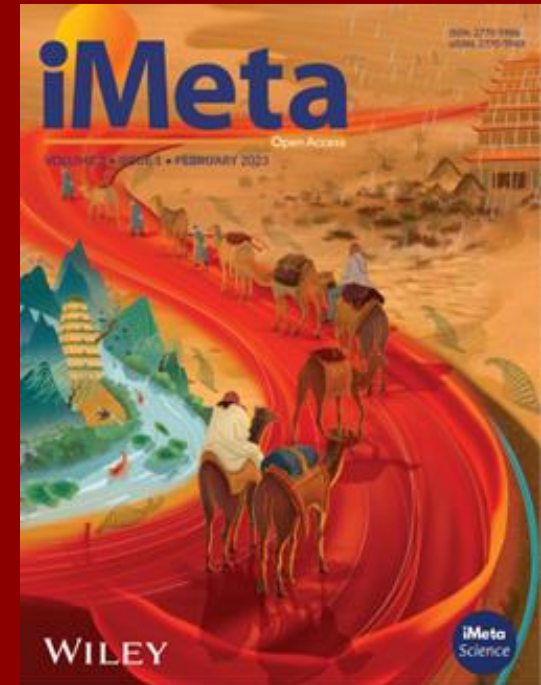




探究人体肠道菌群与口服降糖药物 之间相互作用的特性与共性

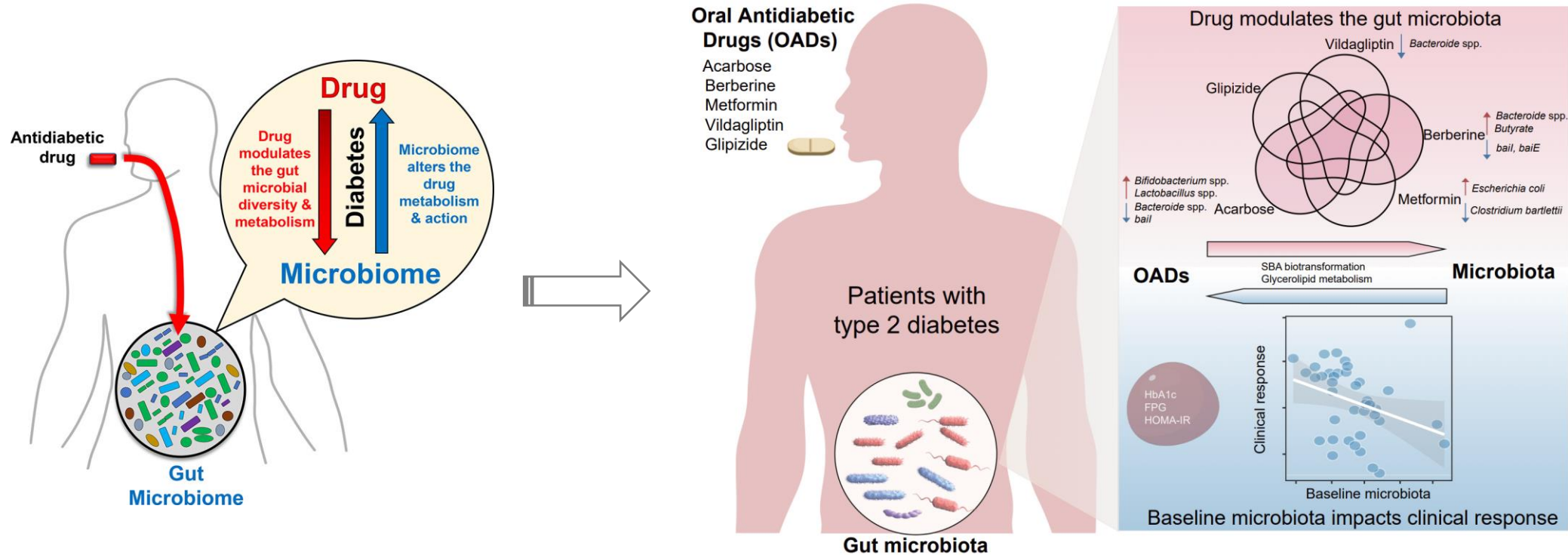
任华慧^{1,2}, 石准¹, 杨芳明¹, 王姝洁^{3,4}, 袁凤易⁵, 李婷婷^{3,4}, 李敏¹, 朱家慧¹, 李俊桦^{1,6},
吴逵^{1,7}, 张翼飞^{3,4}, 宁光^{3,4}, Karsten Kristiansen^{1,2*}, 王卫庆^{3,4*}, 顾燕云^{3,4*},
钟焕姿^{1*}

