DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230209

·论　　著·

低脂饮食对糖尿病大鼠肠道菌群结构的影响

张冉冉，郭晓霞*

（山西省中医药研究院，山西 太原 030012）

【摘要】目的 本研究旨在观察高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠糖脂代谢指标及肠道菌群结构的变化，以及低脂饮食对其干预的影响。**方法** 实验分别将普通饮食和高脂饮食喂养的大鼠作为对照组和模型组，对其进行8W的低脂饮食干预。实验在开始前、后记录所有大鼠体重，取大鼠眼眶血检测糖脂代谢指标，留取大鼠粪便进行肠道微生物多样性检测。**结果** 实验组在低脂饮食干预后，体重、低密度脂蛋白胆固醇（Low Density Lipoprotein Cholesterol，LDL-C）下降明显，差异具有统计学意义（$P<0.05$），其余指标差异无统计学意义（$P>0.05$）。糖尿病大鼠中拟杆菌门、放线菌门升高，在低脂饮食控制后TM7及厚壁菌门/拟杆菌门比例显著升高。糖尿病大鼠的关键菌属为普雷沃菌属和拟杆菌属，在低脂饮食干预后，变为瘤胃球菌和梭菌属。低脂饮食干预的关键通路是脂多糖生物合成、糖胺聚糖降解、其他聚糖降解和鞘脂代谢。**结论** 低脂饮食可显著降低糖尿病大鼠体重，改变肠道菌群结构。低脂饮食可能通过改变肠道脂肪代谢通路干预糖尿病的进展。

【关键词】高脂饮食；糖尿病大鼠；低脂饮食；肠道菌群；代谢通路

中图分类号：R459.3，R333.3　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2023）02-0078-10

Effect of dietary intervention on intestinal flora in diabetes mellitus rats

Zhang Ranran, Guo Xiaoxia*

(Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, Shanxi, China)

【Abstract】Objective The aim of this study was to observe the changes of glucolipid metabolic indexes and intestinal flora structure in high-fat diet combined with streptozotocin-induced diabetic rats, and the effect of low-fat diet on their intervention. **Methods** The rats fed with normal diet and high-fat diet were used as the control and model groups, respectively, and were subjected to low-fat diet intervention for 8 weeks. Body weights of all rats were recorded, orbital blood was taken from the rats to detect glucolipid metabolism indexes, and feces were retained for the detection of intestinal microbial diversity before and after the start of the experiment. **Results** In the experimental group, weight and LDL-C decreased significantly after the low-fat diet intervention, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), while the differences in the remaining indexes were not statistically significant ($P>0.05$). The phylum Bacteroidetes and Actinobacteria were elevated in diabetic rats, and the TM7 and Firmicutes/Bacteroidetes ratio were significantly higher after low-fat diet control. The key genera in diabetic rats were *Prevotella* and *Bacteroides*, but they changed to *Ruminococc* and *Clostridium* after the low-fat diet intervention. The key pathways of low-fat diet intervention were lipopolysaccharide biosynthesis, glycosaminoglycan degradation, other glycan degradation, and sphingolipid metabolis. **Conclusion** Low-fat diet

收稿日期：2023-05-15；**修回日期：**2023-06-05

基金项目：全国中医药创新骨干人才培训专项项目（2021CXGG-04）；山西省自然科学基金项目（201801D21298）

通信作者：郭晓霞（1976-），女，山西翼城人，主任医师，主要从事中医药防治代谢病的研究。E-mail：13834548276@163.com

significantly reduces body weight and alters intestinal flora structure in diabetic rats. Low-fat diet may interfere with the progression of diabetes by altering intestinal lipid metabolic pathways.

【**Keywords**】High-fat diet; Diabetic rats; Low-fat diet; Gut microbiota; Metabolic pathways

2型糖尿病（Type 2 Diabetes Mellitus，T2DM）作为目前世界上最常见的代谢性疾病之一，在糖尿病患者总人数中占比约90%[1]。据国际糖尿病联盟近期的报道，到2045年，世界范围内糖尿病患者将达到7.83亿[2]。众多研究证明，长期高脂饮食可以导致糖尿病发病率迅速上升，同时也导致了肥胖、心脑血管疾病等疾病的显著增加[3, 4]，因此，合理的饮食结构对预防与调控糖尿病具有重要意义。有研究表明[5, 6]，低脂饮食通过调整患者的饮食习惯及能量物质摄入的比例，使肠道菌群及其结构发生变化，从而达到机体肠道菌群的稳定和平衡，故而改善肠道微生物群对肥胖、糖尿病的发展至关重要[7]。本研究采用低脂饮食干预高脂饮食联合链脲佐菌素（Streptozotocin，STZ）诱导的糖尿病大鼠，观察其临床疗效及安全性，同时运用16S rDNA高通量测序技术检测饮食限制前后粪便样本中肠道微生物的多样性，以期鉴定出饮食干预前后的关键差异菌群，探讨低脂饮食改善2型糖尿病糖脂代谢的机制。

1 材料与方法

1.1 动物

实验选取雄性SD大鼠24只，体质量为（200±20）g，许可证号：SCXK（京）2019-0008，由北京华阜康生物科技股份有限公司提供。实验于山西省中医药研究院中心实验室进行。环境温度为22 h~24 h，相对湿度50%~65%，昼夜节律12 h/12 h。本实验获得山西省中医药研究院研究伦理委员会的批准（批件号：2018-06013），且严格按照《实验动物管理和使用指南》进行。

