

复合膳食纤维对2型糖尿病衰老小鼠肌肉 衰减的改善作用

谢雨彤¹, 邓达章¹, 姚意顺¹, 乃皮赛·买买提艾力¹, 莫冰泉², 卢洪梅², 郭红辉^{1*}
(1. 广东医科大学公共卫生学院, 广东东莞 523808) (2. 广东医科大学附属东莞第一医院, 广东东莞 523710)

摘要: 为探讨复合膳食纤维对2型糖尿病(T2DM)衰老小鼠肌肉衰减, 肠道菌群及其代谢产物短链脂肪酸的影响, 该研究通过喂养 C57BL/6J 小鼠高脂饲料, 联合腹腔注射链脲佐菌素和 D-半乳糖构建 T2DM 衰老小鼠模型, 以添加复合膳食纤维的高脂饲料进行干预。8 周后, 观察各组小鼠骨骼肌的病理变化, 检测小鼠血糖水平、骨骼肌质量、肠道菌群组成及短链脂肪酸含量。结果显示, 复合膳食纤维可以降低 T2DM 衰老小鼠胰岛素抵抗指数; 增强肌肉质量和运动能力, 其中腓肠肌和胫骨前肌的相对重量分别显著增加 23.23% 和 22.22%; 重塑肠道菌群组成, 显著改变结肠内短链脂肪酸水平, 分别升高 175.00% (乙酸)、59.46% (丁酸)、60.87% (戊酸)。因此, 复合膳食纤维可有效改善 T2DM 衰老小鼠胰岛素抵抗, 延缓肌肉衰减, 其机制可能是通过调节肠道菌群组成以促进短链脂肪酸产生实现的, 该研究结果为膳食纤维应用于老年 T2DM 辅助治疗提供理论依据。

关键词: 复合膳食纤维; 衰老; 2 型糖尿病; 肌肉衰减; 短链脂肪酸; 肠道菌群
文章编号: 1673-9078(2025)10-13-23 **DOI:** 10.13982/j.mfst.1673-9078.2025.10.0007

Ameliorating Effect of Dietary Fiber Composite on Sarcopenia in Aging Mice with Type 2 Diabetes Mellitus

XIE Yutong¹, DENG Dazhang¹, YAO Yishun¹, MAIMAITIALI Naipisai¹, MO Bingquan², LU Hongmei², GUO Honghui^{1*}

(1. School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)
(2. The First Affiliated Hospital of Dongguan, Guangdong Medical University, Dongguan 523710, China)

Abstract: To investigate the effect of dietary fiber composite on sarcopenia, intestinal flora and derived metabolites like short-chain fatty acids (SCFAs) in aging mice with type 2 diabetes mellitus (T2DM), an aging T2DM mouse model was established by feeding the C57BL/6J mice a high-fat diet along with intraperitoneal injection of streptozotocin and D-galactose. The mice were subsequently intervened with a high-fat diet containing a dietary fiber composite. After 8 weeks, the pathological changes in the skeletal muscle of the mice in each group were found, and their blood glucose levels, skeletal muscle mass, intestinal flora composition, and SCFAs content were measured. The results showed that the insulin resistance index in the aging mice with T2DM decreased significantly upon receiving the dietary fiber composite. The muscle mass and exercise capacity were enhanced by the dietary fiber composite, with the relative weights of the gastrocnemius and tibialis anterior muscles being increased by 23.23% and 22.22%, respectively. The dietary fiber composite reshaped the composition of intestinal flora, and changed significantly the levels of

引文格式:
谢雨彤,邓达章,姚意顺,等.复合膳食纤维对2型糖尿病衰老小鼠肌肉衰减的改善作用[J].现代食品科技,2025, 41(10):13-23.
XIE Yutong, DENG Dazhang, YAO Yishun, et al. Ameliorating effect of dietary fiber composite on sarcopenia in aging mice with type 2 diabetes mellitus [J]. Modern Food Science and Technology, 2025, 41(10): 13-23.

