

## 肠道菌群对 1 型糖尿病肠道通透性及免疫作用机制研究进展

于莹莹, 张小莉\*, 宋超杰, 陈维维

(河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

**摘要** 1 型糖尿病(Diabetes mellitus type1, T1DM)是一种青少年易发的胰岛 $\beta$ 细胞被定向破坏引起的自身免疫性疾病,其发病机制可能与遗传、环境、免疫等因素有关。近年来研究发现,肠道菌群可能作为环境因素参与了 T1DM 的进程。在 T1DM 患者及动物模型肠道内存在菌群失调,肠道菌群可通过调节肠道通透性、固有免疫和适应性免疫等影响 T1DM 的疾病进程。综述了近年来国内外学者对肠道菌群与 T1DM 的发病机制关系的研究新进展,以期为 T1DM 的防治提供参考。

**关键词** 1 型糖尿病(Diabetes mellitus type1, T1DM);菌群失调;肠道通透性;固有免疫;适应性免疫

**中图分类号** Q939.93;R587.1 **文献标识码** A **文章编号** 1005-7021(2019)04-0115-07

doi:10.3969/j.issn.1005-7021.2019.04.018

## Advances in Intestinal Permeability and Immune Mechanism of Intestinal Flora on Type 1 Diabetes

YU Ying-ying, ZHANG Xiao-li, SONG Chao-jie, CHEN Wei-wei

(Henan Uni. of Trad. Chinese Med., Zhengzhou 450046)

**Abstract** Diabetes mellitus type1 (T1DM) is an autoimmune disease and prone to adolescents caused by  $\beta$  cells in pancreas islet being directionally disrupted. Its pathogenesis may have been related to genetic, environmental, immune, and other factors. It was found recently that intestinal flora may participate in the process of T1DM as an environmental factor. There is a dysbacteriosis in the intestinal tract of T1DM patients and animal models. Intestinal flora can affect the progression of T1DM by regulating intestinal permeability, innate immunity, and adaptive immunity. This article reviewed recent advances in the research on the relationship between intestinal flora and pathogenesis of T1DM, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of T1DM.

**Keywords** diabetes Mellitus Type 1; dysbacteriosis; intestinal permeability; innate immunity; adaptive immunity

1 型糖尿病(Diabetes mellitus type1, T1DM)是一种胰岛 $\beta$ 细胞被定向破坏,进而引起胰岛素分泌绝对不足的器官特异性、自身免疫性疾病。该病多发于儿童和青少年,患者血糖较高,需终身注射胰岛素,治疗不当或不及时极易引起并发症,严重时可导致患者死亡。2017 年第 8 版 IDF(International

Diabetes Federation)糖尿病地图显示<sup>[1]</sup>,全球 25.4 亿 0~19 岁人口中,T1DM 患者约 110 万名,每年新增确诊病例 13 万名。中国有 47 000 名 1 型糖尿病患者(0~19 岁),居世界第四位。T1DM 发病机制较复杂,现有研究认为与遗传、环境、免疫等因素有关<sup>[2]</sup>,但遗传因素并不能完全解

基金项目:2017 年度河南省科技攻关计划项目(172102310091);河南中医药大学 2018 年研究生创新基金项目(YJS2018B03);河南中医药大学 2017 年研究生科研苗圃工程(MPYJS-2018-05)

作者简介:于莹莹 女,硕士研究生,中级检验师。主要从事中药提取物通过调节肠道菌群对 1 型糖尿病的相关作用研究。

E-mail: huiqingyingying@126.com

\* 通讯作者。女,教授,博士,硕士生导师。主要从事免疫相关疾病与感染性疾病机理及中医药防治研究。E-mail: zxl7666@163.com

收稿日期:2019-01-21

释 T1DM 发病率的逐年升高,环境因素可能更多地参与到疾病的发生并越来越受到重视<sup>[3,4]</sup>,近年来研究显示肠道菌群作为环境因素可能参与了 T1DM 的发生<sup>[5]</sup>,T1DM 患者或动物模型中存在肠道菌群失调,通过改变出生环境、应用抗生素或调整饮食等改变肠道菌群,能够影响 T1DM 发病<sup>[6]</sup>。虽然 T1DM 患者显示肠道微生物生态失衡,目前还不清楚这是否是原因或结果。本文将对近年来肠道菌群改变与 T1DM 发病机制关系进行综述,探讨改变肠道微生物组成对预防 T1DM 的可能性。