1.2 饲料

高脂饲料成分为碳水化合物（蔗糖、纤维素等）20%，蛋白质（以酪蛋白为主）20%，脂肪（豆油、猪油等）60%，由北京华阜康生物科技股份有限公司提供。山西省中医药研究院中心实验室提供普通饲料，成分为碳水化合物（蔗糖、纤维素等）60%，蛋白质（以酪蛋白为主）20%，脂肪（豆油、猪油等）20%。所有饲料都经过照射灭菌处理，贮存于2℃~8℃冰箱保存，用时提前取出。

1.3 方法

1.3.1 T2DM模型复制

大鼠自购入起适应性喂养1 w后，随机分为对照组（10只）和模型组（10只）。对照组普通饲料喂养，模型组喂养高脂饲料，连续喂养8 w。8 w后夜间禁食不禁水12 h，T2DM模型组一次性腹腔注射1%STZ溶液30 mg/kg，对照组注射相同体积的无菌柠檬酸缓冲液。72 h后模型组大鼠1只死亡，其余模型组大鼠尾静脉取血测空腹血糖，2只空腹血糖<16.7 mmol/L被淘汰，6只空腹血糖>16.7 mmol/L的大鼠正式纳入实验组，其余1只被用于补充实验中出现失败的大鼠。

1.3.2 实验方法

从对照组随机选取6只大鼠和实验组6只大鼠作为研究对象，两组同时喂养普通饲料，连续8 w。所有大鼠实验开始前和实验结束后禁食12 h后称重，收集粪便标本3~5 g于密闭的粪便储存盒内并置于-80℃冰箱冷冻，并取眼眶血3~5 mL检测相应指标。

1.4 血清学检测

实验所需试剂盒由中生北控生物科技股份有限公司提供，由山西省中医药研究院中心实验室采用全自动血液生化学检测仪器（Olympus Au640）进行检测。包括空腹血糖（Fasting Blood Glucose，FBG）、餐后2 h血糖（2-hour Postprandial Blood Glucose，PBG）、丙氨酸氨基转移酶（Alanine Transaminase, ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate Transaminase, AST)、尿素氮（Ureanitrogen，BUN）、甘油三酯（Triglyceride，TG）、总胆固醇（Total Cholesterol，TC）、高密度脂蛋白胆固醇（High Density Liptein Cholesterol，HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（Low Density Lipoprotein Cholesterol，LDL-C）。

1.5 肠道微生物多样性检测

所有大鼠的粪便标本统一送至上海派森诺生物科技有限公司进行肠道微生物多样性检测。提取粪便样本总DNA，根据细菌16S rDNA V3-V4区设计引物进行扩增（F: ACTCC TACGGGAGGCAGCA R: GGACTACHVGGGTWTCTAA），利用Illumina Miseq平台进行高通量测序，测序结果经过Reads

拼接，以97%的相似性将序列聚类成为操作分类单元（Operational Taxonomic Units, OTUs）并进行物种注释[8]。应用Microbiome Analyst平台实现α、β多样性、物种组成、LEfse分析以及随机森林模型预测。利用云平台https://www. omicstudio.cn. 进行UpSet韦恩图分析及Spearman相关性分析和可视化。

1.6 统计学分析

采用GraphPad Prism 9.0进行统计学分析。正态分布的计量资料，组间比较采用单因素方差分析。计数资料比较采用x^2检验。非正态分布计量资料，组间比较采用Kruskal-WallisH检验。P<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

实验开始前实验组与对照组相比，体重、FBG、PBG、ALT、BUN、LDL-C均显著升高（P<0.05）。饮食控制8 w后，实验组较对照组体重明显降低，FBG、PBG、ALT升高明显，差异具有统计学意义（P<0.05）。对照组在实验前后各指标均无明显变化（P>0.05）。实验组在低脂饮食控制8 w后体重、LDL-C下降明显，与0 w时比较差异具有统计学意义（P<0.05），其余指标差异无统计学意义（P>0.05）。故低脂饮食可以降低T2DM大鼠的体重以及LDL-C水平。

