

淺談糖尿病與腸道菌相

國泰綜合醫院 家庭暨社區醫學科 洪錫成 邱淳欣 楊逸菊

前言

根據國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federation, IDF)第十版《全球糖尿病地圖》，2021年全球20至79歲成人中有5.37億人罹患糖尿病，盛行率已達10.5%¹。《台灣糖尿病年鑑》²，20至79歲成年人口的糖尿病盛行率從2000年的4.31%增加至2020年的10.7%，相當於約250萬人。糖尿病盛行率正逐年上升，如何有效控制血糖已成為全球極需解決的重要健康議題之一。

糖尿病若控制不佳，亦即血糖濃度長期偏高，將導致微血管病變（例如糖尿病神經病變、糖尿病視網膜病變及糖尿病腎病變），以及大血管病變（如冠狀動脈心臟病與中風）。若未能及時介入，糖尿病還可能引發高滲透壓高血糖症(hyperosmolar hyperglycemic syndrome, HHS)或糖尿病酮酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)等急性且潛在致命的併發症³。

這些併發症不僅對患者健康構成威脅，也對公共衛生和醫療支出帶來重大負擔。因此，醫學研究積極致力於探索糖尿病的致病機轉與開發新療法。近期研究發現，腸道菌相(gut microbiota)的失調(dysbiosis)會導致慢性發炎及氧化壓力增加，進而可能促使糖尿病及其相關併發症的發展⁴。本文旨在探討腸道菌相在糖尿病致病機轉中的角色，並整理腸道菌相介入對於血糖治療的相關研究成果，期望為糖尿病的防治與管理提供新思路。

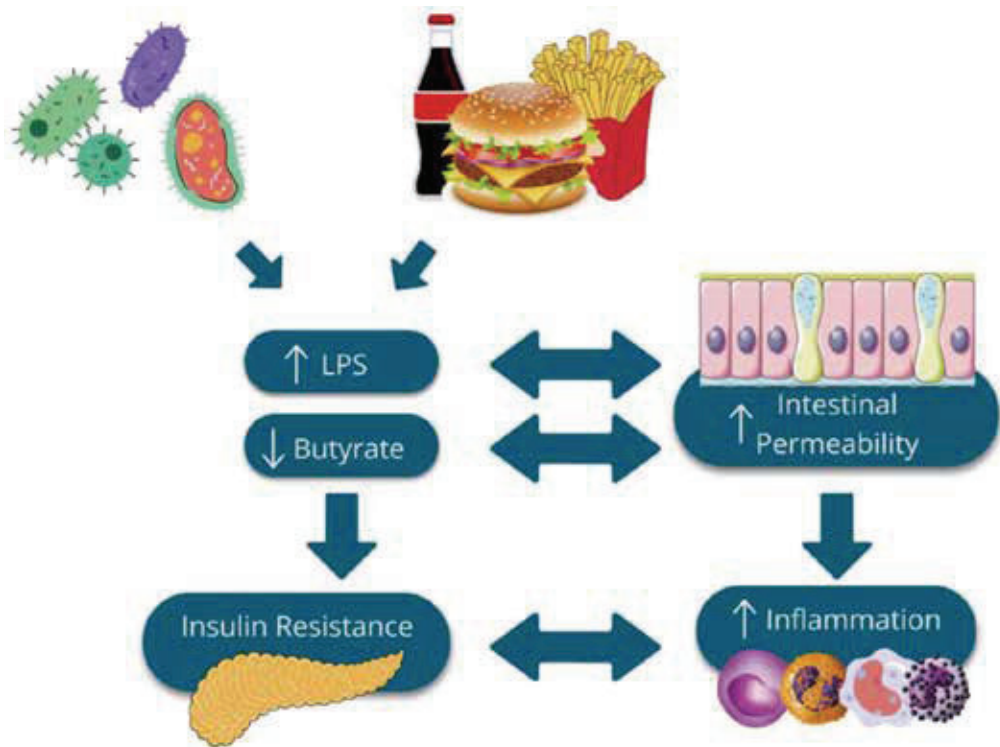
腸道菌相與糖尿病致病機轉

腸道菌相是存在於人類胃腸道中的複雜

微生物群，包括細菌、病毒、真菌及其他微生物。腸道菌相從嬰兒時期就開始不斷變化，包括出生時的分娩方式（自然分娩或剖腹產）與哺乳情形（母乳或配方奶）皆為改變腸道菌相的重要因素，通常在成年後才達到相對穩定的狀態。不過，腸道菌相仍會受到長期飲食習慣、環境暴露、疾病狀態及藥物使用（如抗生素）所影響⁵。例如，低纖維、高脂肪飲食的西方飲食常伴隨擬桿菌屬(*Bacteroides*)的比例增加，而纖維攝取量高的飲食模式則與普雷沃菌屬(*Prevotella*)的豐度增高相關；高蛋白與高脂飲食模式則常見以瘤胃球菌屬(*Ruminococcus*)為主的腸道菌相型態⁵。