¹深圳华大生命科学研究院
²丹麦哥本哈根大学 ³上海市内分泌研究所
⁴上海转化医学科学中心 ⁵深圳市人民医院
⁶深圳市未知病原体应急监测重点实验室
⁷广东省人类疾病基因组学企业重点实验室



Huahui Ren, Zhun Shi, Fangming Yang, Shujie Wang, Fengyi Yuan, Tingting Li, Min Li, Jiahui Zhu, Junhua Li, Kui Wu, Yifei Zhang, Guang Ning, Karsten Kristiansen, Weiqing Wang, Yanyun Gu, Huanzi Zhong. 2024. Deciphering Unique and Shared interactions between the Human Gut Microbiota and Oral Antidiabetic Drugs. *iMeta* e179. <https://doi.org/10.1002/imt2.179>

背景



- ❑ 糖尿病管理是全球公共卫生的重要议题。
- ❑ 既往研究发现口服降糖药物（OADs）与人体肠道菌群具有双向的交互作用，但对其尚缺乏深入理解。
- ❑ 本研究拟通过整合多项口服降糖药物干预菌群的临床研究，探究不同 OADs 与肠道菌群之间的双向相互作用。



结果

◆ 整合来自6项临床干预研究（5种OADs）的宏基因组和临床数据

Table 1 Details of oral-antidiabetic drugs (OADs) related metagenomic datasets included in this study.

Dataset [↵]	Disease [↵]	Drug (Participant/ Sample) [↵]	Drug dosage/Duration [↵]	Sampling (days) [↵]	Age (years) [↵]	Sex (male/female) [↵]	BMI (kg/m ² , Pre) [↵]	HbA1c (% Pre-treatment) [↵]	HbA1c (% Post-treatment) [↵]	Location [↵]	Accession number [↵]
Gu et al. 2017 [4] [↵]	ND-T2D [↵]	Acarbose (51 / 102) [↵]	100 mg tid p.o. (minimum) / 3-month [↵]	90 [↵]	52.96 ± 0.95 [↵]	17/34 [↵]	26.32 ± 0.45 [↵]	7.53 ± 0.11 [↵]	6.39 ± 0.07 # [↵]	China, Multicenter [↵]	PRJEB12124 [↵]
		Glipizide (43 / 86) [↵]	5 mg tid p.o. / 3-month [↵]	90 [↵]	53.96 ± 1.03 [↵]	24/19 [↵]	26.01 ± 0.52 [↵]	7.67 ± 0.14 [↵]	6.32 ± 0.10 # [↵]		
Wu et al. 2017 [5] [↵]	ND-T2D [↵]	Metformin (22 / 65) [↵]	1,700 mg tid p.o. / 4-month [↵]	60,120 [↵]	52.6 ± 2.0 [↵]	8/14 [↵]	36.54 ± 1.44 [↵]	6.67 ± 0.11 [↵]	5.97 ± 0.08 # [↵]	Spain [↵]	PRJNA361402 [↵]
Zhang et al.2020 [6] [↵]	ND-T2D [↵]	Berberine (85 / 170) [↵]	600 mg bid p.o./ 12-week [↵]	84 [↵]	52 ± 1.17 [↵]	52/33 [↵]	25.86 ± 0.37 [↵]	7.68 ± 0.08 [↵]	6.68 ± 0.07 # [↵]	China, Multicenter [↵]	PRJNA643353 [↵]
		Placebo (96 / 192) [↵]	600 mg bid p.o./12-week [↵]	84 [↵]	52.23 ± 0.99 [↵]	56/40 [↵]	26.32 ± 0.35 [↵]	7.83 ± 0.08 [↵]	7.22 ± 0.10 # [↵]		
Zhang et al.2022 [7] [↵]	ND-T2D [↵]	Acarbose (42 / 84) [↵]	100 mg tid p.o. / 24-week [↵]	168 [↵]	52.19 ± 1.48 [↵]	27/15 [↵]	26.87 ± 0.27 [↵]	7.82 ± 0.09 [↵]	6.40 ± 0.09 # [↵]	China, Bei Jing [↵]	PRJNA826552 [↵]
		Vildagliptin (40 / 80) [↵]	50 mg bid p.o. /24-week. [↵]	168 [↵]	51.17 ± 1.4 [↵]	19/21 [↵]	27.11 ± 0.28 [↵]	7.78 ± 0.10 [↵]	6.36 ± 0.10 # [↵]		
Ren et al. 2023 [↵]	ND-T2D [↵]	Metformin (47 / 94) [↵]	1500 mg tid p.o. /3-month [↵]	90 [↵]	47.83 ± 1.38 [↵]	26/21 [↵]	25.26 ± 0.42 [↵]	8.20 ± 0.22 [↵]	6.36 ± 0.11 # [↵]	China, Shen Zhen [↵]	CNP0004692 [↵]
Zhao et al. 2018 [9] [↵]	T2D [↵]	Acarbose + U (16 / 64) [↵]	100 mg tid p.o. /12-week [↵]	28, 56, 84 [↵]	59.7 [↵]	7/9 [↵]	NA [↵]	8.31 ± 0.38 [↵]	7.01 ± 0.27 # [↵]	China, Shang Hai [↵]	PRJEB14155 [↵]
		Acarbose + W (27 / 108) [↵]	100 mg tid p.o./ 12-week [↵]	28, 56, 84 [↵]	58.4 [↵]	11/16 [↵]	NA [↵]	8.27 ± 0.27 [↵]	6.36 ± 0.11 # [↵]		

