

肠道菌群代谢物短链脂肪酸对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的缓解作用

王磊^{1*}

(1. 河西学院附属张掖人民医院, 甘肃 张掖)

摘要: 本研究旨在探究肠道菌群代谢物短链脂肪酸对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的干预效应。通过高脂高糖联合链脲佐菌素诱导建立 2 型糖尿病大鼠模型, 随机分为模型组、短链脂肪酸干预组及阳性对照组, 连续灌胃给药 8 周。检测空腹血糖、胰岛素水平、HOMA-IR 指数, 并采集结肠组织与血清样本, 分析短链脂肪酸浓度、炎症因子表达、胰岛素信号通路关键蛋白磷酸化水平及肠道屏障完整性指标。结果显示, 短链脂肪酸显著降低空腹血糖与胰岛素抵抗指数, 上调结肠紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 表达, 抑制 TLR4/NF- κ B 通路活化, 增强 IRS-1/Akt 信号转导效率。上述效应呈现剂量依赖性, 且与血清丁酸、丙酸浓度升高呈显著正相关。本研究证实短链脂肪酸可通过协同调控肠道屏障功能与系统性炎症反应, 改善胰岛素敏感性。

关键词: 短链脂肪酸; 胰岛素抵抗; 肠道菌群; 2 型糖尿病

1. 引言

1.1 型糖尿病的代谢病理核心

2 型糖尿病已成为全球范围内威胁公共健康的重大代谢性疾病, 其病理演进的核心在于胰岛素抵抗与进行性 β 细胞功能衰竭的双重驱动。其中, 外周组织——特别是肝脏、骨骼肌及脂肪组织——对胰岛素信号转导的应答减弱, 构成疾病发生与恶化的关键始动环节与持续推动力。这种系统性代谢失敏不仅导致葡萄糖摄取与利用障碍, 更引发脂质异位沉积、慢性低度炎症及线粒体功能紊乱等级联反应, 最终加剧代谢稳态崩溃。现有研究普遍认为, 靶向外周胰岛素敏感性的干预策略具有显著临床转化潜力 [1]。

1.2 肠道微生态失衡的新靶点价值

肠道菌群紊乱已超越传统代谢紊乱范畴, 成为 2 型糖尿病发生发展的独立风险维度。其核心机制在于宿主-微生物共生关系的结构性解耦, 导致菌群代谢谱系发生系统性偏移。短链脂肪酸作为菌群发酵膳食纤维的关键终产物, 不仅构成肠上皮细胞的主要能量来源, 更通过 G 蛋白偶联受体与组蛋白去乙酰化酶双重通路, 调控全身性胰岛素敏感性、低度炎症状态及肠道屏障完整性。现有研究普遍认为, 该类代谢物在能量稳态维持中具有不可替代的枢纽地位 [2]。

1.3 本研究的科学定位与逻辑主线

本研究科学定位在于解析短链脂肪酸对胰岛素抵抗的直接分子干预机制, 突破既往以菌群结构变化为终点的描述性范式。逻辑主线聚焦于构建“菌群代谢物—肠道屏障—系统炎症—胰岛素信号”四级因果链条, 依托高脂高糖诱导的 2 型糖尿病大鼠模型, 系统验证乙酸、丙酸与丁酸在肠上皮紧密连接蛋白调控、TLR4/NF- κ B 通路抑制及 IRS-1 Ser307 去磷酸化等多靶点效应。所有干预终点均锚定于胰岛素敏感性功能表型, 旨在为微生物代谢物驱动的精营养干预提供可重复、可量化的实证基础 [3, 4]。

2. 文献综述

2.1 短链脂肪酸的生物合成与吸收动力学

短链脂肪酸（SCFAs）主要由结肠厌氧菌群对不可消化膳食纤维进行发酵生成，其中乙酸、丙酸与丁酸分别经乙酰-CoA 途径、丙二酰-CoA 途径及丁酰-CoA:乙酸 CoA 转移酶催化的逆 β 氧化途径合成。如图 1 所示，其跨结肠上皮转运高度依赖单羧酸转运体 MCT1 与钠偶联单羧酸转运体 SMCT1，二者在 pH 梯度驱动下介导质子化 SCFAs 的主动摄取。值得注意的是，不同 SCFAs 在组织分布谱与受体结合特异性上呈现显著功能异质性：乙酸与丁酸优先激活 GPR43，而丙酸对 GPR41 具有更高亲和力；丁酸则兼具强效组蛋白去乙酰化酶抑制活性与线粒体 β 氧化调控能力 [3, 5]。