表1 两组间一般资料的对比（$\bar{x} \pm s$）

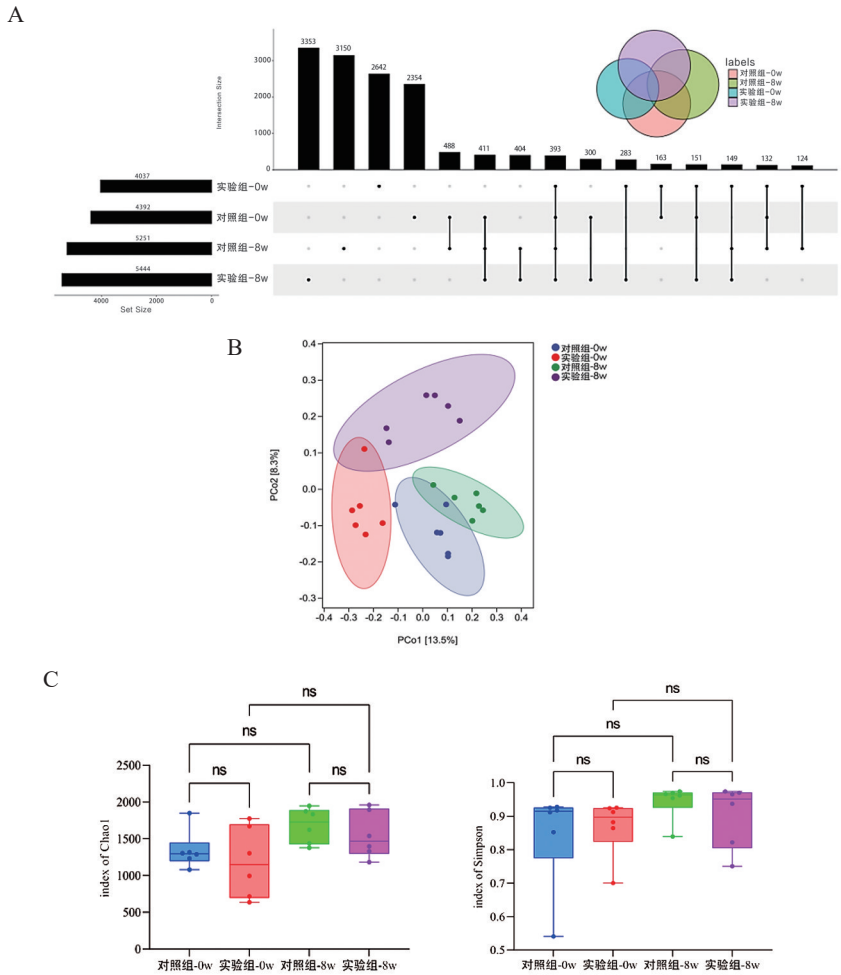
指 标	对照组		实验组	
	0 w	8 w	0 w	8 w
体重（g）	402.16±26.25	437.5±42.67	460.33±40.69▲	376.16±25.96##▼▼
FBG（mmol/L）	4.65±0.38	4.93±0.34	15.26±4.96▲▲	15.83±6.89▼▼
PBG（mmol/L）	6.26±0.97	6.56±0.47	25.55±3.66▲▲	30.23±2.82▼▼
ALT（U/L）	17.38±6.04	51.23±6.38	80.47±22.97▲▲	115.35±20.76▼▼
BUN	5.13±0.45	7.56±2.30	9.11±1.06▲	8.51±1.63
TC（mmol/L）	1.17±0.16	1.21±0.11	1.49±0.28	1.40±0.38
TG（mmol/L）	0.62±0.28	0.62±0.24	0.88±0.22	0.44±0.24
LDL-C（mmol/L）	0.07±0.01	0.22±0.03	0.47±0.31▲▲	0.17±0.03#
HDL-C（mmol/L）	0.66±0.26	0.62±0.19	0.49±0.06	0.59±0.06

注：实验组前后比较，# P<0.05，## P<0.01；实验组与对照组0 w比较，▲ P<0.05，▲▲ P<0.01；实验组与对照组8 w比较，▼▼ P<0.01。

2.2 饮食限制对糖尿病大鼠肠道菌群多样性改变

本研究将所有鉴定的细菌OTUs进行序列对比分析研究发现，对照组和模型组治疗前后四组中，肠道菌群的OTU数量存在明显的差别。四组中肠道菌群共有的OTU有393个；对照组和治疗组治疗前共有OTU有163个；限制饮食后对照组和实验组治疗共有OTU 404个，实验组限制饮食前后共有OTU有283个（见图1A）。

β多样性是度量不同组间的菌群组成与分布差异。各组之间的多样性差异用Bray-Curtis指数来评估，另外变异的多元方差分析（PERMANOVA）表明，四组之间的聚类差异显著（P=0.001）（见图1B）。本研究应用α多样性反应肠道物种的丰富度和均匀度，包括Chao1和Simpson指数。结果表明，模型组较对照组的Chao1和Simpson指数有所下降（P>0.05），饮食控制后α多样性指数虽有所上升，但与治疗前无明显差异（P>0.05）（见图1C）。根据上述结果推测，低脂饮食控制有改善T2DM大鼠的肠道菌群多样性的趋势。



A：韦恩图及Upset图；B：OPLS-DA图；C：大鼠肠道菌群Alpha多样性指数。

图1　实验前后各组的肠道菌群多样性

2.3　饮食限制对糖尿病大鼠肠道菌群结构的影响

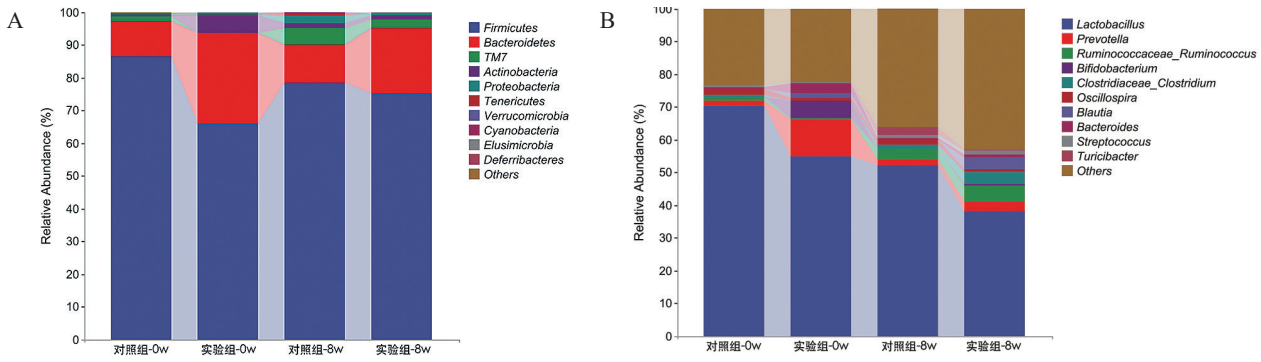
为了获悉组间不同样本粪便肠道菌群的组成结构，我们以总序列百分比统计。结果显示在门水平上四组肠道菌群优势菌群主要集中在厚壁菌门（Firmicutes）、拟杆菌门（Bacteroidetes）、TM7和放线菌门（Actinobacteria），约占总肠道菌群的98%以上，其中厚壁菌门占绝对优势（见图2A）。不同组别的样本在门分类水平上结构也有不同，其中厚壁菌门在对照组含量较高，实验组0 w时含量最低，饮食限制8 w后含量有所升高（P=0.04）；TM7在对照组含量较低，实验组0 w时含量最高，饮食控制8 w后含量下降（P<0.001）；实验组0 w时拟杆菌门含量最高，饮食限制8 w后含量下降（P=0.02）；放线菌门在实验组经饮食限制8 w后有所下降，但差异无显著性（P>0.05）。厚壁菌门/拟杆菌门比值（Firmicutes-to-Bacteroidetes ratio，F/B）在实验组0 w时明显降低（P<0.05），饮食限制8 w后有所回升，但与对照组差异仍比较显著（P<0.05）。上述结果说明，在肠道菌群门水平上，低脂饮食控制可以降低TM7水平以及升高F/B比值。