收稿日期: 2025-01-03 ; 修回日期: 2025-03-04 ; 接受日期: 2025-03-10
基金项目: 国家自然科学基金项目 (82273622); 广东医科大学本科生创新创业教育基地项目
作者简介: 谢雨彤 (2001-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品营养, E-mail: xyt20230531013@gdmu.edu.cn
通讯作者: 郭红辉 (1977-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品营养, E-mail: guohh1999@gdmu.edu.cn

SCFAs in the colon i.e. increased by 175.00% (acetic acid), 59.46% (butyric acid), and 60.87% (valeric acid). Therefore, the dietary fiber composite could effectively ameliorate insulin resistance and sarcopenia in aging mice with T2DM. The potential mechanism might involve modulation of intestinal flora composition to enhance SCFAs production. The results of this study provide a theoretical basis for the application of dietary fiber as an adjuvant therapy in T2DM treatment for the elderly patients.

Key words: dietary fiber; aging; type 2 diabetes; sarcopenia; gut microbiota; short-chain fatty acids

肌肉减少症 (Sarcopenia) 是一种随年龄增长而骨骼肌质量与功能逐渐衰退的病理状态, 其特征为肌肉组织的快速老化及肌肉纤维显著萎缩, 与 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 紧密相关^[1]。流行病学研究显示, 老年 T2DM 患者发生肌肉减少症的风险是血糖正常老年人群的 2~3 倍^[2], 且其发病率呈显著上升趋势。T2DM 伴随的胰岛素抵抗, 通过加剧衰老相关骨骼肌蛋白质代谢稳态失衡, 促进肌肉萎缩进程; 而进行性肌质量下降引发的葡萄糖摄取障碍与血糖调控失常, 可以通过正反馈效应进一步恶化 T2DM 病程进展^[3]。

随着研究的深入, “肠-肌肉轴”理论揭示了肠道菌群与骨骼肌之间的联系, 肠道菌群可以通过调控脂质沉积、炎症反应、胰岛素敏感性及糖脂代谢影响肌肉质量与功能^[4]。T2DM 患者的肠道菌群与健康人群存在显著差异, 表现为稳态失衡与屏障功能受损^[5]。动物研究发现, 将肠道菌群从无病原体小鼠移植到无菌小鼠可增加骨骼肌质量并减少肌肉萎缩的标志物, 补充益生菌可以抑制炎症信号通路并改善肌肉萎缩^[6]。肠-肌肉轴疗法干预可以降低老年人肌肉减少症相关的发病率和死亡率^[7]。这些研究说明肠-肌肉轴可能是 T2DM 肌肉衰减的潜在治疗靶点。膳食纤维 (Dietary Fiber, DF) 作为一种复杂碳水化合物, 具有调节血糖、维持肠道菌群稳态等多重生物学效应, 对糖尿病及其并发症展现出积极的作用潜力^[8]。膳食纤维还能促进肠道菌群产生 B 族维生素和短链脂肪酸 (Short-Chain Fatty Acids, SCFAs) 等代谢产物, 而 SCFAs 可以对肌肉质量与功能产生积极影响^[9]。然而, Yang 等^[10]研究发现摄入过量单一可溶性膳食纤维 (如菊粉), 反而会破坏肠道菌群稳态, 导致丁酸过量产生, 进而升高肠道相关癌症的发生风险。为模拟自然摄食状态下提高膳食纤维摄入量对 T2DM 肌肉衰减的影响, 本研究采用高脂饲料喂养联合腹腔注射链脲佐菌素和 D-半乳糖构建 T2DM 衰老小鼠模型, 进行饲料添加复合膳食纤维干预, 基于肠道菌群及其代谢产物 SCFAs 的变化探究复合膳食纤维对 T2DM 衰老小鼠肌肉衰减的保护作用, 为将膳食纤维应用于老年 T2DM 防治提供新的参考依据。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 试验动物

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠, 30 只, 8 周龄, 购于广东省医学实验动物中心 (动物合格证号: No.44007200131542)。实验方案经广东医科大学动物伦理委员会的批准 (批准号: GDY2402802), 饲养于广东医科大学实验动物中心。