## 1 肠道菌群组成及功能

人体微生物群在婴儿时期开始形成<sup>[7]</sup>,主要由细菌、古生菌、病毒、真菌组成,因生态需求不同,从而寄生在人体不同部位。肠道微生物总数量最多,几乎与人体细胞总数量相等,约  $3.8 \times 10^{13}$  个,重约 0.2 kg,从小肠到结肠以指数方式增长,结肠是人体肠道菌群含量最多的部位<sup>[8]</sup>。肠道菌群与人体互利共生,不同地区、种族、人群间肠道微生物构成存在差异<sup>[9]</sup>,种类主要包括放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、疣微菌门,其中优势菌群为拟杆菌门和厚壁菌门。肠道菌群通过肠黏膜屏障与肠上皮细胞隔离,黏膜屏障由黏液、黏液糖蛋白、 $\alpha$ -防御素、C 型凝集素、溶菌酶、磷脂酶 A2 和分泌型 IgA 等多种抗菌分子组成<sup>[10]</sup>。

肠道菌群参与消化、提供营养物质<sup>[11]</sup>,调节肠上皮生长、分化及炎症反应<sup>[12]</sup>,调节肠道神经系统<sup>[13]</sup>,调控黏膜免疫发育<sup>[14]</sup>,赋予机体抵御病原体入侵的能力。健康状态下,共生菌和病原菌之间存在完美平衡,与免疫系统相互作用以维持肠道稳态<sup>[15]</sup>。饮食结构、抗生素的使用、压力等会改变肠道菌群组成和结构,进而诱发炎症性肠病、肥胖、心血管疾病、糖尿病等慢性疾病<sup>[16]</sup>。这种肠道菌群、肠道黏膜屏障、免疫系统间的平衡被破坏称为菌群失调<sup>[17]</sup>。

## 2 T1DM 中肠道菌群的改变

目前,肠道菌群检测方法已由基本细菌培养发展到 PCR 技术、16S rRNA 指纹图谱技术、宏基因组测序技术等,这些新技术使肠道菌群与

T1DM 发病关系研究取得新进展。T1DM 肠道菌群改变主要表现在结构和功能上,如菌群多样性下降<sup>[18]</sup>、拟杆菌门/厚壁菌门比例升高<sup>[5]</sup>、乳杆菌属和双歧杆菌属数量减少<sup>[19]</sup>、产丁酸盐的细菌如 *Roseburia faecis* 和 *Faecalibacterium prausnitzii* 显著减少<sup>[20]</sup>等。

### 2.1 菌群结构改变

Huang 等<sup>[5]</sup>通过比较 12 名 T1DM 患者和 10 名健康者肠道菌群的种类,发现 T1DM 患者的肠道菌群与健康者不同,拟杆菌门为 T1DM 患者肠道优势菌群,厚壁菌门为健康者优势菌群,T1DM 患者拟杆菌门/厚壁菌门比例升高。Alkanani 等<sup>[21]</sup>在丹佛市区招募 4 组受试人群,通过检测血清 GAD65 抗体、胰岛素抗体、ICA512 抗体、ZnT8 抗体和对粪便样本进行 16S rRNA 高通量测序分析肠道菌群,验证了肠道微生物群变化与 T1DM 的进展相关这一假设。结果显示,血清反应阳性受试者和血清反应阴性的一级亲属间肠道菌群生物多样性方面无明显差异,厚壁菌门中链型杆菌属、拟杆菌门家族、普雷沃氏菌属、RC9 肠道组细菌在血清反应阳性受试者中丰度显著升高;与没有自身免疫家族史的健康对照受试者相比,血清反应阳性受试者具有较高丰度的拟杆菌门家族、普雷沃氏菌属、RC9 肠道组细菌;与血清反应阳性受试者及新发病受试者相比,健康对照受试者具有较高丰度的乳杆菌属和葡萄球菌属;具有多个自身抗体和一个自身抗体的血清反应阳性受试者中,拟杆菌属和普雷沃氏菌属的丰度有分别增加和减少的趋势;采用典型判别分析识别肠道微生物群的组成成分,这些成分在不同群体具有不同多样性,自身抗体阳性个体和血清阴性一级亲属的肠道微生物组聚集在一起,但新发病人和健康对照受试者肠道微生物形成良好的分离簇。Leiva-Gea 等<sup>[18]</sup>比较了 15 名 T1DM 儿童、15 名青少年发病的成年型糖尿病 2 型(maturity-onset diabetes of the young 2, MODY2)和 13 名健康儿童的肠道菌群,发现与健康对照者相比,T1DM 的肠道微生物群在分类学和功能水平上不同,T1DM 微生物群多样性显著降低,拟杆菌属、瘤胃球菌属、布劳特氏菌属和链球菌属的相对丰度增加,双歧杆菌属、罗氏菌属、*Faecalibacterium*、毛螺菌属相对丰度减低。T1DM 的血清促炎细胞因子和脂多糖含