如图2B所示，属水平上乳酸杆菌（*Lactobacillus*）作为四组肠道菌群的优势菌属，在对照组含量最高，实验组0 w时有所下降，且经饮食限制8 w后仍持续下降，差异均无统计学意义（P>0.05）。与对照组相比，普雷沃菌属（*Prevotella*）、双歧杆菌属（*Bifidobacterium*）和拟杆菌属（*Bacteroides*）在实验组0 w时含量最高，差异显著（P<0.001），经饮食限制8 w后明显下降（P<0.05），接近对照组水平（P>0.05）。瘤胃球菌（*Ruminococcus*）、梭菌属（*Clostridium*）在实验组0 w时含量明显下降（P<0.05），经饮食限制8 w后显著上升（P<0.001），与对照组差异不显著（P>0.05）（见表2）。上述结果说明，在肠道菌群属水平上，低脂饮食控制可以降低普雷沃菌属、双歧杆菌属、拟杆菌属水平以及升高瘤胃球菌、梭菌属水平。

表2　各组之间肠道菌群分类学组成差异（$\bar{x} \pm s$）

各组之间肠道菌群分类学组成差异	0 w		8 w	
	对照组	实验组	对照组	实验组
Phylum				
Firmicutes	0.86±0.02	0.65±0.18	0.78±0.05	0.75±0.09#
Bacteroidetes	0.1±0.03	0.27±0.12▲	0.11±0.03	0.19±0.06▼#
TM7	0.01±0.01	0.05±0.02	0.00±0.00	0.03±0.03##
Actinobacteria	0.00±0.00	0.05±0.09	0.02±0.01	0.01±0.01
Genus				
Lactobacillus	0.71±0.02	0.55±0.23	0.52±0.12	0.38±0.24
Prevotella	0.01±0.01	0.11±0.06▲▲	0.02±0.02	0.03±0.03##
Bifidobacterium	0.00±0.00	0.05±0.11▲▲	0.00±0.00	0.00±0.01#
Bacteroides	0.00±0.00	0.03±0.02▲▲	0.00±0.00	0.00±0.00##
Ruminococcus	0.01±0.00	0.00±0.00▲	0.03±0.00	0.05±0.06##
Clostridium	0.00±0.00	0.00±0.00▲	0.01±0.01	0.04±0.05##

注：实验组前后比较，# P<0.05，## P<0.01；实验组与对照组0 w比较，▲ P<0.05，▲▲ P<0.01；实验组与对照组8 w比较，▼ P<0.05。