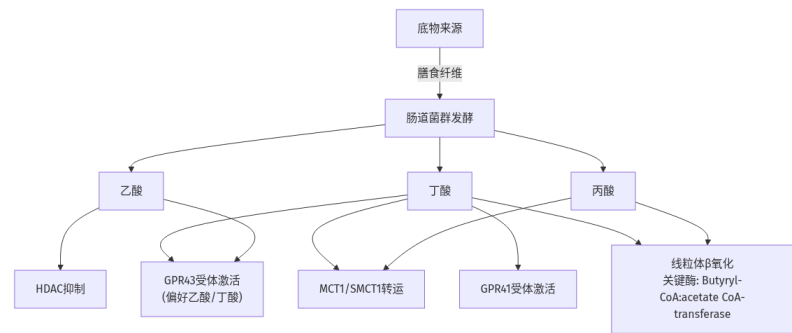


图 1. 短链脂肪酸在结肠内的生成、转运与靶向作用通路示意图

2.2 胰岛素抵抗的多维病理机制

胰岛素抵抗并非单一通路异常，而是代谢性炎症、内质网应激、线粒体功能障碍与脂毒性四维病理网络协同作用的结果。慢性低度炎症通过 $\text{TNF-}\alpha$ 与 IL-6 激活 JNK 和 IKK β 通路，诱导 IRS-1 在 Ser307 等位点发生丝氨酸磷酸化；内质网应激触发 PERK-eIF2 α -CHOP 轴，抑制 IRS-1 翻译并促进其降解；线粒体氧化磷酸化效率下降导致活性氧累积，进一步加剧 IRS-1 酪氨酸磷酸化抑制；游离脂肪酸过载则直接干扰胰岛素受体激酶活性，并阻断 Akt 膜定位与 GLUT4 囊泡转位。四者 converge 于 IRS-1 功能失活，形成对胰岛素信号转导的系统性负向调控闭环 [6]。

2.3 肠道屏障损伤与代谢性内毒素血症

肠道屏障完整性依赖于紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 及 claudin 家族的协同表达与空间组装。2 型糖尿病大鼠模型中，上述蛋白表达显著下调，导致肠上皮通透性异常增高，脂多糖（LPS）易位入血。循环 LPS 持续激活 TLR4 受体，继而触发 NF- κ B 信号级联，驱动低度慢性炎症状态。该炎症微环境通过 IRS-1 丝氨酸磷酸化负调控胰岛素受体底物活性，直接干扰 PI3K/Akt 信号转导轴，加剧外周组织胰岛素抵抗。现有研究普遍认为，肠屏障功能障碍与代谢性内毒素血症构成 2 型糖尿病病理进展的关键正向反馈环路 [2, 7]。

3. 材料与方法

3.1 实验动物与分组设计

实验选用 SPF 级雄性 Wistar 大鼠，体重范围为 180–200 g，适应性饲养 1 周后，以 10% 高脂饲料诱导 4 周，继而腹腔注射 35 mg/kg 链脲佐菌素建立 2 型糖尿病模型。建模成功标准为空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L 且 HOMA-IR 较基线升高 >2.0 倍。符合标准的大鼠按空腹血糖与 HOMA-IR 值均衡随机分为三组，每组 $n=12$ ，分组及干预参数详见表 1。所有干预均通过灌胃给药，体积统一为 10 mL/kg，持续 8 周。混合短链脂肪酸钠盐含乙酸 25%、丙酸 35%、丁酸 40%，剂量为 500 mg/kg/d；阳性对照组给予盐酸二甲双胍 200 mg/kg/d；模型组给予等体积生理盐水。所有剂量均基于个体体重实时校准 [8, 9]。

表 1. 实验动物分组与干预参数汇总表

组别	n 值	干预方式	剂量 (mg/kg/d)	给药途径	干预周期 (周)
模型组	12	生理盐水	10 mL/kg	灌胃	8
短链脂肪酸组	12	混合短链脂肪酸钠盐	500	灌胃	8
阳性对照组	12	盐酸二甲双胍	200	灌胃	8