Continuous data are presented as mean ± sem (standard error of mean)[↓]

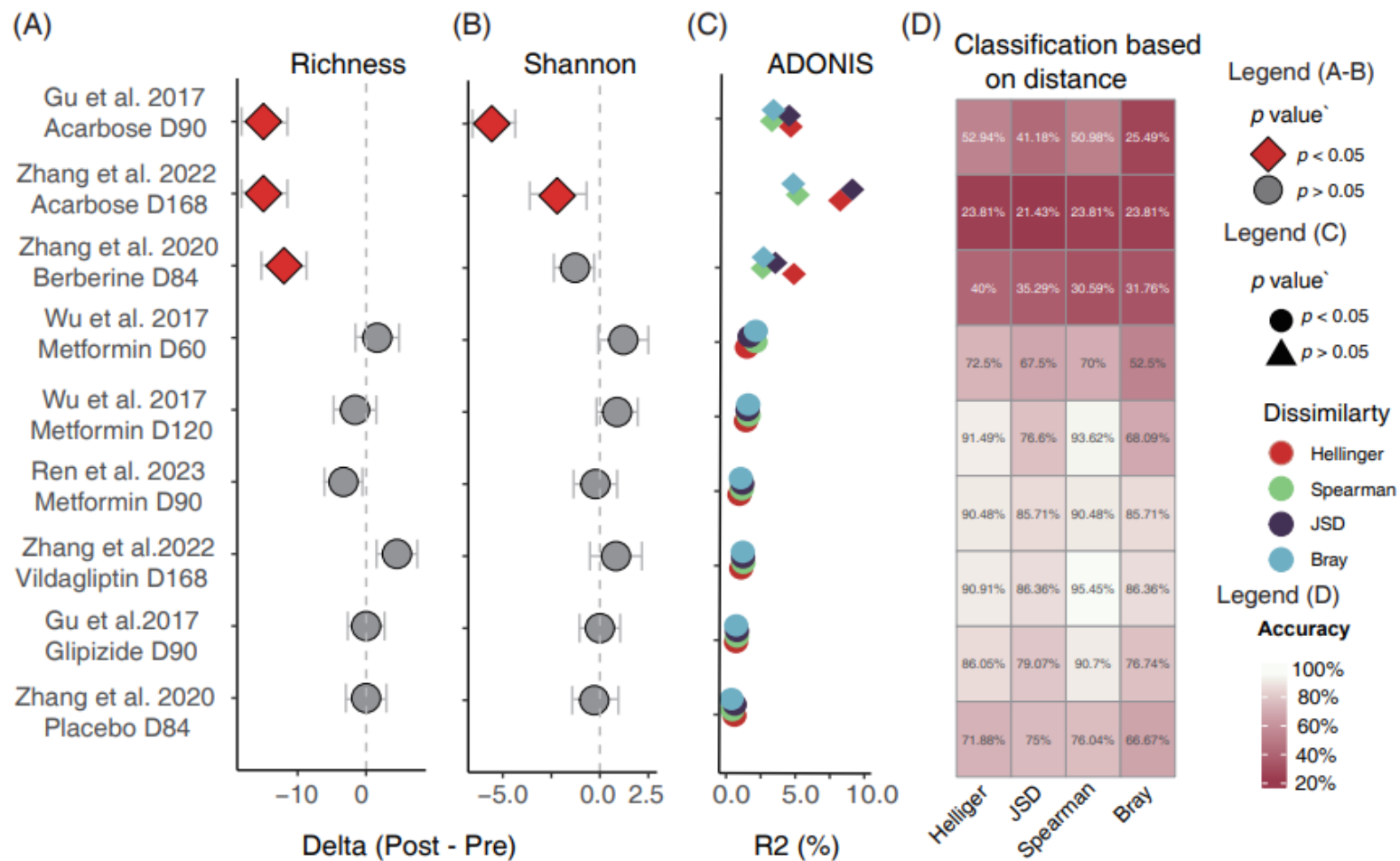
Acarbose + U: Acarbose + usual care[↵]