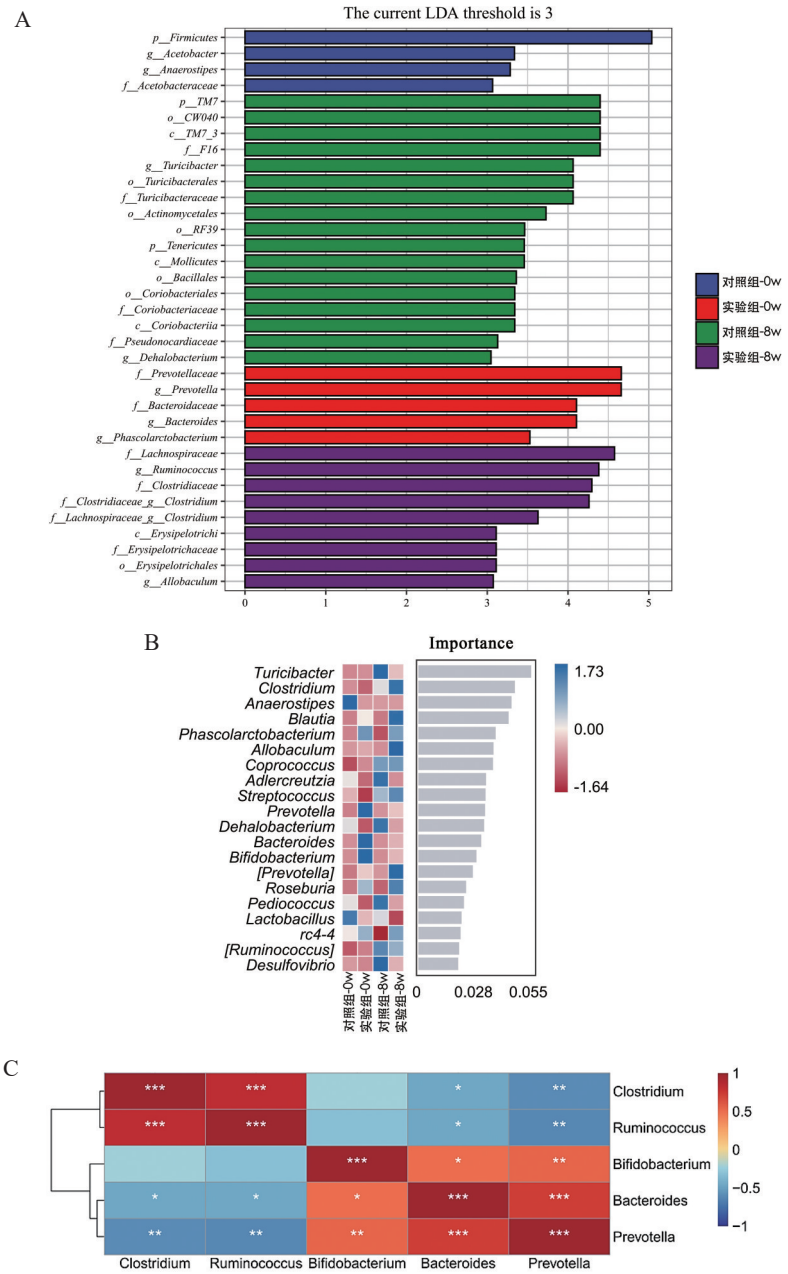


A：门分类水平；B：属分类水平。

图2　实验前后各组的肠道菌群在门分类及属分类水平下各分类单元的相对丰度（%）

2.4　糖尿病的关键菌属的鉴定

根据β多样性结果，四组大鼠的肠道微生物多样性具有一定程度的差异，为了寻找造成肠道微生物多样性差异的关键菌属，本研究进行LEfSe分析即LDA Effect Size分析。利用线性判别分析（Linear Discriminant Analysis，LDA）对数据进行降维处理，并评估差异显著的物种（Biomaker）的影响力（即LDA score），多用于多组间比较。结果如图3A，通过分析四组的生物标志物的差异，发现属水平上对照组0 w显著高丰度菌群为厌氧菌属（*Anaerostipes*）和醋酸杆菌（*Acetobacter*）；随着年龄的增长，对照组8 w后显著高丰度菌群为*Turicibacter*和*Dehalobacterium*；实验组0 w显著高丰度菌群为普雷沃菌属和拟杆菌属；饮食限制后实验组显著高丰度菌群为瘤胃球菌和梭菌属。随机森林图显示*Turicibacter*、梭菌属和厌氧菌属是组间差异的标志物种（见图3B）。将菌属之间进行相关性分析，结果显示普雷沃菌属、双歧杆菌属和拟杆菌属之间呈显著正相关（P<0.01），与瘤胃球菌和梭菌属显著负相关（P<0.01），瘤胃球菌和梭菌属之间呈显著正相关（P<0.01）（见图3C）。故上述结果表明，低脂饮食控制后，瘤胃球菌和梭菌属丰度增加，而普雷沃菌属、双歧杆菌属和拟杆菌属丰度下降。



A：各组间具有显著差异的分类单元展示图；B：随机森林图；C：关键菌属之间的相关性。

图3 各组内、各组间关键菌属以及关键菌属之间相关性

2.5 菌群功能注释及分析

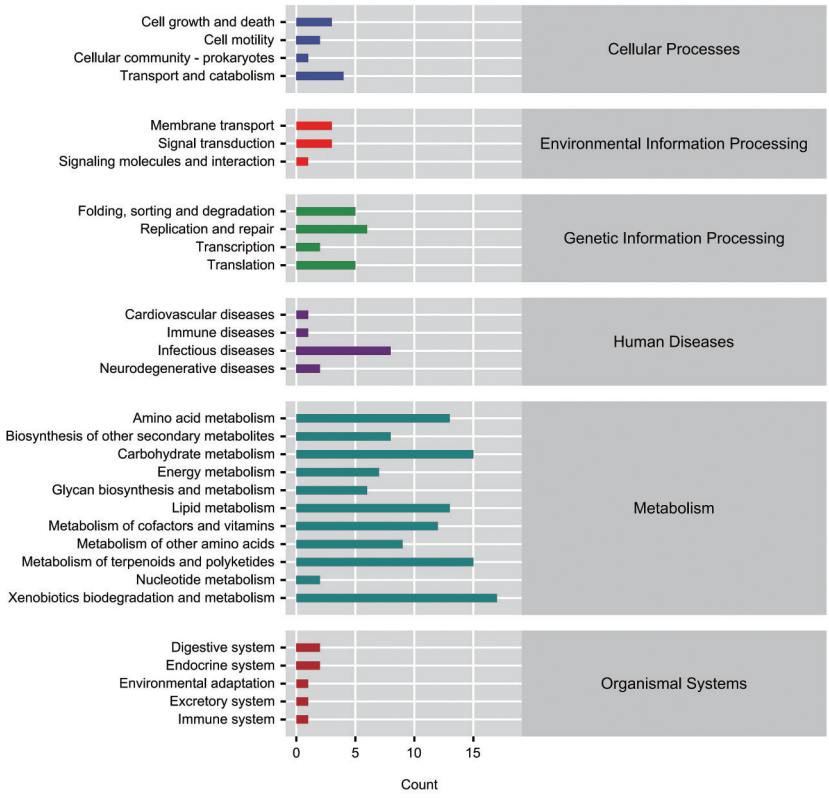
对测序结果进行功能预测是基于利用PICRUSt2软件[9]，在京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）数据库共富集到173个功能通路，如图4A所示代谢通路数量最多。我们把代谢通路中四大通路包括氨基酸代谢、碳水化合物代谢、脂肪代谢及能量代谢进行对比，结果发现其中饮食控制后代谢通路下调的有5个，脂多糖生物合成（Lipopolysaccharide Biosynthesis）、糖胺聚糖降解（Glycosaminoglycan Degradation）、其他聚糖降解（Other Glycan Degradation）、氧化磷酸化作用（Oxidative Phosphorylation）和鞘脂代谢（Sphingolipid Metabolism）；上调的通路包括脂肪酸生物合成（Fatty Acid Biosynthesis）、赖氨酸生物合成（Lysine Biosynthesis）、甘油酯代谢（Glycerolipid Metabolism）等3个（见表3）。我们进一步对差异菌属与代谢功能进行相关性分析，结果发现下调的4个通路中脂多糖生物合成、糖胺聚糖降解、其他聚糖降解和鞘脂代谢与双歧杆菌、普雷沃菌属、和拟杆菌属呈显著正相关，与瘤胃球菌、梭菌属呈显著负相关，提示下调的4个通路在饮食控制中起着重要的作用（见图4B）。