1.1.2 饲料与试剂

高脂饲料 (D12492, 脂肪供能比为 60%), 北京小泰有泰生物科技有限公司; 复合植物纤维粉, 广东君道营养科技有限公司; 链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ), 美国 Sigma 公司; D-半乳糖, 上海麦克林生化科技有限公司; 糖化血清蛋白 (Glycosylated Serum Protein, GSP) 测定试剂盒、丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 测定试剂盒, 南京建成生物工程研究所; 胰岛素测定试剂盒, 南京博研生物科技有限公司; 总蛋白含量测定试剂盒, 上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 主要仪器设备

安稳+型血糖仪, 三诺生物传感股份有限公司; ZS-RDM-XS 型转棒疲劳仪, 北京众实迪科技发展有限公司; INFINITE E PLEX 型多功能酶标仪, 瑞士 Tecan 公司; SKZ3202101772 高速低温组织研磨仪, 武汉塞维尔生物科技有限公司; 7890B/5977A 型气相色谱串联质谱仪 (Gas Chromatography-Mass Spectrometry, GC-MS)、DB-FFAP 型气相毛细管柱 (30 m×0.25 mm, d_f 0.25 μ m), 美国安捷伦科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 复合膳食纤维受试物制备

复合植物纤维粉由抗性糊精、抗性淀粉、低聚果糖、L-阿拉伯糖、甜菊糖苷、燕麦 β -葡聚糖、桑叶、辣椒、白芸豆、黑米、栗子、苦瓜、玫瑰茄、蓝莓花色苷提取物粉末按照 30.4:2.0:5.0:3.0:0.2:3.0:24.0:16.0:4.0:5.0:4.0:2.0:1.0:0.4 的质量比组成, 总膳食纤维占比 64.1 wt.%

(其中可溶性 41.4 wt.%、不可溶性 22.7 wt.%), 其余组分占 35.9 wt.%. 将预混的复合植物纤维粉按照 5 wt.% 加入小鼠高脂饲料原料(相当于 60 kg 体质量成人每日膳食纤维摄入量约 43 g, 为中国营养学会推荐摄入量的 1.43 倍^[11]), 充分混匀后压制成型。

1.3.2 动物分组处理

小鼠饲养条件为温度 (24±2) °C, 湿度 45%~60%, 12 h 光照与黑暗交替进行。经过 2 周适应性喂养后, 将 30 只小鼠按照 1:2 的比例随机分为 2 组, 其中 10 只小鼠作为对照组 (CON), 以普通饲料喂养; 其余小鼠用于造模, 以高脂饲料喂养。6 周后, 所有小鼠禁食不禁水 12 h, T2DM 造模组腹腔注射 STZ 溶液, 剂量为 50 mg/kg bw, CON 组则注射等体积柠檬酸缓冲溶液, 每天注射一次, 持续 5 d^[12]。1 周后, 小鼠的空腹血糖达到 11.1 mmol/L 以上可判定为 T2DM 造模成功。筛选出 16 只成模小鼠重新随机分为模型组 (T2DM) 和复合膳食纤维干预组 (T2DM+DF), 每组 8 只, 按照 150 mg/kg bw 剂量腹腔注射 D-半乳糖溶液加速衰老^[13], CON 组则腹腔注射等体积生理盐水, 每天注射一次, 持续 2 周; T2DM 组持续喂饲高脂饲料, T2DM+DF 组改为喂饲添加 5 wt.% 复合植物纤维粉的高脂饲料, 持续 8 周 (图 1)。实验期间小鼠自由摄食与饮水, 每周记录 1 次体质量。

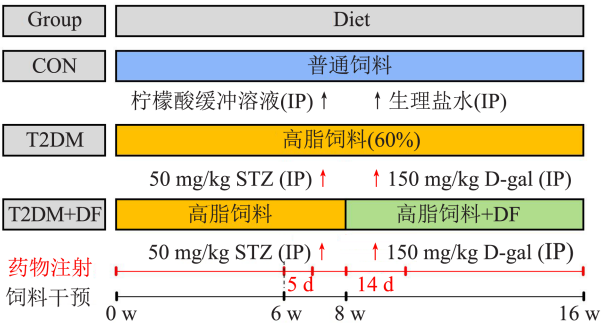


图 1 动物实验干预方案

Fig.1 Animal treatment regimen

干预结束后, 小鼠均禁食 12 h, 在戊巴比妥钠麻醉状态下采血, 静置 2 h, 于 3 000 g 离心 10 min, 分离血清。采血后, 颈椎脱臼处死小鼠, 取腓肠肌和胫骨前肌称重, 并切取部分肌肉组织于固定液保存。同时, 收集盲肠和结肠内容物, 所有样本存于 -80 °C 冰箱。