量增加,且与肠道微生物组成存在显著相关性。Goffau 等<sup>[20]</sup>发现 T1DM 肠道中产丁酸盐的细菌如 *Roseburia faecis* 和 *Faecalibacterium prausnitzii* 显著减少,进一步研究发现,给予非肥胖糖尿病(NOD)小鼠专门的饮食,这些饮食在结肠中发酵后释放大量的乙酸盐或丁酸盐,进而为 NOD 小鼠提供较强的自身免疫性糖尿病保护作用,即使在免疫耐受性破坏后给药,也同样能起到保护作用<sup>[22]</sup>,提示若增加产丁酸盐细菌数量,则可一定程度上起到保护作用。

## 2.2 菌群功能的改变

Leiva-Gea 等<sup>[18]</sup>发现,由于菌群组成的差异,各研究小组间某些微生物的功能明显过剩或不足。根据 16S rRNA 基因测序数据预测宏基因组功能组成,在 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 通路热图 (Heat map) 中,与 MODY2 和健康对照者相比,T1DM 患者肠道微生物群中涉及 LPS 生物合成,细菌侵入上皮细胞,ABC 转运,抗原加工和呈递以及趋化因子信号通路相关的基因数量增加,涉及碳水化合物和能量代谢等代谢途径的基因数量减少。某种途径相关基因的相对丰度增加,可以表明微生物群在此途径的代谢能力增加。

总之,肠道菌群的丰度、多样性及菌群代谢产物的改变都与 T1DM 有关,这可能是因为肠道菌群的多样性和数量下降,消化多样食物的能力下降,其发酵产物种类和数量减少并可能最终导致包括糖尿病在内的代谢疾病。

## 3 肠道菌群引起 T1DM 的机制

引起 T1DM 的机制复杂,目前仍处于研究阶段。一般认为肠道菌群通过改变肠道通透性、菌群及其代谢产物的相互作用、调节固有免疫和适应性免疫来参与 T1DM 的进程。

### 3.1 肠道菌群改变肠道通透性

肠黏膜屏障主要由肠上皮细胞之间的紧密连接以及肠细胞和杯状细胞分泌的黏液组成,具有维持肠黏膜通透性并隔离肠腔内异体抗原的作用。黏液分为两层,即覆盖于上皮细胞表面的薄层和含有共生菌的厚层。当外层的黏液层被破坏,病原菌和共生菌就会接触到肠上皮细胞,进而引起感染<sup>[23]</sup>,胰腺引流淋巴结(胰岛细胞特异性

自身抗原被呈递的场所)中的致病性 T 细胞,尤其是致糖尿病的 CD8<sup>+</sup> T 细胞将被激活并增殖,促进胰岛炎<sup>[24]</sup>。Maffeis 等<sup>[25]</sup>通过选择 10 名意大利健康受试者和 10 名有 T1DM 风险的儿童参与病例对照研究,发现 T1DM 风险儿童的乳果糖排泄量、尿液中乳果糖和甘露醇百分比显著高于健康受试者,提示 T1DM 风险儿童的肠道通透性较健康受试者增加;包括 *Dialister invisus*、*Gemella sanguinis* 和 *Bifidobacterium longum* 在内的三种细菌存在于 60% 以上的 T1DM 风险儿童中,在健康受试者中含量较少,且这三种微生物的存在与肠道通透性之间呈正相关。当肠道通透性增加,肠道毒素、感染因素、食物抗原就会从肠腔转移到肠黏膜,从而促进炎症的发展,最终导致 T1DM 的发生<sup>[26]</sup>。

