4 肠道菌群代谢产物与 IR

IR 是指机体对胰岛素反应性下降,导致组织细胞葡萄糖摄取和利用障碍,为 T2DM 的核心特征。AD 患者大脑葡萄糖代谢过低,被称为脑 IR<sup>[22]</sup>。目前的研究表明,IR 与宿主肠道菌群的组成变化、细菌基因表达和代谢途径的改变有关。在此,我们重点介绍肠道菌群代谢产物,如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等是如何通过改变 IR 来影响 T2DM 和 AD 的发生发展的。

**4.1 SCFAs** SCFAs 指含有 1~6 个碳原子的饱和脂肪酸,主要有乙酸、丙酸和丁酸,是膳食纤维经肠道菌群发酵的主要产物。除了作为能量底物,SCFAs 还可以作为信号分子,调节各种组织器官的物质能量代谢、神经内分泌和免疫炎症反应。乙酸乙酯通过使胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 丝氨酸磷酸化表达减少、酪氨酸磷酸化表达增加,促使 IRS-PI3K-AKT 磷酸化激活,正向调控 GLUT4,增加组织的葡萄糖摄取<sup>[23]</sup>。SCFAs 作用于结肠黏膜的游离脂肪酸受体 2,激活 G 蛋白偶联受体 41 和 G 蛋白偶联受体 43,通过磷酸化 ERK 和 p38 MAPK 途径,上调胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的表达,增强过氧化物酶体增殖活化受体  $\gamma$  (peroxisome proliferation activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 活性,增加线粒体解偶联蛋白 2 的表达,提高 AMP/ATP 比值,从而通过 AMPK 刺激肝脏和脂肪组织的氧化代谢,可以作为一种廉价和选择性的 PPAR $\gamma$  调节剂用于治疗<sup>[24-26]</sup>。SCFAs 对维持肠道的屏障功能也有一定的作用,IR 患者体内 SCFAs 的产生较少,导致肠道屏障受损,细菌产生的炎性进入血液循环,导致机体发生慢性炎症,促进 IR 的发生<sup>[27]</sup>。SCFAs 还可调控内质网蛋白质分子的正确折叠、促进质膜的运动和融合,在分泌性和膜性蛋白质二级和高级结构形成、蛋白质的运输和分泌中有重要作用,直接影响胰岛素的生物学功能和 A $\beta$  的产生,并抑制淀粉样蛋白的聚集。丁酸钠通过抑制组蛋白去乙酰化酶,下

调 ERS 相关凋亡通路蛋白的表达,抑制 ERS 的相关通路减轻 T2DM<sup>[28]</sup>。

**4.2 GABA** GABA 是四碳非蛋白质氨基酸,宏基因组 DNA 测序显示,肠道菌群谷氨酸脱羧酶编码基因丰富,多种菌属可以产生或代谢 GABA,其中拟杆菌属、副拟杆菌属和埃希杆菌属的产生通路表达活跃。作为重要的抑制性神经递质,GABA 以两性离子及多分子构象共存形式发挥多样的生理功能,调节突触传递、促进神经发育;在胰腺作为胰岛内的自分泌或旁分泌信号,刺激胰岛素释放和预防胰腺损伤,抑制胰高血糖素分泌,可改变宿主行为模式并调节葡萄糖稳态<sup>[29-30]</sup>。GABA 还可通过影响肠道菌群改善 SCFAs 的分布<sup>[31]</sup>。代谢功能障碍小鼠接受 GABA 或 GABA 产生菌株 *L. brevis* DPC6108/*L. brevis* DSM32386 干预后,葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS) 增加,葡萄糖漂移率明显改善<sup>[32]</sup>。GABA 可上调肝脏糖原合成酶及胰岛素诱导基因的表达,促进 IR 大鼠 GLUT4 基因表达,抑制葡萄糖-6-磷酸酶等糖异生酶的表达,加强肝脏和肌肉对葡萄糖的摄取和利用,提高胰岛素敏感性,缓解 IR,已成为治疗糖尿病的新型功能因子。有研究表明,GABA 引起膜去极化和 Ca<sup>2+</sup> 流入,激活 PI3K/AKT 依赖的生长和存活通路,并恢复  $\beta$  细胞质量<sup>[33]</sup>。GABA 优先上调与细胞增殖相关的通路,形成具有独特转录特征的细胞亚群,包括尿皮质素 3、无翅整合位点 4 和肝细胞黏附分子 2,激活 AMPK 和 AKT 通路,增强中枢和外周组织的葡萄糖处理和糖原合成,抑制 GSK-3 $\beta$ <sup>[34]</sup>。GABA 通过抑制大脑皮层中 Fas 依赖和线粒体依赖的凋亡通路,抑制与神经系统相关的糖尿病并发症,并可以有效降低血清鞘脂,而鞘脂是 IR 的标志<sup>[35]</sup>。