1.3.3 空腹血糖监测和葡萄糖耐量试验

干预期间每 2 周检测一次小鼠的空腹血糖 (Fasting Blood Glucose, FBG)。末次喂食后禁食 6 h, 尾尖取血于血糖试纸上读取小鼠的 FBG 值 (0 min), 随后进行腹腔注射葡萄糖溶液, 剂量为 2 g/kg bw, 分别于 30、60、90 和 120 min 检测小鼠的血糖值。

以时间为横坐标, 血糖值为纵坐标, 绘制葡萄糖耐量试验 (Glucose Tolerance Test, GTT) 曲线, 根据公式 (1) 计算曲线下面积 (Area Under the Curve, AUC):

A=30×[1/2×(F1+F5)+(F2+F3+F4)] (1)

式中:
A——曲线下面积, min (mmol/L);
F1、F2、F3、F4、F5——0、30、60、90、120 min 时血糖值, mmol/L。

1.3.4 肌肉运动功能检测

干预结束后, 通过转棒疲劳测试仪检测各组小鼠的肌肉运动能力, 转速均以 40 r/min 进行, 记录小鼠在转棒持续时间。

1.3.5 血清生化指标检测

按试剂盒说明书检测血清中胰岛素、糖化血清蛋白水平, 根据公式 (2) 计算胰岛素抵抗指数 (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR):

H=C1×C2/22.5 (2)

式中:
H——胰岛素抵抗指数;
C1——空腹血糖, mmol/L;
C2——空腹胰岛素, mIU/L。

1.3.6 骨骼肌检测

1.3.6.1 骨骼肌相对质量

根据腓肠肌和胫骨前肌组织的质量, 根据公式 (3) 计算肌肉相对质量:

I=G0/G×100 (3)

式中:
I——肌肉相对质量, %;
G0——小鼠各肌肉质量, g;
G——小鼠体质量, g。

1.3.6.2 骨骼肌形态变化

委托合肥综合性国家科学中心大健康研究院进行石蜡切片和苏木素-伊红 (Hematoxylin and Eosin, HE) 染色, 分析病理形态变化和肌纤维的平均横截面积 (各组织样本随机选取 3 个视野, 通过 CaseViewer 软件计算肌纤维的横截面积)。

1.3.6.3 骨骼肌氧化应激水平

将部分肌肉组织用生理盐水按 1:10 稀释匀浆, BCA 法检测蛋白浓度, 按 MDA 检测试剂盒说明书步骤进行操作, 用蛋白浓度校正 MDA 含量。

1.3.7 结肠内容物短链脂肪酸含量检测

将 50 mg 结肠内容物与 450 μ L 甲醇充分涡旋混匀, 超声研磨, 于 4 $^{\circ}$ C, 12 000 g 离心 15 min, 取 190 μ L 上清液加入 10 μ L 2-乙基丁酸 (1 mmol/L) 溶液充分涡旋混匀, 过膜转移至气相进样瓶, 通过 GC-MS 检测小鼠结肠内容物中短链脂肪酸 (乙酸、丙酸、丁酸、异戊酸和戊酸) 的含量。

GC-MS 分析条件: 色谱柱为 DB-FFAP, 载气为氦气, 流速为 1.2 mL/min, 分流比为 10:1, 进样量为 1 μ L; 柱箱升温程序: 起始温度 60 $^{\circ}$ C, 以 15 $^{\circ}$ C/min 的速度升温至 230 $^{\circ}$ C 并保持 3 min; 进样口、离子源和四极杆温度分别为 250、230 和 150 $^{\circ}$ C。