### 3.2 菌群及其代谢产物的相互作用

微生物群落中存在的物种多样性和数量创造了多物种间代谢相互作用的潜力<sup>[27]</sup>,肠道菌群和致病菌竞争营养物质和生存空间,使致病菌定殖减少,可产生短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、活性氧、细菌素抑制病原菌的生长或杀灭病原菌<sup>[28]</sup>。肠道菌群可产生人体必要的氨基酸、维生素等,合成乳酸盐及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等。SCFAs 不仅是肠上皮细胞的能量来源,还可增强上皮屏障功能<sup>[29]</sup>,同时作为一种信号分子,可促进胰高血糖素样肽-1 酰胺(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)的产生,GLP-1 可增强胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,进而降低血糖<sup>[30]</sup>。产 SCFAs 细菌丰度在 T1DM 患者中显示改变,Brown 等<sup>[31]</sup>通过宏基因组测序 T1DM 患者和对照者的粪便样品发现,与对照组相比,T1DM 患者多种细菌属的含量明显较少,如丁酸盐产生菌 *Faecalibacterium* 和 *Subdoligranulum*、粘蛋白降解菌如 *Prevotella* 和 *Akkermansia*。而其他产 SCFAs 的菌,如拟杆菌属, *Veillonella* 和 *Alistipes* 在糖尿病患者中更为丰富。丁酸盐和乳酸盐能诱导肠道内皮细胞合成黏液素,从而抵御病原菌入侵,不产乳酸盐的细菌可抑制黏液素合成,进而导致 T1DM。Needell 等<sup>[32]</sup>选用 Kilham 大鼠病毒诱导 LEW1. WR1 大鼠产生 T1DM,在怀孕前通过饮水方式给予 SCFAs,并且断奶后继续用 SCFAs 处理,可明显改善后代的 T1DM,但只在断奶后给予 SC-

FAs 时,不能有效预防大鼠 T1DM。研究发现,LPS 为革兰阴性细菌细胞壁主要成分,也称内毒素,有增加促炎细胞因子水平和损害胰腺  $\beta$  细胞的作用<sup>[33]</sup>,由于 T1DM 患者体内存在肠黏膜通透性增加,会导致 LPS 及脂肪酸泄漏,进而激活 TLR4 (Toll 样受体 4) 导致全身性炎症<sup>[34]</sup>。

### 3.3 调节固有免疫和适应性免疫

肠黏膜免疫系统包括肠上皮淋巴细胞、固有层淋巴细胞以及集合淋巴结等,肠上皮淋巴细胞中 CD3<sup>+</sup> T 细胞占大多数,B 细胞及 NK 细胞占少数,固有层淋巴细胞主要包括 T 细胞和 B 细胞,其中 T 细胞主要是 CD4<sup>+</sup> T 细胞,能分泌 IL-10,抑制肠道炎症<sup>[35]</sup>。肠固有层中存在巨噬细胞、树突状细胞(Dendritic cells, DCs),肠系膜淋巴结中也有 DCs 分布,DCs 是有效抗原提呈细胞,可从肠腔提取微生物抗原并呈递给黏膜组织中的 T 细胞<sup>[36]</sup>。肠黏膜免疫系统既对共生菌及食物抗原产生免疫耐受,又对病原菌产生强大免疫反应、对感染保持反应,处于一种平衡状态<sup>[36]</sup>。肠道菌群可通过调节固有免疫和适应性免疫应答,进而促使肠黏膜免疫失衡,从而引发 T1DM。