Acarbose + W: Acarbose + WTP (whole grains, traditional Chinese medicinal foods, and prebiotics)[↵]

#: HbA1c reported significantly decreased in the study ($p < 0.05$)[↵]

结果

◆ 五种OADs对T2D 患者肠道菌群多样性的影响

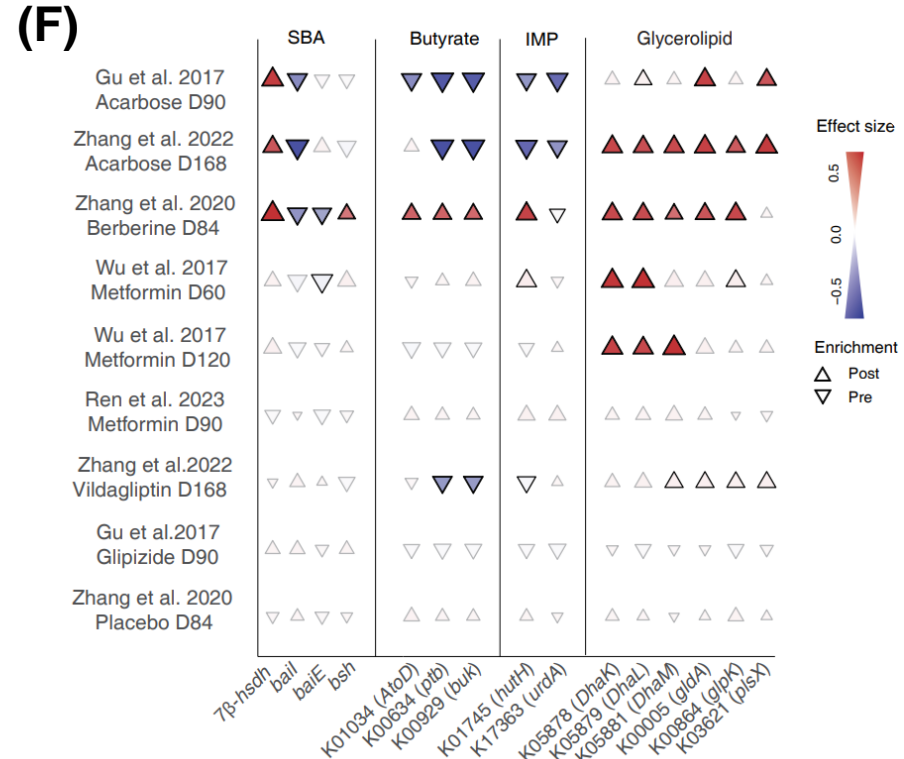
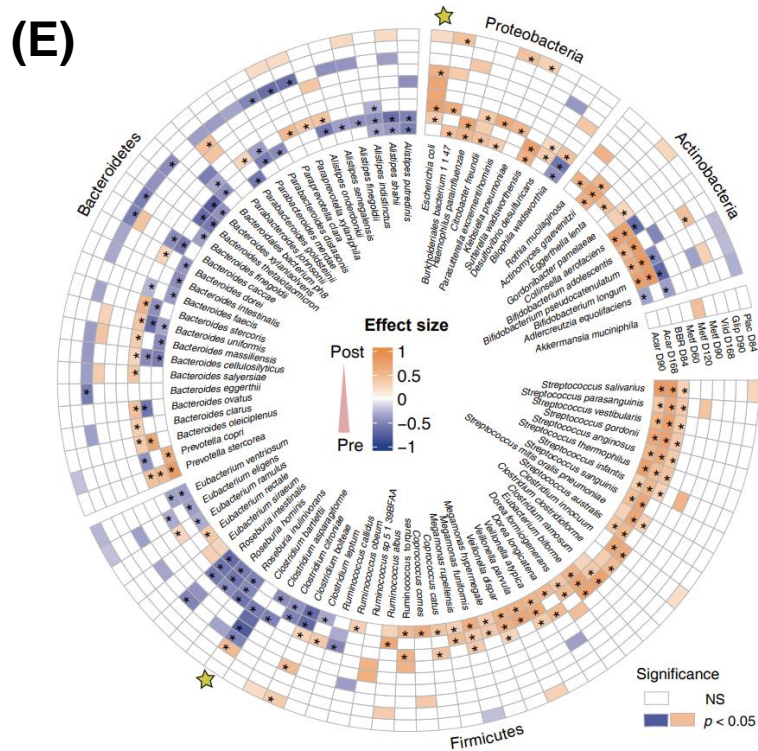