1.3.8 肠道菌群测序分析

委托上海美吉生物医药科技有限公司对盲肠内容物中菌群组成进行 16S rRNA 高通量测序分析。

1.4 数据统计分析

本研究的数据以平均值 $\pm$ 标准差 (Mean $\pm$ SD) 表示, 运用 SPSS 23.0 软件和 Graphpad Prism 8.3.0 软件进行统计分析和绘图。数据采用 One-way ANOVA 进行组间多重比较及显著性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。肠道菌群数据运用美吉生物科研平台进行统计分析和绘图。

2 结果与讨论

2.1 复合膳食纤维对T2DM衰老小鼠基本体征和血糖调节的影响

干预实验期间, T2DM 组和 T2DM+DF 组小鼠体重质量相比于 CON 组出现小幅度下降后逐渐回升, 并在一定范围内波动, 但两组间未出现明显差异 (图 2a), 复合膳食纤维对体质量无影响, 可能与干预时间较短有关。干预结束后, CON 组小鼠平均体质量为 29.57 g, T2DM 组和 T2DM+DF 组小鼠平均体质量分别为 28.51 和 27.90 g。干预开始前, 除 CON 组外其余两组小鼠的血糖水平均高于 11.1 mmol/L, 说明 T2DM 小鼠造模成功。经 8 周干预后, T2DM 组和 T2DM+DF 组小鼠 FBG 水平较基线均有所下降, 分别降低了 23.26% 和 33.89%, 但无显著性差异 (图 2b)。葡萄糖耐量试验和胰岛素抵抗指数可以评估血糖调控能力, 反映胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性。葡萄糖耐量试验结果显示 (图 2c、2d), 30 min 时血糖值达到峰值, 120 min 时 T2DM 组血糖值仍较高, 未恢复至初始水平, 且 AUC 显著高于 CON 组 ($P < 0.01$)。与 T2DM 组相比, T2DM+DF 组 AUC 显著下降 21.82% ($P < 0.05$)。

以往研究显示膳食纤维干预具有较好的血糖调节作用, Hu 等^[14]研究发现桑叶和燕麦麸联合干预处理较单一组分更能显著降低糖尿病小鼠 FBG 水平, 并改善葡萄糖耐量。综合现有研究结果, 表明复合膳食纤维在一定程度上改善了 T2DM 衰老小鼠的糖耐量和血糖调控能力。

如图 2e~2g 所示, T2DM 组血清中胰岛素、HOMA-IR 和 GSP 水均显著高于 CON 组 ($P < 0.01$)。经复合膳食纤维干预后, T2DM+DF 组小鼠胰岛素、HOMA-IR 和 GSP 水平较 T2DM 组均有不同程度的降低, 分别降低 11.94%、27.67%、6.45%, 其中 HOMA-IR 的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。T2DM 患者通常存在胰岛素敏感性下降的情况, 膳食纤维可通过改善机体胰岛素抵抗状态和调控胰岛素分泌对 T2DM 起到有益作用, 沈蒙等^[15]研究发现连续 28 d 灌胃 600 mg/kg bw 黑豆皮可溶性膳食纤维, 可使糖尿病小鼠血清中胰岛素水平显著降低 11.10%。此外, Wang 等^[16]研究证实, 相较于单独应用 β -葡聚糖或 L-阿拉伯糖, 将两者结合干预能更有效地降低 db/db 小鼠血清中胰岛素水平和 HOMA-IR 指数 ($P < 0.05$), 并改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性, 提示复合膳食纤维可能通过协同作用增强其代谢调节效果。上述研究结果表明, 复合膳食纤维可能通过多组分协同作用, 改善 T2DM 衰老小鼠的胰岛素抵抗状态。