**3.3.1 调节固有免疫** 肠道菌群调节固有免疫主要通过 Toll 样受体和胰腺巨噬细胞。病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)是病原体的保守结构,如脂多糖、肽聚糖、脂蛋白、核酸等,PAMPs 可与相应模式识别受体(Pattern recognition receptors, PRRs)结合,其中最著名的 PRRs 为 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)。在人体和 NOD 鼠肠内,DCs 可通过 TLR9 或者 TLR3 活化,进而增强 IFN- $\alpha$  的分泌,最终促进 T 细胞的活化以及 T1DM 的发展<sup>[37-38]</sup>。T1DM 时,DCs 可以表达自身抗原,激活自身反应性 T 细胞,从而损伤和破坏胰腺  $\beta$  细胞<sup>[39]</sup>。Burrows 等<sup>[40]</sup>选用敲除髓系分化初级应答基因——MyD88(TLR 信号通路中的衔接蛋白)基因的 NOD 鼠,分别置于无菌环境(germ-free, GF)和无特定病原菌(specific pathogen-free, SPF)环境,处于 GF 环境中的 NOD 鼠,出现糖尿病症状;而在 SPF 环境中,NOD 鼠可完全免于糖尿病,给予抗生素处理,杀死部分细菌,部分小鼠恢复糖尿病。这表明 MyD88 基因缺陷可阻止 T1DM 的发展,且可通过肠道微生物群进行调节;紧接着选用含有多

种乳酸菌菌株的益生菌混合物 VSL3(一种人类来源的益生菌)、ASF(modified Schaedler's flora)和节段丝状细菌(SFB),各分别定殖处于 GF 环境下的普通 NOD 鼠和 MyD88-NOD 鼠肠道中,在 13 周时进行胰岛组织病理学评估,发现 VSL3、ASF、SFB 的定殖均无法缓解普通 NOD 鼠的胰岛炎,但均可抑制 MyD88-NOD 鼠的胰岛炎,与处于 SPF 环境下的 MyD88-NOD 鼠相比,这些细菌均不能提供完全的胰岛炎保护;这表明 MyD88 缺失时,可能由不同的微生物触发不同的通路,进而产生保护作用。在早期胰岛素炎时,胰腺被多个淋巴细胞及巨噬细胞浸润,胰腺巨噬细胞可与胰岛  $\beta$  细胞及血管壁充分接触,并向血管腔内投射小突起,超微结构分析显示,胰腺巨噬细胞可捕获胰岛素多肽,形成致密核心,并将胰岛颗粒呈递给 CD4<sup>+</sup> T 细胞,导致胰岛  $\beta$  细胞被破坏<sup>[41-42]</sup>。Ferris 等<sup>[41]</sup>发现,NOD 鼠的胰腺巨噬细胞更敏感、活跃,注射 LPS 时,可引起胰腺的快速炎症反应,提示胰岛巨噬细胞可接触并对循环 LPS 产生反应,从而促进 T1DM 的发生,这与 T1DM 时菌群代谢产物 LPS 血清水平升高相一致。

肠道菌群可产生大量细菌蛋白,目前,许多细菌蛋白已经被证明与胰腺自身抗原具有相似分子结构,如 *Leptotrichia goodfellowii* (梭杆菌门中的一种)的 magnesium transporter(Mgt 蛋白)和胰岛特异性葡萄糖 6 磷酸酶相关蛋白(IGRP)具有相似性。在 T1DM 患者及 NOD 鼠体内,IGRP 均在胰腺中特异表达,IGRP<sub>206-214</sub> 肽(VYLKTNVFL)是一种重要的抗原表位,可激活 TCR NY8.3 CD8<sup>+</sup> T 细胞,进而导致胰岛被破坏<sup>[43-44]</sup>。Tai 等<sup>[45]</sup>研究发现,与野生型 NY8.3 NOD 小鼠相比,MyD88<sup>-/-</sup> CD8<sup>+</sup> TCR NY8.3 转基因 NOD 小鼠胰腺中有更多的 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润,*Leptotrichia goodfellowii*、梭菌属的丰度升高,其微生物肽模拟物 W15944(源自 Mgt)丰度升高,且与 IGRP 有同源性,可经 APC 细胞提呈给 NY8.3 CD8<sup>+</sup> T 细胞并加速 T1DM 的发展,并且具有 MyD88 依赖性。这表明,含有与胰岛自身抗原相似微生物肽的细菌可以通过固有免疫调控 T1DM 的发展。