**4.3 5-HT** 5-HT 为吲哚衍生物,约 90% 生成并储存于肠道的肠嗜铬细胞。肠道产孢类细菌通过影响色氨酸羟化酶 (tryptophan hydroxylase, Tph) 的表达调控 5-HT 生成,虽然机制尚不完全清楚,但已提出 SCFAs 刺激 Tph1 表达的作用,此外,次生胆汁酸也能促进 5-HT 的生物合成<sup>[36-37]</sup>。5-HT 显著诱导过氧化物酶体增殖活化受体共激活因子 1 的 mRNA 表达,并调节 ERK 通路,诱导小鼠骨骼肌线粒体活性增加和能量代谢的升高,缓解代谢紊乱,促进胰岛细胞增殖<sup>[38]</sup>。5-羟色胺 2c 受体激动剂 (5-HT<sub>2c</sub>R) 可改善糖耐量受损,同时降低血糖胰岛素水平,而活化中枢 5-HT<sub>2c</sub>R 激发厌食效应,减少 A $\beta$  的产生。在妊娠小鼠模型中,5-HT 通过 5-HT<sub>2b</sub> 受体和 5-HT<sub>3</sub> 受体以

旁分泌/自分泌方式促进细胞增殖和 GSIS<sup>[39]</sup>。除此之外,叫噪衍生物还可以抑制淀粉样蛋白聚集、延迟积累<sup>[40]</sup>。5-HTR 的配体化合物是否能够成为治疗 T2DM 和 AD 的潜在药物,已成为新的研究方向。

## 5 结语

肠道菌群代谢产物失调可引起 IR, IR 可引起 T2DM 及 AD,而 T2DM 又是 AD 的危险因素。IR 与衰老相关疾病密切相关,但其始动因素存在较多争议,肠道微环境呈现了一个新视角,从而为 IR 相关衰老性疾病的防治提供了一个新靶点。调整肠道菌群,使其结构及代谢产物处于对人体生理机能调控的最佳状态,是防治 T2DM、AD 等 IR 相关衰老性疾病的更有效方法之一。

## 参考文献

[1] Maffei VJ, Kim S, Blanchard E 4th, et al. Biological aging and the human gut microbiota[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017,72(11):1474-1482.

[2] Shoemark DK, Allen SJ. The microbiome and disease: reviewing the links between the oral microbiome, aging, and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015,43(3):725-738.

[3] Craft S, Cholerton B, Baker LD. Insulin and Alzheimer's disease: untangling the web[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013,33(Suppl 1):S263-S275.

[4] Zhao WQ, Townsend M. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009,1792(5):482-496.

[5] Neth BJ, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease: bioenergetic linkages[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017,9:345.

[6] L'Episcopo F, Drouin-Ouellet J, Tirolo C, et al. GSK-3 $\beta$ -induced Tau pathology drives hippocampal neuronal cell death in Huntington's disease: involvement of astrocyte-neuron interactions[J]. *Cell Death Dis*, 2016,7(4):e2206.