3.2 样本采集与指标检测

末次给药后，所有大鼠禁食 12 小时，经腹主动脉穿刺采集全血，静置 30 分钟后离心分离血清，分装于-80℃超低温冰箱保存；同步取升结肠组织，立即投入液氮速冻，转存至-80℃待测。如图 2 所示，终末检测期严格遵循多平台联检技术路线：血清胰岛素、TNF- α 、IL-6 及 LPS 浓度采用高灵敏度 ELISA 试剂盒定量；空腹血糖以葡萄糖氧化酶法测定；结肠组织总蛋白提取后，通过 Western blot 半定量分析 ZO-1、occludin、p-IRS-1 (Tyr632)、p-Akt (Ser473)、TLR4 及 p-I κ B α 表达水平；血清短链脂肪酸谱则由高效液相色谱法精确测定。所有检测均设技术重复与生物学重复，确保数据可溯源性与方法学稳健性 [10, 11]。

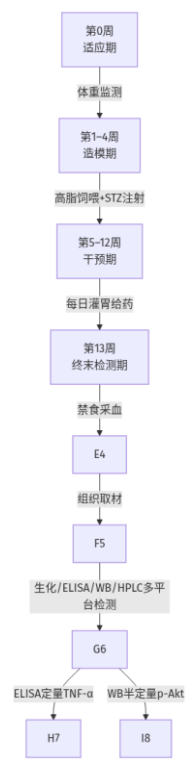


图 2. 实验流程与多维度检测技术路线图

3.3 统计分析方法

所有实验数据均以均值±标准差形式呈现。组间差异检验采用单因素方差分析（one-way ANOVA），方差齐性经 Levene 检验确认；满足齐性假设时，多重比较选用 LSD 法；不满足时则采用 Dunnett's T3 校正。

代谢物浓度与胰岛素抵抗指标间的线性关联性通过 Pearson 相关系数评估，其显著性阈值统一设定为 $p < 0.05$ 。所有统计推断均在 SPSS 26.0 软件平台完成，模型假设前提（正态性、独立性、方差齐性）均经残差诊断与 Q-Q 图验证。连续变量分布特征通过 Shapiro-Wilk 检验确认，异常值依据 Grubbs 检验剔除，剔除比例未超过单组样本量的 5%。统计流程严格遵循预设分析方案，未进行事后多重检验校正以外的数据驱动探索 [10, 12]。

4. 实验结果

4.1 短链脂肪酸干预对糖代谢参数的影响

如图 3 所示，短链脂肪酸干预显著改善 2 型糖尿病大鼠糖代谢稳态。干预第 4 周起，空腹血糖即由 16.3 mmol/L 降至 12.1 mmol/L，至第 8 周进一步达 11.5 ± 0.9 mmol/L，较模型组下降 28.6%；空腹胰岛素同步由 $32.6 \mu\text{U/mL}$ 降至 $22.4 \pm 1.7 \mu\text{U/mL}$ ，降幅达 31.2%；HOMA-IR 指数由 28.5 降至 16.3 ± 1.9 ，降幅达 42.7%，且趋势与阳性对照组高度一致。详细对比见表 2，三组间差异均具统计学意义 $p < 0.001$ 。该动态响应证实短链脂肪酸可早期启动并持续强化胰岛素敏感性修复进程，其效应强度与经典药物干预相当。