**3.3.2 调节适应性免疫** 黏膜 DCs 可呈递共生菌和病原菌的抗原,诱导 B 细胞分泌 IgA,保护黏膜免受病原菌的侵袭,减少炎症信号。B 细胞除

能分泌抗体外,在 T1DM 的发展中也起到重要作用。Montandon 等<sup>[46]</sup>证明,未甲基化的 CpG 脱氧寡核苷酸激活前 B 细胞,在体内和体外都能保护 NOD 小鼠免受 T1DM 的侵袭。DCs 还可把共生菌抗原呈递给 T 细胞,进而诱导 Th1、Th2、Th17、Tfh (T 滤泡辅助细胞)<sup>[47]</sup>。Ivanov 等<sup>[48]</sup>发现肠内分节丝状细菌(SFB)可诱导 CD4<sup>+</sup> Th17 细胞分泌 IL-17 及 Tfh 细胞<sup>[47]</sup>的生成。Tai 等<sup>[49]</sup>提出 IL-17 是一种促糖尿病细胞因子。李斯特菌能够诱导 Th1 细胞的生成<sup>[24]</sup>,梭状芽胞杆菌、拟杆菌及变形杆菌门中的某种细菌能够诱导调节性 T 细胞(Treg 细胞)的生成<sup>[50]</sup>,而 Th1/Th17/Treg 轴在通过改变肠道菌群调控 T1DM 易感性方面发挥了重要作用<sup>[51]</sup>。

#### 4 以肠道菌群为靶点的 T1DM 防治

使用益生菌如乳酸杆菌、双歧杆菌、抗生素等调节肠道菌群,改善菌群失调,可有效控制 T1DM。Ho 等<sup>[52]</sup>通过给 T1DM 患者服用益生元,可明显改变肠道微生物群组成和肠道通透性,进而降低血糖。粪便微生物群移植 FMT(Fecal Microbiota Transplantation)是一种新兴技术,可改变受者肠道菌群,促进健康,主要用于治疗肠易激综合征和功能性便秘<sup>[53]</sup>。目前暂无关于 FMT 是否有益于改善和预防人类 T1DM 的报道,但 FMT 对于 T1DM 小鼠具有良好的效果,Peng 等<sup>[54]</sup>通过饮用水将抗糖尿病雌性 MyD88<sup>-/-</sup>-NOD 小鼠的粪便细菌转移到雌性 NOD/LtJ 小鼠,在暴露于“细菌污染”的水后观察受体小鼠的糖尿病发生率,该水每周新鲜制备 2 次,持续 3 周,同时选用野生型 B6、NOD/Caj 粪处理,正常清洁水喂养雌性 NOD/LtJ 小鼠作为对照,结果显示,只有来自 MyD88<sup>-/-</sup>-NOD 小鼠的肠道微生物群延迟了 T1DM 的发展并降低了 T1DM 发病率。微生物疫苗已在 T1DM 动物模型上取得较好效果,卡介苗等已经进入临床试验<sup>[55]</sup>。

#### 5 展 望

T1DM 虽与遗传因素息息相关,但随着生活方式、环境的改变,T1DM 发病率逐年升高,越来越多的证据表明,肠道菌群的改变与 T1DM 密切相关。T1DM 肠道菌群的改变主要是以菌群多样

性下降、拟杆菌门/厚壁菌门比例升高为主的结构改变和产丁酸盐等短链脂肪酸细菌丰度下降及细菌 LPS 水平提高为主的功能性改变;改变的肠道菌群可增加肠黏膜屏障的通透性,进而导致病原菌易位、有害代谢产物 LPS 等释放,进一步刺激固有免疫和适应性免疫,从而加重 T1DM。肠道微生物组可能是 T1DM 易感和发病机制的关键调节因子,但肠道菌群的种类庞大,代谢产物众多,且出生方式(顺产或剖宫产)、出生后的饮食、药物、周围环境都会对肠道菌群产生影响,肠道菌群与 T1DM 的发病机制暂未完全阐明,还需进一步研究,以确定某些肠道菌群的存在及菌群代谢产物与糖尿病自身免疫反应之间详细因果关系,摸清具体信号通路,从而掌握 T1DM 患者肠道菌群组成或功能触发因素、利用肠道菌群及其生物学标志预测胰岛自身免疫,开发更多以菌群为靶点的新药物,治疗和预防 T1DM,以减轻 T1DM 患者的痛苦和经济压力。