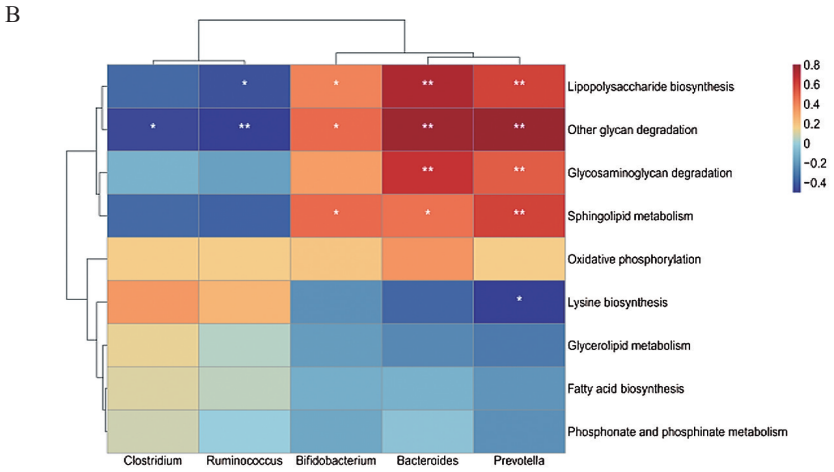
表3 饮食限制前后代谢通路的变化

Level 2	Level 3	0 w		8 w	
		对照组	实验组	对照组	实验组
上调（3个）					
Lipid metabolism	Fatty acid biosynthesis	751.20±93.92	523.88±118.01▲	575.74±85.54	619.55±119.66#
	Glycerolipid metabolism	229.78±17.47	177.26±22.34▲▲	200.48±13.84	200.09±28.38#
Amino acid etabolism	Lysine biosynthesis	669.60±52.39	537.87±72.74▲▲	621.00±56.53	598.46±70.67#
下调（5个）					
Glycan biosynthesis and metabolism	Other glycan degradation	241.49±25.95	488.47±138.35▲▲	239.73±25.89	289.31±29.82##
	Glycosaminoglycan degradation	33.25±9.80	126.40±68.31▲▲	38.90±11.17	69.72±30.56##
	Lipopolysaccharide biosynthesis	64.62±20.11	183.14±87.46▲▲	70.68±15.75	94.43±31.36##
Lipid metabolism	Sphingolipid metabolism	113.96±7.91	169.07±35.50▲▲	119.97±6.97	102.81±51.78##
Energy metabolism	Oxidative phosphorylation	125.84±5.64	149.73±15.22▲	141.07±3.85	144.12±17.89#

注：实验组前后比较，# P<0.05，## P<0.01；实验组与对照组0 w比较，▲ P<0.05，▲▲ P<0.01。

A





A：Kegg代谢通路图；B：代谢通路与关键菌属的相关性。

图4　代谢通路及代谢通路与关键菌属的相关性

3　讨论

近些年，人们发现在不同个体以及不同的疾病状态下，机体的肠道菌群具有明显的差异性[10]。许多研究表明，所有影响肠道菌群的因素中，饮食是最重要的因素之一。高脂饮食一方面可以改变肠道菌群的结构，间接地增加肠黏膜通透性，从而介导机体发生长期慢性炎症与胰岛素抵抗[11]；另一方面，高脂饮食通过在蛋白组学和代谢组学水平上影响肠道菌群的功能，从而调控人体糖脂代谢[12, 13]，最终导致糖尿病等代谢性疾病的发生与发展。有研究通过干预生活方式，例如减少饮食中脂肪含量的摄入，能显著改变肠道菌群的组成，从而可以减缓代谢性疾病的发生发展[14]。

高脂饮食联合STZ诱导模型大鼠的肠道菌群结构发生改变，进而出现胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱，当机体处于氧化应激状态时，过量的自由基可能导致大鼠的肝功能受损[15]。本研究同样发现糖尿病大鼠的体重及糖脂代谢指标均明显升高，并有明显的肝肾损伤。低脂饮食干预后，大鼠的体重及低密度脂蛋白显著降低，此结果与Shang等[16]的研究一致，但糖代谢指标未见明显改善。可能原因在于，本研究中的高脂饮食与低脂饮食的差异与脂肪和碳水化合物含量有关，低脂饮食限制了脂肪摄入，但是碳水化合物比例升高，碳水化合物在糖代谢中具有关键作用，故低脂饮食干预后，糖尿病大鼠的糖代谢改善不明显。

从肠道菌群多样性来说，与健康大鼠相比，糖尿病大鼠的菌群多样性有下降趋势，低脂饮食控制后虽可增加糖尿病大鼠肠道菌群的多样性和丰富度，但差异无统计学意义，而各组间的差异性分析结果发现，低脂饮食干预可以改变和影响宿主肠道菌群的种类和结构，进而改善机体的疾病状态。