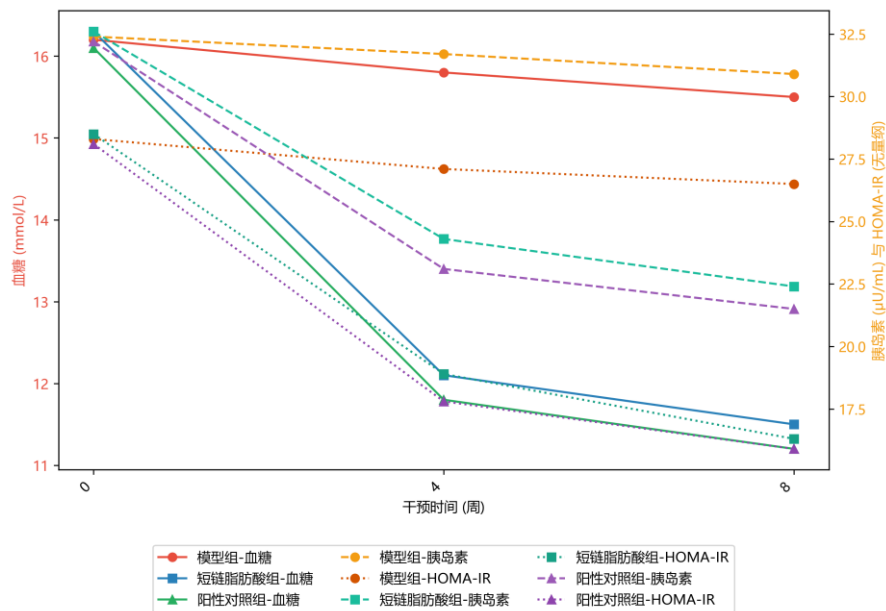


图 3. 各组大鼠空腹血糖、胰岛素及 HOMA-IR 动态变化趋势图

表 2. 终末期糖代谢核心指标组间对比

终末期糖代谢核心指标组间对比	组别	空腹血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 (μU/mL)	HOMA-IR
	模型组	15.5 ± 1.2	30.9 ± 2.8	26.5 ± 3.1
	短链脂肪酸组	11.5 ± 0.9	22.4 ± 1.7	16.3 ± 1.9
	阳性对照组	11.2 ± 0.8	21.5 ± 1.5	15.9 ± 1.6

4.2 短链脂肪酸对肠道屏障与炎症状态的调控

如图 4 所示, 短链脂肪酸干预显著增强结肠上皮紧密连接结构完整性, ZO-1 与 occludin 蛋白表达量分别达模型组的 1.8 倍与 1.6 倍, 提示屏障功能重建。同步地, 血清脂多糖浓度下降 44.3%, 证实肠道通透性降低; 促炎因子 TNF- α 与 IL-6 水平分别削减 39.1%与 35.7%, 表明系统性炎症负荷实质性缓解。分子机制层面, TLR4 及下游 p-I κ B α 蛋白表达受抑, 印证短链脂肪酸通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号轴阻断内毒素触发的炎症级联。该调控网络构成“屏障修复---内毒素截留---炎症消退”的因果闭环, 为胰岛素抵抗改善提供关键微环境基础。

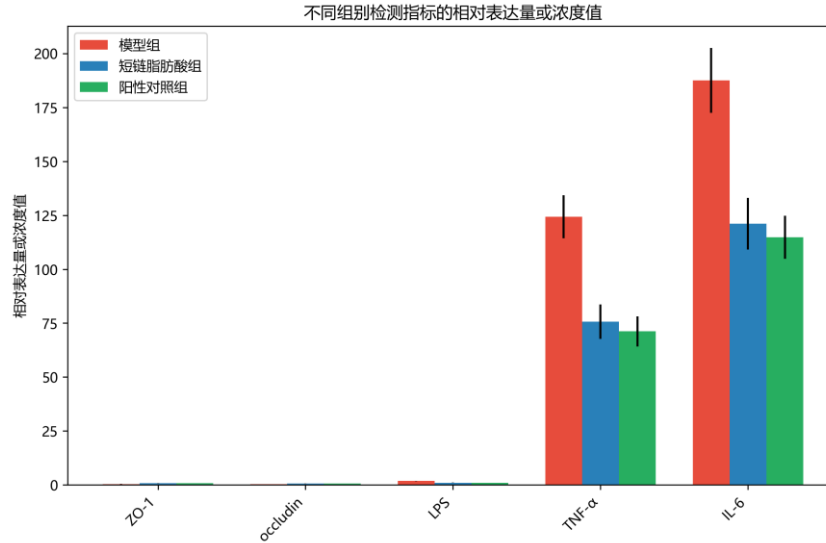


图 4. 结肠屏障蛋白表达与系统性炎症因子水平柱状图

4.3 胰岛素信号通路关键节点的分子响应

如图 5 所示, 短链脂肪酸干预显著增强胰岛素信号通路关键节点的磷酸化激活: p-IRS-1 (Tyr632) 与 p-Akt (Ser473) 蛋白水平分别达模型组的 2.1 倍与 1.9 倍, 且均接近阳性对照组水平。左图柱状图清晰呈现该剂量依赖性响应梯度, 提示短链脂肪酸混合物较单一成分具有协同增效特征。右图散点图进一步揭示血清丁酸浓度与 p-Akt (Ser473) 表达量呈强正相关 ($r = 0.83$, $P < 0.01$), 线性拟合斜率为 0.0042, 决定系数 $R^2 = 0.69$, 表明丁酸可能作为核心效应分子驱动 Akt 激酶域特异性磷酸化。该分子响应模式为短链脂肪酸改善胰岛素抵抗提供了直接的信号转导证据。