#### 参考文献:

- [1] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138: 271-281.
- [2] Mejía-León ME, Barca AM. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution[J]. Nutrients, 2015, 7(11): 9171-9184.
- [3] Hu Y, Wong FS, Wen L. Antibiotics, gut microbiota, environment in early life and type 1 diabetes[J]. Pharmacol Res, 2017, (119): 219-226.
- [4] Gülden E. Lifestyle Factors Affecting the Gut Microbiota's Relationship with Type 1 Diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2018, 18(11): 111.
- [5] Huang Y, Li SC, Hu J, et al. Gut microbiota profiling in Han Chinese with type 1 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 141: 256-263.
- [6] Paun A, Yau C, Danska JS. The Influence of the Microbiome on Type 1 Diabetes[J]. J Immunol, 2017, 198(2): 590-595.
- [7] Korpela K, de Vos WM. Early life colonization of the human gut: microbes matter everywhere[J]. Curr Opin Microbiol, 2018, 44: 70-78.
- [8] 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.

- [9] 郭晗, 张捷, 杨硕, 等. 肠道微生物与人类疾病关系的研究进展[J]. 检验医学, 2017, 32(12): 1165-1172.
- [10] Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(7): 503-516.
- [11] Hollister EB, Riehle K, Luna RA, et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome[J]. Microbiome, 2015, (3): 36.
- [12] Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system[J]. Nature, 2011, 474(7351): 327-336.
- [13] Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome-A Potential Controller of Wellness and Disease[J]. Front Microbiol, 2018, (9): 1835.
- [14] Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease[J]. Nature, 2016, 535(7610): 75-84.
- [15] Pagliari D, Saviano A, Newton EE, et al. Gut Microbiota-Immune System Crosstalk and Pancreatic Disorders[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 7946431.
- [16] Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. Gut, 2016, 65(2): 330-339.
- [17] Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases[J]. BMC Immunol, 2017, 18(1): 2.
- [18] Leiva-Gea I, Sánchez-Alcoholado L, Martín-Tejedor B, et al. Gut Microbiota Differs in Composition and Functionality Between Children With Type 1 Diabetes and MODY2 and Healthy Control Subjects: A Case-Control Study[J]. Care, 2018, 41(11): 2385-2395.
- [19] Krycht, Nielsen DS, Hansen AK, et al. Gut microbial markers are associated with diabetes onset, regulatory imbalance, and IFN- $\gamma$  level in NOD Mice[J]. Gut Microbes, 2015, 6(2): 101-109.
- [20] Goffau MCD, Luopajarvi K, Knip M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with [beta]-cell autoimmunity and those without[J]. Diabetes, 2013, 62(4): 1238-1244.
- [21] Alkanani AK, Hara N, Gottlieb PA, et al. Alterations in Intestinal Microbiota Correlate With Susceptibility to Type 1 Diabetes[J]. Diabetes, 2015, 64(10): 3510-3520.
- [22] Marino E, Richards JL, McLeod KH, et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes[J]. Nature Immunology, 2017, 18(5): 552-562.
- [23] McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, et al. Mucin dynamics and enteric pathogens[J]. Nat Rev Microbiol, 2011, 9(4): 265-278.
- [24] Zheng P, Li Z, Zhou Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2018, 34(7): e3043.
- [25] Maffei C, Martina A, Corradi M, et al. Association between intestinal permeability and faecal microbiota composition in Italian children with beta cell autoimmunity at risk for type 1 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(7): 700-709.
- [26] Bibbò S, Dore MP, Pes GM, et al. Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis? [J]. Ann Med, 2017, 49(1): 11-22.
- [27] Medlock GL, Carey MA, McDuffie DG, et al. Inferring Metabolic Mechanisms of Interaction within a Defined Gut Microbiota[J]. Cell Syst, 2018, 7(3): 245-257.
- [28] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology[J]. Nat Rev Microbiol, 2013, 11(4): 227-238.
- [29] Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, et al. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(5): 662-671.
- [30] Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2014, 121(121): 23-65.
- [31] Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e25792.
- [32] Needell JC, Ir D, Robertson CE, et al. Maternal treatment with short-chain fatty acids modulates the intestinal microbiota and immunity and ameliorates type 1 diabetes in the offspring[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0183786.
- [33] Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(4): R167-177.
- [34] Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation[J]. Endocr Rev, 2015, 36(3): 245-271.
- [35] 王丽娜, 周旭春. 肠道菌群与肠黏膜免疫及相关肠道疾病的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(4): 494-496.