2.2 复合膳食纤维对T2DM衰老小鼠肌肉质量和运动能力的影响

胰岛素抵抗作为 T2DM 的核心病理机制, 可引起肌卫星细胞再生功能受损、骨骼肌细胞凋亡增加, 阻碍肌肉蛋白质合成、促进降解, 加速衰老相关肌肉萎缩, 诱导脂代谢紊乱和促进炎症反应等多种机制促进肌肉衰减的发生发展^[3]。如图 3 所示, T2DM 组小鼠转棒持续时间较 CON 组明显缩短 ($P < 0.01$), 这一现象在 T2DM+DF 组小鼠中得到逆转, 持续时间较 T2DM 组延长了 36.20% (图 3a)。与 CON 组相比, T2DM 组的腓肠肌和胫骨前肌的相对质量分别下降了 24.43% 和 16.28% (图 3b), 腓肠肌中 MDA 含量增加了 54.77% (图 3c), 肌纤维排列松散紊乱, 存在较为明显的间隙且肌纤维横截面积 (Cross-Sectional Area, CSA) 显著降低 ($P < 0.01$) (图 3d、3e)。经干预后, T2DM+DF 组肌纤维结构异常和肌肉氧化应激损伤有所改善, 腓肠肌和胫骨前肌的相对质量以及 CSA 分别增加了 23.23%、22.22%、24.05%、21.56%, 腓肠肌中 MDA 含量降低了 37.47%, 具有显著差异, 表明复合膳食纤维对肌肉质量和功能的损失有减轻作用。李言等^[17]研究报道, 青稞提取物连续干预 12 周可显著增

加衰老小鼠力竭时的跑步距离和跑步时间,且显著降低腓肠肌中MDA含量,减轻骨骼肌中氧化应激损伤,进而延缓与衰老相关的肌肉质量与功能的变化。Zhao等^[18]研究发现连续8周补充甘露低聚糖使小鼠腓肠肌质量和运动能力增加。此外,Frampton等^[19]对40岁以上中老年人群横断面调查发现,较高的膳食纤维的摄入量与骨骼肌质量和较强的运动能力正相关。综合以往研究,进一步明确了复合膳食纤维对T2DM衰老小鼠肌肉衰减的保护作用。