[7] Lee HK, Kwon B, Lemere CA, et al. mTORC2(Rictor) in Alzheimer's Disease and reversal of amyloid- $\beta$  expression-induced insulin resistance and toxicity in rat primary cortical neurons[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017,56(3):1015-1036.

[8] Murphy LO, Blenis J. MAPK signal specificity: the right place at the right time[J]. *Trends Biochem Sci*, 2006,31(5):268-275.

[9] Du Y, Du Y, Zhang Y, et al. MKP-1 reduces A $\beta$  generation and alleviates cognitive impairments in Alzheimer's disease models[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019,4:58.

[10] Pruzin JJ, Nelson PT, Abner EL, et al. Review: relationship of type 2 diabetes to human brain pathology[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018,44(4):347-362.

[11] Moreno-Gonzalez I, Edwards Iii G, Salvadores N, et al. Molecular interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease through cross-seeding of protein misfolding[J]. *Mol Psychiatry*, 2017,22(9):1327-1334.

[12] Bharadwaj P, Wijesekera N, Liyanapathirana M, et al. The link

between type 2 diabetes and neurodegeneration: roles for amyloid- $\beta$ , amylin, and tau proteins[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017,59(2):421-432.

[13] Oskarsson ME, Paulsson JF, Schultz SW, et al. In vivo seeding and cross-seeding of localized amyloidosis: a molecular link between type 2 diabetes and Alzheimer disease[J]. *Am J Pathol*, 2015,185(3):834-846.

[14] Smith P, Willemsen D, Popkes M, et al. Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish[J]. *Elife*, 2017,6:e27014.

[15] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice[J]. *Science*, 2013,341(6150):1241214.

[16] Harsch IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "old" diseases[J]. *Med Sci(Basel)*, 2018,6(2):32.

[17] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006,444(7122):1027-1031.

[18] Łuc M, Misiak B, Pawłowski M, et al. Gut microbiota in dementia. Critical review of novel findings and their potential application[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021,104:110039.

[19] Soto M, Herzog C, Pacheco JA, et al. Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism[J]. *Mol Psychiatry*, 2018,23(12):2287-2301.

[20] 吴敏,刘伶. 免疫性血小板减少症患者肠道菌群宏基因组学研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(2):139-142.

[21] 雷宇,吴琼,梁雪红,等. 微生物菌群与抗肿瘤药物疗效相关性的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2020,13(9):949-953.

[22] Leszek J, Trypka E, Tarasov VV, et al. Type 3 diabetes mellitus: a novel implication of Alzheimer's disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2017,17(12):1331-1335.

[23] Ooi J, Adamu HA, Imam MU, et al. Polyphenol-rich ethyl acetate fraction isolated from *Molinieria latifolia* ameliorates insulin resistance in experimental diabetic rats via IRS1/AKT activation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018,98:125-133.

[24] Elgamal DA, Abou-Elghait AT, Ali AY, et al. Ultrastructure characterization of pancreatic  $\beta$ -cells is accompanied by modulatory effects of the HDAC inhibitor sodium butyrate on the PI3/AKT insulin signaling pathway in juvenile diabetic rats[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020,503:110700.

[25] Zhang JM, Sun YS, Zhao LQ, et al. SCFAs-induced GLP-1 secretion links the regulation of gut microbiome on hepatic lipogenesis in chickens[J]. *Front Microbiol*, 2019,10:2176.

[26] den Besten G, Bleeker A, Gerding A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR $\gamma$ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation[J]. *Diabetes*, 2015,64(7):2398-2408.

[27] Bekkering P, Jafri I, van Overveld FJ, et al. The intricate association between gut microbiota and development of type 1, type 2 and type 3 diabetes[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2013,9(11):1031-1041.

[28] Hu Y, Liu J, Yuan Y, et al. Sodium butyrate mitigates type 2 diabetes by inhibiting PERK-CHOP pathway of endoplasmic reticulum stress[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018,64:112-121.