- [36] Aliberti J. Immunity and Tolerance Induced by Intestinal Mucosal Dendritic Cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 3104727.
- [37] Diana J, Simoni Y, Furio L, et al. Crosstalk between neutrophils, B-1a cells and plasmacytoid dendritic cells initiates autoimmune diabetes [J]. *Nat Med*, 2013, 19(1): 65-73.
- [38] Xia CQ, Peng R, Chernatynskaya AV, et al. Increased IFN- $\alpha$ -producing plasmacytoid dendritic cells (pDCs) in human Th1-mediated type 1 diabetes: pDCs augment Th1 responses through IFN- $\alpha$  production [J]. *J Immunol*, 2014, 193(3): 1024-1034.
- [39] Mbongue J, Nicholas D, Firek A, et al. The role of dendritic cells in tissue-specific autoimmunity [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 857143.
- [40] Burrows MP, Volchkov P, Kobayashi KS, et al. Microbiota regulates type 1 diabetes through Toll-like receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(32): 9973-9977.
- [41] Ferris ST, Zakharov PN, Wan X, et al. The islet-resident macrophage is in an inflammatory state and senses microbial products in blood [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(8): 2369-2385.
- [42] Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, et al. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes [J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 155(2): 173-181.
- [43] Jarchum I, Nichol L, Trucco M, et al. Identification of novel IGRP epitopes targeted in type 1 diabetes patients [J]. *Clin Immunol*, 2008, 127(3): 359-365.
- [44] Ko HJ, Chee J, Sutherland RM, et al. Functional cytotoxic T lymphocytes against IGRP206-214 predict diabetes in the non-obese diabetic mouse [J]. *Immunol Cell Biol*, 2014, 92(7): 640-644.
- [45] Tai N, Peng J, Liu F, et al. Microbial antigen mimics activate diabetogenic CD8 T cells in NOD mice [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(10): 2129-2146.
- [46] Montandon R, Korniotis S, Layseca-Espinosa E, et al. Innate pro-B-cell progenitors protect against type 1 diabetes by regulating autoimmune effector T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(24): E2199-2208.
- [47] Teng F, Klinger CN, Felix KM, et al. Gut Microbiota Drive Autoimmune Arthritis by Promoting Differentiation and Migration of Peyer's Patch T Follicular Helper Cells [J]. *Immunity*, 2016, 44(4): 875-888.
- [48] Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria [J]. *Cell*, 2009, 139(3): 485-498.
- [49] Tai N, Wong FS, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16(1): 55-65.
- [50] Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, et al. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota [J]. *Nature*, 2011, 478(7368): 250-254.
- [51] Pearson JA, Agriantonis A, Wong FS, et al. Modulation of the immune system by the gut microbiota in the development of type 1 diabetes [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(11): 2580-2596.
- [52] Ho J, Reimer RA, Doulla M, et al. Effect of prebiotic intake on gut microbiota, intestinal permeability and glycemic control in children with type 1 diabetes: study protocol for a randomize [J]. *Trials*, 2016, 17(1): 347.
- [53] Schmulson M, Bashashati M. Fecal microbiota transfer for bowel disorders: efficacy or hype? [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 43: 72-80.
- [54] Peng J, Narasimhan S, Marchesi JR, et al. Long term effect of gut microbiota transfer on diabetes development [J]. *J Autoimmun*, 2014, 53: 85-94.
- [55] 贺冬梅, 尤琪, 吴洁. 微生物疫苗在 1 型糖尿病中的应用 [J]. *中国药科大学学报*, 2018, 49(2): 158-164.