本研究中，从肠道菌群门水平来看，低脂饮食干预后，实验组糖尿病大鼠的肠道菌群的F/B值显著升高。厚壁菌门和拟杆菌门是肠道菌群的主导。F/B是衡量肠道菌群紊乱的重要指标[17]，在肥胖及糖尿病的发生、发展中起重要作用。厚壁菌门产生的丁酸是一种促进健康的分子，能够通过增加胰岛素敏感性，发挥抗炎的生物活性，调节机体能量代谢，增加瘦素基因表达。拟杆菌门主要产生醋酸和丙酸。结肠中的丙酸盐刺激L-肠内分泌细胞释放GLP-1和PYY，从而抑制食欲。它也可能到达门静脉循环，主要被肝脏捕获，参与肝脏糖异生，减少参与脂肪酸和胆固醇从头合成的酶的表达。醋酸盐不仅可以刺激肝脏中脂质的合成从而导致血脂异常，它还可在大脑中激活副交感神经系统[18]，促进胰岛素和胃饥饿素分泌，使脂肪储存和食欲增加，从而导致肥胖的发生[19]。脂肪摄入水平会影响F/B的比例，F/B比值较大的微生物群落具有较强的利用食物中脂肪转化为能量的能力[20]。本研究结果与上述报道一致，故而我们认为，低脂饮食可能通过上调厚壁菌门/拟杆菌门的比值来改善糖尿病大鼠的脂代谢。

进一步研究糖尿病大鼠的肠道菌群属级差异。本研究中，糖尿病大鼠模型中瘤胃球菌、梭菌含量低于对照组，低脂饮食控制后有所上升。一项非洲人糖尿病肠道菌群的研究显示[21]，瘤胃球菌属在糖

尿病组的丰度低于正常组。廖波等[22, 23]的研究表明，若瘤胃球菌属丰度上升，提示血脂降低，抗菌肽类物质在肠道内的释放增加，使肠道防御保护功能增强，进而减少炎症的发生，故本研究中瘤胃球菌属的研究结果与前期研究一致。另外研究显示[24]，梭菌属丰度的增加可以在一定程度上减少脂肪含量，提示低脂饮食可通过调节不同菌属的丰度，以改善糖脂代谢和肠道屏障功能。

乳酸杆菌作为健康肠道的有益菌群，具有维持肠道菌群平衡，改善肠道形态，进而提高生长性能的作用[25]。本研究中，乳酸杆菌作为四组肠道菌群的优势菌属，经低脂饮食干预后，仍持续下降，说明低脂饮食只能一定程度上改善糖尿病大鼠的肠道菌群结构。另外，双歧杆菌的作用是能够抑制腐败菌和病原菌的生长，抗炎、刺激免疫应答和减少结肠癌发生。普雷沃菌属能够在膳食纤维发酵过程中产生琥珀酸酯，其可以改善葡萄糖代谢和胰岛素敏感性[26, 27]，以及促进小鼠肝糖原储存的增加[28]，从而改善血糖情况。普雷沃菌属和拟杆菌属这两种菌属与机体分解碳水化合物的能力有关[29]。但在本研究中，低脂饮食干预后，双歧杆菌属、普雷沃菌属和拟杆菌属的丰度均下降，这可能与糖尿病大鼠仍然存在慢性炎症反应状态有关。

对差异菌属与代谢功能进行相关性分析，结果发现下调的4个通路中，脂多糖生物合成、糖胺聚糖降解、其他聚糖降解和鞘脂代谢在饮食控制中起着重要的作用。研究表明[30-32]，高脂饮食能够降低肠道屏障保护双歧杆菌的水平，促进内毒素产生者的生长，宿主血液中脂多糖水平升高，产生炎症，进而出现肥胖和胰岛素抵抗。糖胺聚糖具有结合低密度脂蛋白的功能，再通过影响血管壁的脂质代谢过程，从而影响血管壁的结构和功能。另外，糖胺聚糖在炎症和免疫反应中也具有重要作用[33]。其他聚糖降解不同时期的降解产物对内皮细胞的增值具有调节作用[34]。鞘脂代谢经研究证实与胰岛素抵抗密切相关，尤其是神经酰胺能从多方面诱导胰岛素抵抗[34]。近年研究显示[35]，鞘脂代谢参与脂质代谢、细胞增殖与凋亡、胰岛素抵抗、炎症等生物学过程的调节。故本研究中，脂多糖生物合成、糖胺聚糖降解、其他聚糖降解和鞘脂代谢等4个代谢通路下调在低脂饮食改善2型糖尿病糖脂代谢中发挥关键作用。

综上所述，不同的饮食结构和肠道菌群之间存在相互关系，高脂饮食可以引起肠道菌群失调，肠道菌群影响代谢表型、葡萄糖稳态和胰岛素抵抗等，肠道菌群失调又可以加重代谢紊乱，从而在糖尿病进展中产生有利或有害的影响。因此，低脂肪摄入的饮食结构，可作为缓解糖尿病的有效策略。另外，本研究的局限性是高脂饮食与低脂饮食中碳水化合物的占比具有差异性，故后续研究将严格控制饮食中碳水化合物占比，并将进一步对涉及的相关通路进行研究。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.

[2] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas,10th edn. Brussels, Belgium: international diabetes federation, 2021[EB/OL]. https://www.diabetesatlas.org/en/.

[3] LI Y, WANG D D, LEY S H, et al. Time trends of dietary and lifestyle factors and their potential impact on diabetes burden in China[J]. Diabetes Care, 2017, 40(12): 1685-1694.

[4] GUO X, XU X, GAO J, et al. Twenty-year trajectory-patterns of percentage energy from dietary fat vs. carbohydrate throughout adult life and associations with cardio-metabolic disease and all-cause mortality[J]. Front Nutr, 2021, 6(8): 701188.

[5] USSAR S , GRIFFIN N W, BEZY O, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome[J]. Cell Metabolism, 2015, 22(3): 516-530.