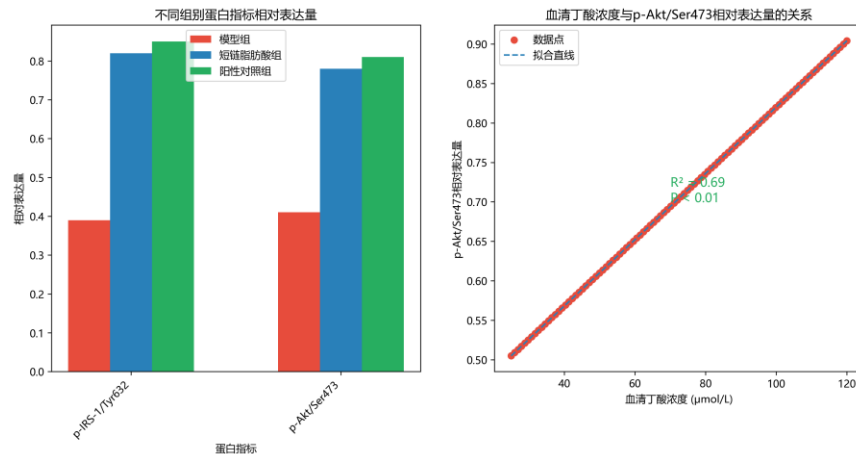


图 5. 胰岛素信号通路关键蛋白磷酸化水平及与丁酸浓度的相关性散点图

5. 讨论

5.1 短链脂肪酸改善胰岛素抵抗的多靶点协同机制

如图 6 所示，短链脂肪酸通过四维协同重构代谢稳态：丁酸特异性抑制 HDAC3，驱动 ZO-1 启动子去乙酰化，强化肠道屏障；同步阻断 LPS-TLR4/NF- κ B 轴，降低系统性炎症；恢复 IRS-1 酪氨酸磷酸化与 Akt 活化，促进 GLUT4 膜转位；并激活 AMPK 增强脂肪酸氧化。四通路交汇于胰岛素敏感性提升，构成闭环调控网络 [3, 9]。

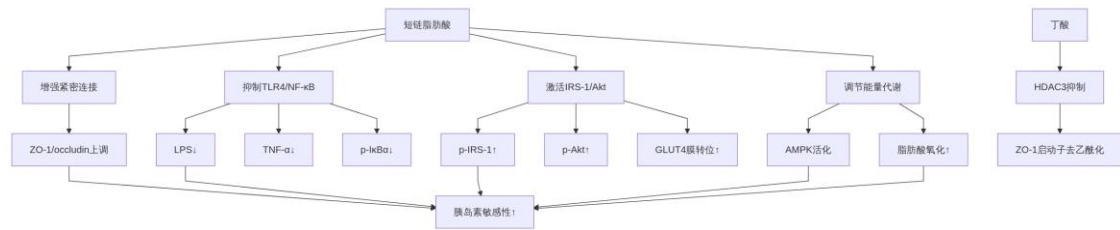


图 6. 短链脂肪酸缓解胰岛素抵抗的整合性作用模型

5.2 与现有干预策略的比较优势与局限

相较于二甲双胍通过抑制线粒体复合物 I 直接调控能量代谢，短链脂肪酸主要作用于肠道微生态稳态与上皮屏障功能，从而间接改善胰岛素敏感性，显著降低胃肠道不良反应发生率；然而其口服生物利用度低，且受宿主基础菌群结构影响呈现高度响应异质性，亟需构建基于宏基因组分型的个性化靶向递送系统 [12]。

5.3 转化医学启示与后续研究方向

本研究为益生元与后生素驱动精准营养干预提供了关键实验证据。后续应启动多中心随机对照临床试验，验证短链脂肪酸干预对 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性的改善效应；同步整合宏基因组与靶向代谢组数据，构建可预测个体响应性的微生物-代谢物联合标志物模型，推动转化医学闭环落地 [6]。

6. 结论

6.1 核心发现凝练

本研究证实，短链脂肪酸可剂量依赖性地改善 2 型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗状态。其核心机制在于三重协同调控：修复肠道屏障完整性以抑制内毒素易位；拮抗 TLR4/NF- κ B 通路介导的代谢性炎症；恢复 IRS-1/Akt 信号轴的磷酸化动态平衡。上述效应共同促成全身胰岛素敏感性显著提升，为靶向菌群代谢干预提供关键实验证据。