□ 阿卡波糖和小檗碱治疗显著降低了肠道微生物物种水平的丰富度和香农指数，并显著改变肠道菌群的β-多样性。

□ 二甲双胍、维格列汀、格列吡嗪或安慰剂治疗，未能引起肠道微生物组多样性的显著变化。

结果

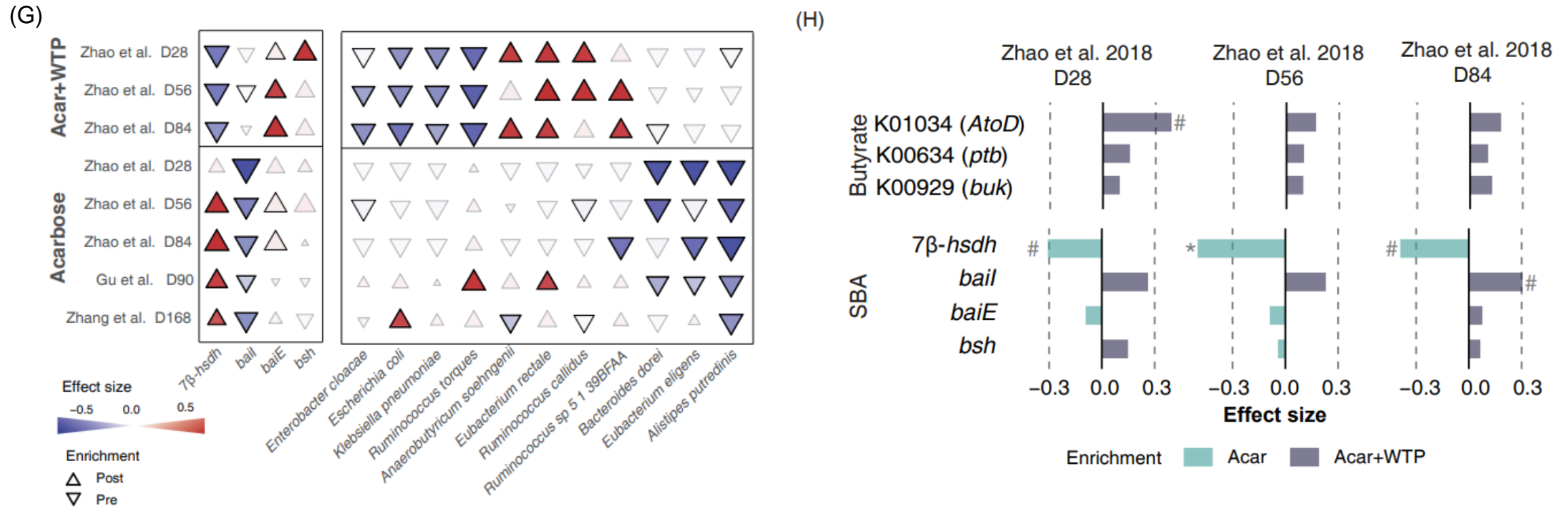
◆ 五种OADs对T2D患者肠道菌群的物种和功能组成的影响



- 物种层面：阿卡波糖和小檗碱显著上调厚壁菌门物种的相对丰度；阿卡波糖和维格列汀治疗显著下调拟杆菌门物种的相对丰度；小檗碱和二甲双胍治疗后*Escherichia coli*相对丰度上升，*Clostridium bartlettii*相对丰度减少。
- 功能层面：阿卡波糖和小檗碱显著上调了7β-hsdh编码基因的相对丰度，下调了SBA转化基因的相对丰度；除格列吡嗪外，其他OADs治疗均上调参与甘油酯代谢的微生物基因相对丰度。