目前認為，成人的腸道菌相含有超過100兆個細菌，其基因數量約為人類基因組的100倍。健康成人的腸道菌相組成比例大致相同：60%至80%為芽孢桿菌門(Firmicutes)，20%至40%為擬桿菌門(Bacteroidetes)，假單胞菌門(Proteobacteria)與放線菌門(Actinobacteria)則約佔5%⁶。正常的腸道菌相有助於分解膳食纖維，產生短鏈脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等代謝物，參與宿主的免疫調節、能量代謝及腸道屏障功能維持。

腸道菌相失調(dysbiosis)可能導致腸道屏障功能的受損，也就是腸漏症候群(leaky gut syndrome)，使脂多醣(lipopolysaccharide, LPS)、有毒代謝產物及發炎因子等進入血液，引發全身性炎症⁷。脂多醣是革蘭氏陰性細菌細胞壁的主要成分之一，進入人體後會被類鐸受體(toll-like receptors, TLR)辨識，特別是



(圖片來源：參考文獻²⁰)

圖一：腸道菌相失衡加上高脂飲食，將導致細菌的脂多醣(LPS)進入血液循環。脂多醣的滲透會削弱腸道屏障的完整性，進一步加劇腸漏現象，誘發代謝性內毒素血症(metabolic endotoxemia)。在糖尿病患者中，丁酸鹽產生菌（如普拉梭菌*Faecalibacterium prausnitzii*）的減少是常見特徵之一，這導致短鏈脂肪酸(SCFAs)濃度下降，進一步削弱腸道屏障，減少類升糖素肽-1(GLP-1)的分泌，進而影響脂肪酸氧化及熱量消耗，最終導致胰島素阻抗加劇。內毒素的滲透與丁酸鹽(butyrate)濃度的降低共同引發全身性的慢性炎症，這將再度惡化腸道菌相的失衡，形成一種惡性循環，推動糖尿病的進一步進展，並導致神經和血管的損傷，甚至影響腸道上皮細胞的功能。縮寫：SCFA, short-chain fatty acid; LPS, lipopolysaccharide; GLP-1, glucagon-like peptide-1.

TLR4，誘導炎症細胞因子的生成，例如腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白血球介素-6(interleukin, IL)和白血球介素-12，進一步惡化胰島素阻抗情形⁸。此外，脂多醣的濃度升高會進一步削弱腸道屏障的完整性，形成惡性循環，導致更多脂多醣滲漏，加重代謝失衡與全身炎症⁹（圖一）。

短鏈脂肪酸如丁酸鹽(butyrate)、丙酸鹽(propionate)和乙酸鹽(acetate)，對血糖代謝與胰島素敏感性有重要影響。丁酸鹽能透過增強緊密連接蛋白（如claudin-1）的表達，改善腸道屏障完整性，以減少脂多醣滲漏至血液¹⁰。同時，丁酸鹽能刺激類升糖素肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)與多肽

YY(peptide YY, PYY)，提升胰島素敏感性，抑制肝臟糖質新生，並減緩胃排空¹¹。此外，丁酸鹽還具有抗發炎特性，透過抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信號通路來降低發炎因子的表達。研究顯示，在第二型糖尿病患者中，產生丁酸鹽的相關腸道菌（例如普拉梭菌*Faecalibacterium prausnitzii*和腸道羅斯氏菌*Roseburia intestinalis*）的數量顯著減少，這種變化與胰島素阻抗及慢性炎症的加重密切相關¹²。另一方面，丙酸鹽亦會促進GLP-1和PYY的分泌，或可能與G蛋白偶聯受體(GPR41和GPR43)結合，交互影響胰島素分泌及血糖調控¹³。乙酸鹽則可能刺激飢餓素(ghrelin)的分泌，導致體重增加、代謝症候群及胰島素阻抗的發生¹⁴。

腸道菌相介入對血糖的影響

益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)及共生質(synbiotics)作為調節腸道微生物相的重要介入手段，近年來成為糖尿病管理中的研究熱點。益生菌如乳桿菌屬(*Lactobacillus*)和雙歧桿菌屬(*Bifidobacterium*)可透過增加有益菌種的數量，改善腸道環境並降低炎症反應。益生元，例如菊糖(inulin)和果寡糖(fructooligosaccharides, FOS)，則作為腸道有益菌的營養來源，能促進其增殖，進一步調整腸道菌相的組成¹⁵。

一項發表於2024年的統合分析顯示¹⁶，益生菌和益生元對降低空腹血糖、糖化血色素及改善胰島素敏感性均有顯著效果。然而，這些介入手段在不同研究中的效果存在異質性，可

能受介入時長、菌株選擇及患者個體差異的影響。此外，共生質結合了益生菌與益生元的雙重優勢，對腸道菌相的調節效果更為顯著，但其長期效果與安全性仍需進一步研究。

糞便微生物移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是將健康個體的腸道菌群轉移至患者體內，以恢復腸道菌相平衡的技術。該方法最初應用於治療困難梭狀桿菌感染(*Clostridioides difficile* infection, CDI)，近年來逐步拓展至代謝性疾病的研究領域。初步研究表明，FMT可幫助第二型糖尿病患者恢復腸道菌相的多樣性，改善代謝指標，降低胰島素阻抗和發炎因子濃度¹⁷。然而，FMT仍面臨技術與倫理挑戰，包括移植方法及長期影響等問題，需進一步大規模的臨床試驗以驗證其可行性與安全性。