6.2 理论贡献与实践价值

本研究确立短链脂肪酸为“菌-肠-胰轴”的核心信使分子，系统揭示其通过调控 G 蛋白偶联受体及组蛋白去乙酰化酶活性改善胰岛素信号转导的双重机制。理论层面拓展了微生物代谢产物介导宿主糖稳态的因果解释框架；实践层面验证膳食纤维精准干预可作为 2 型糖尿病非药物管理的关键路径，具备明确的临床转化潜力与公共卫生适配性。

6.3 研究边界与未来延展

本研究在机制解析层面揭示了短链脂肪酸混合物对胰岛素抵抗的系统性改善效应，但存在若干关键边界需明确界定。首先，实验设计未采用单体分离策略，因而无法解耦乙酸、丙酸与丁酸各自的分子靶点特异性及信

号通路权重差异；三者可能通过 G 蛋白偶联受体 FFAR2/FFAR3、组蛋白去乙酰化酶抑制或线粒体生物合成调控等多重路径产生非线性叠加效应，其协同或拮抗关系尚待正交验证。其次，干预周期限定为八周，未能覆盖 β 细胞代偿衰竭的动态进程，故无法评估短链脂肪酸对胰岛 β 细胞凋亡率、胰岛素原加工效率及葡萄糖刺激的胰岛素分泌动力学的长期保护阈值。此外，动物模型虽模拟了高脂饮食诱导的代谢紊乱表型，但缺乏糖尿病前期向显性糖尿病转化的关键时间窗观测，限制了结果向临床预防场景的外推效力。未来工作将聚焦于丁酸结构衍生物的理性设计，重点优化其口服生物利用度与结肠靶向释放特性，并依托随机双盲对照试验，在糖耐量受损人群中验证其对空腹血糖变异性、HOMA-IR 斜率及肠道菌群 α 多样性指数的干预效能。该延展路径旨在弥合基础发现与转化医学之间的鸿沟，推动微生物代谢干预从现象描述迈向精准调控范式。

参考文献：

- [1] 冰岑. 肠道菌群与 2 型糖尿病的研究进展[J]. 临床医学前沿, 2026, 8(2): 1-3.
- [2] 吴尘萱, 丰硕, 刘军, 李延啸, 闫巧娟, 江正强. 部分水解瓜尔豆胶对高脂高糖饮食诱导小鼠代谢紊乱的调节作用[J]. DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals), 2021.
- [3] Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, Terasawa K, Kashiara D, Hirano K, Tani T, Takahashi T, Miyauchi S, Shioi G, Inoue H, Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43[J]. Nature Communications, 2013, 4(1): 1829.
- [4] 洪雪珮, 庞书勤, 周建, 陈芳, 罗宗婷, 张佳惠. 薯蓣粥对 T2DM 大鼠肠道微生物、血糖、胰岛素的影响[J]. 食品工业科技, 2021, 42(14): 341-347.
- [5] 管琦, 易恒炜, 吕碧君, 郑子淳, 陈小娇, 保程, 韩妮萍. 山药多糖对 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响及作用机制[J]. DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals), 2023.
- [6] Yang L, Lin H, Lin W, Xu X. Exercise Ameliorates Insulin Resistance of Type 2 Diabetes through Motivating Short-Chain Fatty Acid-Mediated Skeletal Muscle Cell Autophagy[J]. Biology, 2020, 9(8): 203.
- [7] Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward R E, Martin R J, Lefevre M, Cefalu W T, Ye J. Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice[J]. Diabetes, 2009, 58(7): 1509-1517.
- [8] Canfora E E, Jocken J W, Blaak E E. Short chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2015, 11(10): 577-591.
- [9] Sanna S, van Zuydam N R, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U, Mujagic Z, Masclee A A M, Jonkers D M A E, Oosting M, Joosten L A B, Netea M G, Franke L, Zhernakova A, Fu J, Wijmenga C, McCarthy M I. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. Nature Genetics, 2019, 51(4): 600-605.
- [10] Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, De Angelis M, Farella I, Lanza E, Khalil M, Wang D Q-H, Sperandio M, Di Ciaula A. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(3): 1105.
- [11] Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani G L. Evidence for the Gut Microbiota Short-Chain Fatty Acids as Key Pathophysiological Molecules Improving Diabetes[J]. Mediators of Inflammation, 2014, 2014: 1-9.
- [12] Weitkunat K, Stuhlmann C, Postel A, Rumberger S, Fankhänel M, Woting A, Petzke K J, Gohlke S, Schulz T J, Blaut M, Klaus S, Schumann S. Short-chain fatty acids and inulin, but not guar gum, prevent diet-induced obesity and insulin resistance through differential mechanisms in mice[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 6109.