[29] Everington EA, Gibbard AG, Swinny JD, et al. Molecular characterization of GABA-A receptor subunit diversity within major peripheral organs and their plasticity in response to early life psychosocial stress[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018,11:18.

[30] Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic  $\beta$ -cell electrical activity and insulin secretion; of mice and men[J]. *Physiol Rev*, 2018,98(1):117-214.

[31] Si X, Shang W, Zhou Z, et al. Gamma-aminobutyric acid enriched rice bran diet attenuates insulin resistance and balances energy expenditure via modification of gut microbiota and short-chain fatty acids[J]. *J Agric Food Chem*, 2018,66(4):881-890.

[32] Patterson E, Ryan PM, Wiley N, et al. Gamma-aminobutyric acid-producing lactobacilli positively affect metabolism and depressive-like behaviour in a mouse model of metabolic syndrome[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):16323.

[33] Sohrabipour S, Sharifi MR, Talebi A, et al. GABA dramatically improves glucose tolerance in streptozotocin-induced diabetic rats fed with high-fat diet[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018,826:75-84.

[34] Untereiner A, Abdo S, Bhattacharjee A, et al. GABA promotes  $\beta$ -cell proliferation, but does not overcome impaired glucose homeostasis associated with diet-induced obesity[J]. *FASEB J*, 2019,33(3):3968-3984.

[35] Ngo DH, Vo TS. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid[J]. *Molecules*, 2019,24(15):2678.

[36] Reigstad CS, Salmons CE, Rainey JF 3rd, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells[J]. *FASEB J*, 2015,29(4):1395-1403.

[37] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018,23(6):716-724.

[38] Watanabe H, Nakano T, Saito R, et al. Serotonin improves high fat diet induced obesity in mice[J]. *PLoS One*, 2016,11(1):e0147143.

[39] Moon JH, Kim YG, Kim K, et al. Serotonin regulates adult  $\beta$ -cell mass by stimulating perinatal  $\beta$ -cell proliferation[J]. *Diabetes*, 2020,69(2):205-214.

[40] Pappolla MA, Perry G, Fang X, et al. Indoles as essential mediators in the gut-brain axis. Their role in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2021,156:105403.

[收稿日期 2021-08-31][本文编辑 韦颖 吕文娟]

本文引用格式

王中英,常丽娜,Xiang Fang. 肠道菌群代谢产物与胰岛素抵抗相关衰老疾病的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2022,15(1):86-90.

新进展综述

# 白细胞介素 1 与绝经后骨质疏松症相关性研究进展

俸 玉, 姚 娜, 袁博琳(综述), 陈奇刚(审校)

基金项目: 云南省科技计划项目[编号:2017FF116(-043)]; 昆明市卫生健康委医药卫生科技计划项目(编号:2018-1101-006); 昆明市科技计划项目(编号:2019-1-S 25318000001398)

作者单位: 650500 昆明, 云南中医药大学(俸 玉, 袁博琳); 650505 昆明, 云南中医药大学第三附属医院(姚 娜, 陈奇刚)

作者简介: 俸 玉, 在读硕士研究生, 研究方向: 运动系统疾病的中西医结合康复。E-mail: 1781257273@qq.com

通信作者: 陈奇刚, 大学本科, 学士学位, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 骨质疏松症、骨关节的中西医康复。E-mail: 179981715@163.com

**[摘要]** 绝经后骨质疏松症(PMOP)是一种绝经后妇女发病率日趋上升的全身骨性疾病,探讨其发病机制,并针对其机制找到能够预防甚至治疗 PMOP 的方法,是全球公共卫生亟待解决的重要问题。近年来研究发现,白细胞介素 1(IL-1)在 PMOP 发生发展过程中有明显的作用。该文将通过 IL-1 与 PMOP 的相关性研究进展进行总结,以期为 PMOP 防治及相关分子机制研究提供理论依据。

**[关键词]** 绝经后骨质疏松症; 白细胞介素 1; 成骨细胞; 破骨细胞

**[中图分类号]** R 580 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)01-0090-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.01.19