[6] 刘成国, 邵伟, 刘金耀, 等. 低脂饮食治疗的2型糖尿病患者肠道菌群结构变化规律研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(12): 916-920.

[7] LEY R E, TURNBAUGH P J, KLEIN S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1022-1023.

[8] 郭晓霞, 胡娜, 廉晓晓, 等. 肝硬化患者肠道菌群失调的特征及驱动因子分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1527-1533.

[9] 冉颖卓, 邵鑫, 胡钢, 等. 基于高通量测序技术的2型糖尿病湿热困脾证、气阴两虚证患者肠道菌群特征及功能差异[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 139-146.

[10] GILBERT J A, BLASER M J, CAPORASO J G, et al. Current understanding of the human microbiome[J]. Nat Med, 2018, 24(4): 392-400.

[11] CHRIST A, LAUTERBACH M, LATZ E. Western diet

and the immune system: an inflammatory connection[J]. Immunity, 2019, 51(5): 794-811.

[12] 罗雅亭, 程如越, 梁惠菁, 等. 高脂饮食对小鼠糖、脂代谢及肠道菌群结构的影响[J]. 营养学报, 2020, 42(5): 458-464.

[13] ALMEIDA A, MITCHELL A L, BOLAND M, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota[J]. Nature, 2019, 568(7753): 499-504.

[14] LIU T W, PARK Y M, HOLSCHER H D, et al. Physical activity differentially affects the cecal microbiota of ovariectomized female rats selectively bred for high and low aerobic capacity[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136150.

[15] 杨敏, 张锋, 付姣, 等. 圣草酚对高脂饮食诱导的糖尿病大鼠肝损伤的保护作用及机制探讨[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(3): 355-360.

[16] SHANG Y, KHAFIPOUR E, DERAKHSHANI H, et al. Short term high fat diet induces obesity-enhancing changes in mouse gut microbiota that are partially reversed by cessation of the high fat diet[J]. Lipids, 2017, 52(6): 499-511.

[17] 俞赟丰, 杨欣雨, 童柯轲, 等. 基于肠道菌群理论应用中医药干预高血压研究进展[J]. 河南中医, 2022, 42(1): 154-158.

[18] 赵敏洁, 蔡海莺, 蒋增良, 等. 高脂膳食与肠道微生态相关性研究进展[J]. 食品科学, 2018, 39(5): 336-343.

[19] PERRY R J, PENG L, BARRY N A, et al. Acetate mediates a microbiome-brain - β - cell axis to promote metabolic syndrome[J]. Nature, 2016, 534(7606): 213-217.

[20] 王家妮, 程如越, 罗雅亭, 等. 高脂饲料诱导小鼠代谢综合征及对肠道发育、肝脏功能和肠道菌群的影响[J]. 卫生研究, 2021, 50(1): 93-99.

[21] KUEHBACHER T, REHMAN A, LEPAGE P, et al. Intestinal TM7 bacterial phylogenies in active inflammatory bowel disease[J]. J Med Microbiol, 2008, 57(Pt 12): 1569-1576.

[22] 廖波, 王薇薇, 王永伟, 等. 饲用乳酸菌在畜禽养殖上的应用研究进展[J]. 中国饲料, 2019(19): 13-18.

[23] DOUMATEY A P, ADEYEMO A, ZHOU J, et al. Gut microbiome profiles are associated with type 2 diabetes in urban africans[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10: 63-70.

[24] BAXTER N T, SCHMIDT A W, VENKATARAMAN A, et al. Dynamics of human gut microbiota and short-chain fatty acids in response to dietary interventions with three fermentable fibers[J]. mBio, 2019, 10(1): e02566-18.

[25] GOMES A C, HOFFMANN C, MOTA J F. Gut microbiota is associated with adiposity markers and probiotics may impact specific genera[J]. Eur J Nutr, 2020, 59(4): 1751-1762.

[26] 管慧慧, 刘成林, 蒲彦霓, 等. 肠道菌群介导饮食对于肥胖表型的作用[J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48(6): 721-729.

[27] KOVATCHEVA-DATCHARY P, NILSSON A, AKRAMI R, et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of prevotella[J]. Cell Metab, 2015, 22(6): 971-982.

[28] 周青青, 蒋丰岭, 王家妮, 等. 不同饮食摄入对小鼠糖脂代谢、肠道菌群的影响[J]. 食品研究与开发, 2021, 42(10): 16-23.

[29] KOVATCHEVA-DATCHARY P, NILSSON A, AKRAMI R, et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of prevotella[J]. Cell Metab, 2015, 22(6): 971-282.

[30] 赵嘉, 梁法勇, 蒙宏, 等. 16S rDNA测序研究高脂饮食诱导的高脂血症大鼠肠道菌群变化[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(3): 257-261.

[31] 方红春, 赵志强, 朱莉萍. 脂多糖:生物合成、跨膜转运及生物学功能[J]. 微生物学免疫学进展, 2011, 39(3): 73-77.

[32] 张健, 冯睿, 陆清声, 等. 糖胺聚糖在主动脉夹层发病机制中的作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(4): 312-314.

[33] 史国齐, 陈元维, 丁玉龙, 等. 壳聚糖体外降解及降解产物对内皮细胞增殖的影响[J]. 航天医学与医学工程, 2009, 22(1): 62-66.

[34] 卓玉杰, 杨光. 鞘脂代谢异常与肥胖相关的胰岛素抵抗研究进展[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(3): 329-332.

[35] 梁晨, 白丽, 郑素军. 鞘脂代谢在非酒精性脂肪性肝病中的作用及机制研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(10): 1081-1085.