结果

◆ 阿卡波糖联用高纤维饮食干预对T2D患者次级胆汁酸代谢的影响

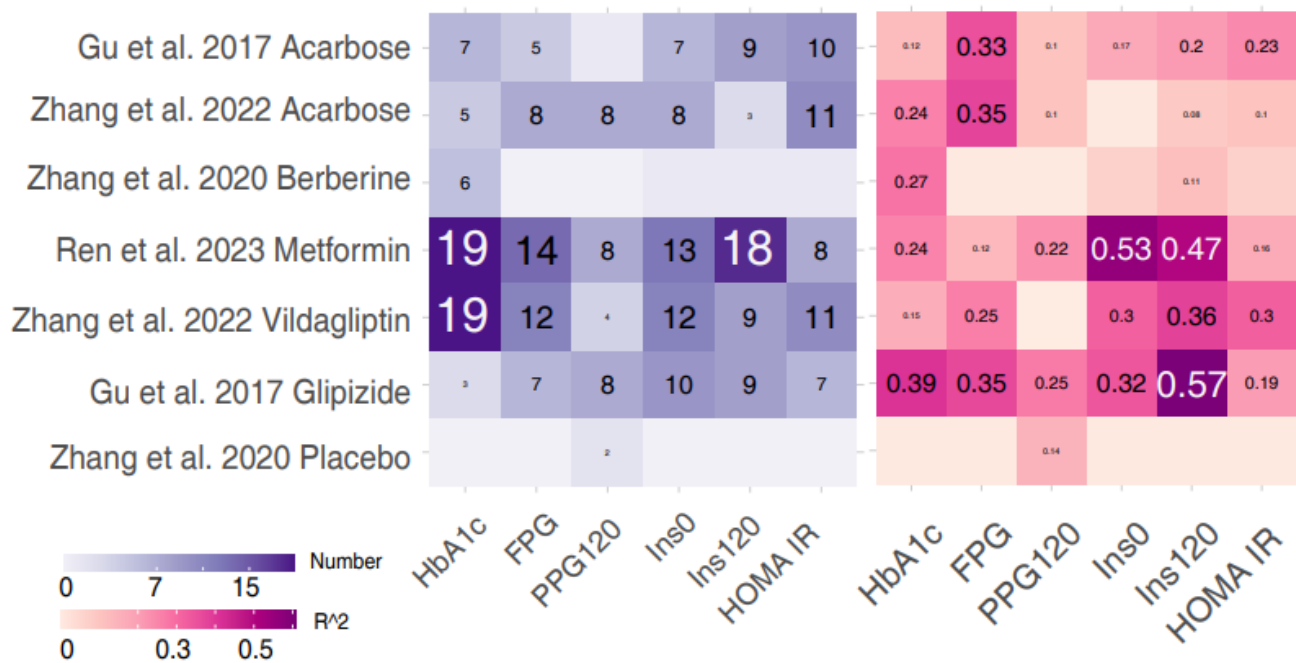


- Acar +WTP 显著降低而 Acar 显著升高 *7 β -hsdh* 基因的相对丰度。
- 治疗后，Acar+WTP 组样本比 Acar 组具有更高丰度的产丁酸盐基因 (K01034) 和 *bail* 基因，更低丰度的 *7 β -hsdh* 基因。