某些抗糖尿病藥物對腸道菌相也具有顯著影響。例如，metformin被發現能增加有益菌種（如艾克曼嗜黏蛋白菌*Akkermansia muciniphila*）的豐度，並減少某些潛在致病菌的數量，這與其改善胰島素敏感性和降低血糖的效果密切相關¹⁸。此外，metformin還能強化腸道屏障的完整性，減少脂多醣滲漏，從而降低全身性炎症。DPP-4(dipeptidyl peptidase-4)抑制劑（例如sitagliptin）也被證實能透過調節腸道菌相增強其降糖效果¹⁹。總結來說，了解藥物與腸道菌相的交互作用不僅有助於優化現有治療方法，也為開發新型治療策略提供了重要線索。

未來研究方向

腸道菌相的組成可能成為糖尿病診斷與預測的重要工具。研究顯示，某些菌群特徵，例如丁酸鹽產生菌的豐度減少或脂多醣相關菌種的增多，與糖尿病風險顯著相關²⁰。進一步基因組學與代謝體學的研究，將有助於確定特定的微生物生物標誌，用於早期識別糖尿病高風險族群。

此外，腸道菌相的多樣性和組成在不同個體間存在顯著差異，這可能解釋為何相同介入措施在不同患者中產生不同的效果。透過分析腸道菌相特徵，精準醫療(precision medicine)可以制定更個性化的治療計劃。已有研究顯示²⁰，某些菌群特徵可預測患者對metformin或益生菌治療的反應，未來有望精準選擇適合的益生菌、益生元或藥物，提升糖尿病的管理與控制。

結論

有效控制糖尿病對於預防相關併發症與提升民眾健康非常重要。腸道菌相的組成與功能在其中扮演了關鍵角色，透過影響腸道屏障的完整性及調節短鏈脂肪酸等代謝物的生成，影響糖尿病的進展與治療效果。未來除了傳統藥物治療手段之外，益生菌、共生質或糞便微生物移植等針對腸道菌相的介入方法，皆可能為糖尿病管理帶來新的突破與希望。

參考文獻

1. Dianna J. Magliano, Edward J. Boyko, IDF diabetes atlas. 2022: Available from: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.
2. 中華民國糖尿病衛教學會。臺灣糖尿病年鑑 2019第2型糖尿病；Available from: http://www.endo-dm.org.tw/DB/book/73/%E8%87%BA%E7%81%A3%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85%E5%B9%B4%E9%91%912019%E7%AC%AC%E5%9E%8B%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85%E5%85%AC%E5%91%8A_%E5%A3%93%E7%B8%AE.pdf
3. W. Crasto, V. Patel, M.J. Davies, et al: Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021; 50(3): 431-55.
4. L. Zhao, H. Lou, Y. Peng, et al: Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine* 2019; 66(3): 526-37.
5. A.C. Pantazi, A.L. Balasa, C.M. Mihai, et al: Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. *Nutrients* 2023; 15(16).
6. E. Rinninella, P. Raoul, M. Cintoni, et al: What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019; 7(1).
7. M. Gurung, Z. Li, H. You, et al: Role of gut

- microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 2020; 51: 102590.
8. C.Vaure, Y. Liu: A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Front Immunol* 2014; 5: 316.
 9. A. Woting, M. Blaut: The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients* 2016; 8(4): 202.
 10. H.B. Wang, P.Y. Wang, X. Wang, et al: Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci* 2012; 57(12): 3126-35.
 11. L. Zhang, J. Chu, W. Hao, et al: Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators Inflamm* 2021; 2021: 5110276.
 12. J. Qin, Y. Li, Z. Cai, et al: A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490(7418): 55-60.
 13. A. Psichas, M.L. Sleeth, K.G. Murphy, et al: The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(3): 424-9.
 14. R.J. Perry, L. Peng, N.A. Barry, et al: Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 2016; 534(7606): 213-7.
 15. E. Amini-Salehi, A. Mahapatro, R.R. Korsapati, et al: Exploring the relationship between gut microbiome modulation and blood pressure in type 2 diabetes: An umbrella review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2024; 34(9): 2046-54.
 16. M.H. Keivanlou, E. Amini-Salehi, N. Sattari, et al: Gut microbiota interventions in type 2 diabetes mellitus: An umbrella review of glycemic indices. *Diabetes Metab Syndr* 2024; 18(8): 103110.
 17. P. de Groot, T. Scheithauer, G.J. Bakker, et al: Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut*, 2020; 69(3): 502-12.
 18. H. Wu, E. Esteve, V. Tremaroli, et al: Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 2017; 23(7): 850-8.
 19. X. Yan, B. Feng, P. Li, et al: Microflora Disturbance during Progression of Glucose Intolerance and Effect of Sitagliptin: An Animal Study. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2093171.
 20. L. Crudele, R.M. Gadaleta, M. Cariello, et al: Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. *EBioMedicine* 2023; 97: 104821. 