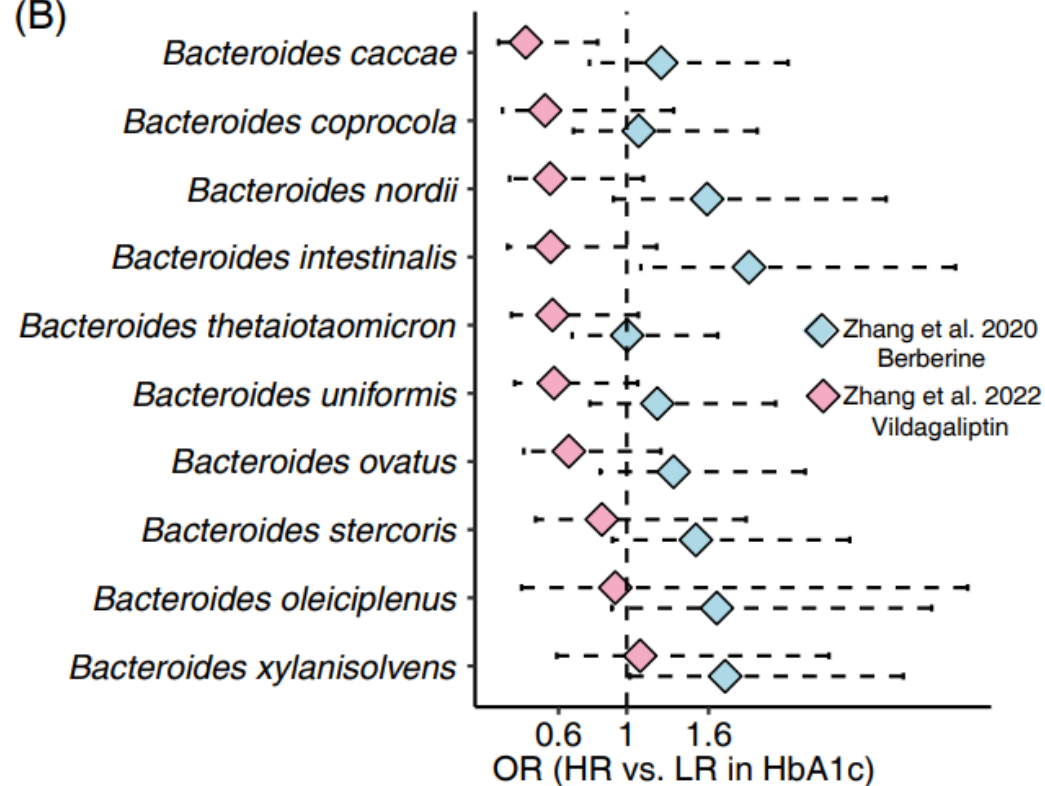
结果

◆ T2D患者基线肠道菌群特征与5种口服降糖药物降糖疗效的关系

(A)



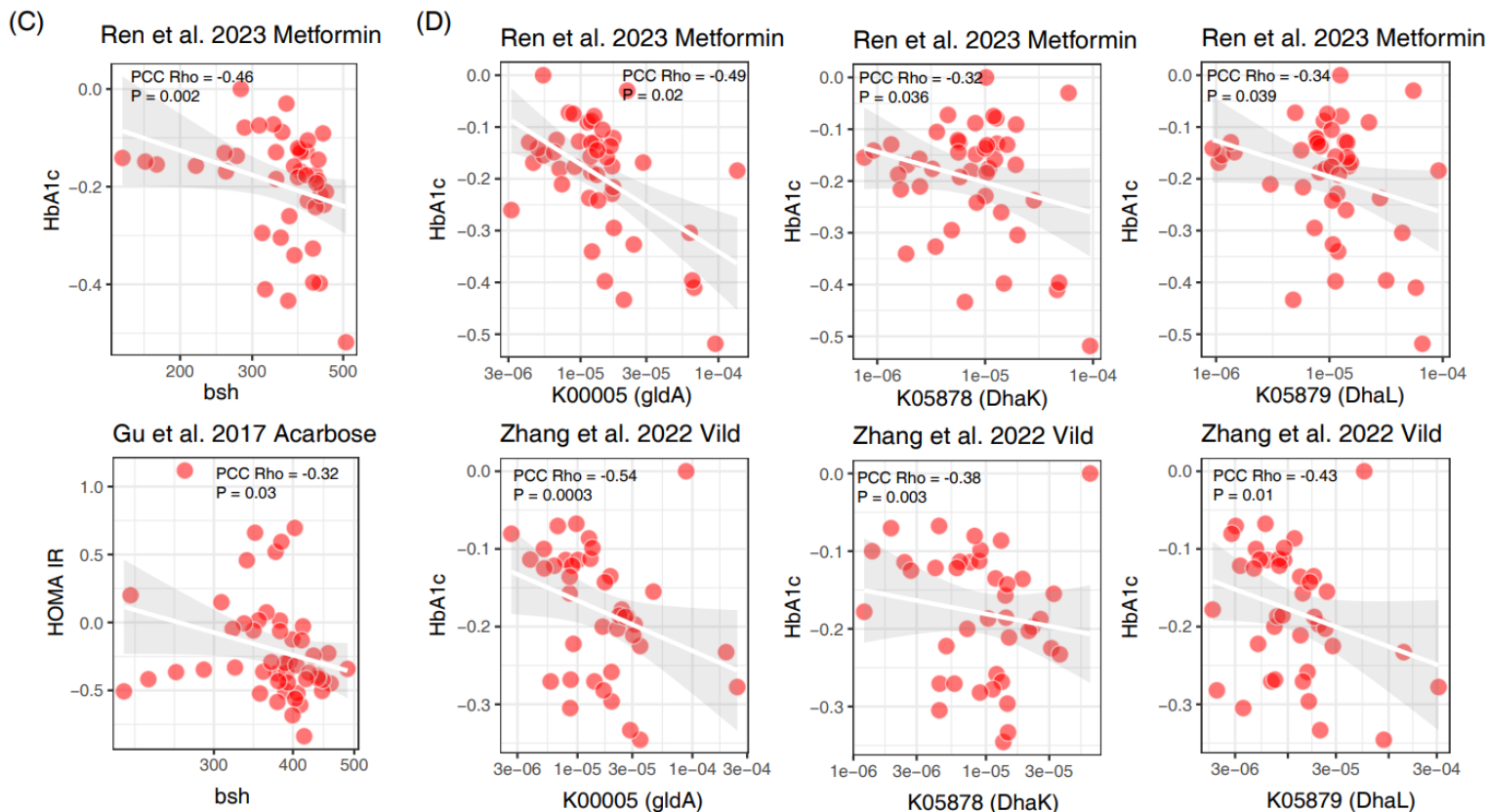
(B)



- 基线肠道微生物特征解释了HbA1c约 12% -39%的响应方差， FPG 约12% - 35%的响应方差， HOMA-IR约 6% - 30%的响应方差。
- 基线拟杆菌丰度越高， 维格列汀降糖效果趋向更差， 而小檗碱降糖效果趋向更好。

结果

◆ 基线肠道菌群组成与5种口服降糖药物降糖疗效的关系



- 针对二甲双胍和阿卡波糖治疗组，基线***bsh***基因丰度越高，血糖改善效果越明显；
- 针对二甲双胍和维格列汀治疗组，基线甘油酯代谢基因（*gldA*、*DhaK*和*DhaL*）丰度越高，HbA1c降低幅度越大。



结论

- 本研究通过整合来自6项临床研究的1,045份宏基因组数据，揭示了不同口服降糖药物和T2D患者肠道菌群之间相互作用的特性和共性。
- 相比二甲双胍、维格列汀和格列吡嗪，阿卡波糖和小檗碱对肠道菌群的影响更显著。
- 阿卡波糖联合高纤维饮食会改变单独阿卡波糖治疗对次级胆汁酸代谢的影响。
- T2D患者的基线肠道微生物组特征与口服降糖药物的临床响应密切相关。

Huahui Ren, Zhun Shi, Fangming Yang, Shujie Wang, Fengyi Yuan, Tingting Li, Min Li, Jiahui Zhu, Junhua Li, Kui Wu, Yifei Zhang, Guang Ning, Karsten Kristiansen, Weiqing Wang, Yanyun Gu, Huanzi Zhong¹. 2024. Deciphering Unique and Shared interactions between the Human Gut Microbiota and Oral Antidiabetic Drugs. *iMeta* e179. <https://doi.org/10.1002/imt2.179>



“iMeta”是由威立、肠菌分会和本领域数百位华人科学家合作出版的开放获取期刊，主编由中科院微生物所刘双江研究员和荷兰格罗宁根大学傅静远教授共同担任。目的是发表原创研究、方法和综述以促进宏基因组学、微生物组和生物信息学发展。目标是发表前10%(IF > 15)的高影响力论文。期刊特色包括视频投稿、可重复分析、图片打磨、青年编委、前3年免出版费、50万用户的社交媒体宣传等。2022年的三月、六月和九月期已正式在线出版发行!



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



投稿: <https://mc.manuscriptcentral.com/imeta>



office@imeta.science



[iMeta](#)

[宣传片](#)