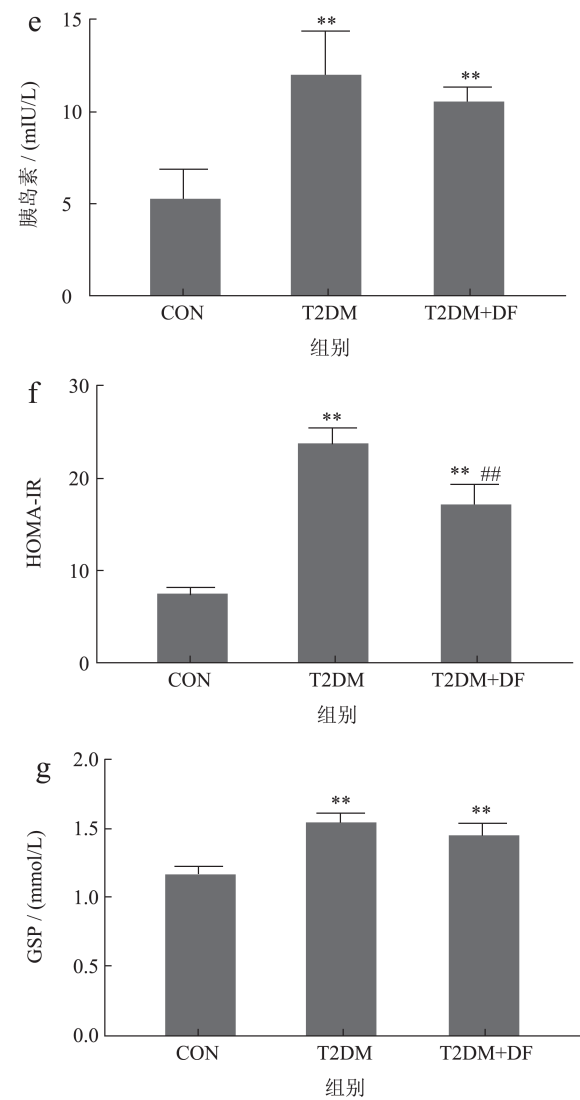
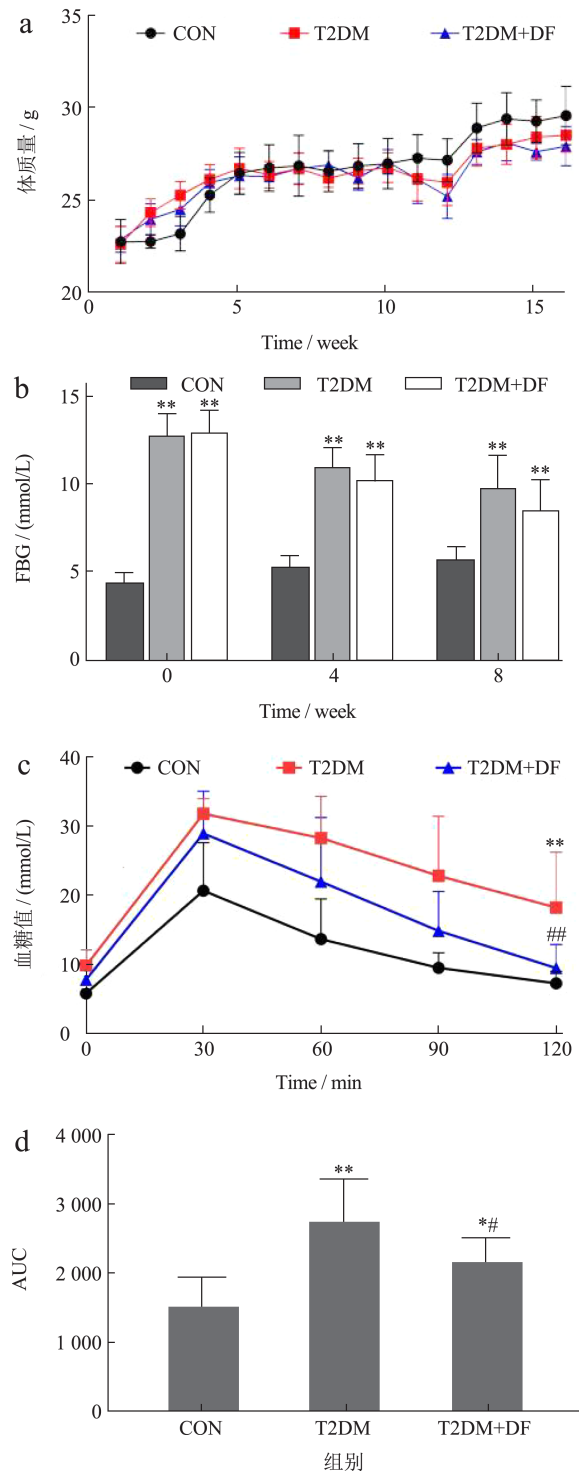


图2 复合膳食纤维对T2DM衰老小鼠血糖控制的影响
Fig.2 Effect of dietary fiber mixture on glycemic control in aging T2DM mice

注:(a) 体质量;(b) 空腹血糖;(c) 葡萄糖糖耐量试验血糖;(d) 葡萄糖糖耐量试验曲线下面积(AUC);(e) 胰岛素水平;(f) 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);(g) 糖化血清蛋白(GSP)水平。与CON组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与T2DM组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。下图同。

2.3 复合膳食纤维对T2DM衰老小鼠肠道菌群组成的影响

2.3.1 复合膳食纤维对T2DM衰老小鼠肠道菌群多样性的影响

肠道菌群失调在T2DM患者中普遍存在,主要表现为致病菌的大量增殖和肠道菌群多样性的降低,肠粘膜屏障功能破坏,进而加剧糖脂代谢紊乱。CON组肠道菌群OTU总数为750个,T2DM组OTU数目为434个,远低于CON组;T2DM+DF组小鼠的OTU数

目较 T2DM 组有所增加, 为 717 个。3 组之间共有的 OTU 数目为 267 个 (图 4a)。去掉共有 OTU 数目后, T2DM 组 OTU 数目显著低于 CON 组, T2DM+DF 组 OTU 数目经干预后显著升高, 趋于 CON 组 OTU 数目, 表明各组间细菌群落组成存在较大差异, 复合膳食纤维对 T2DM 衰老小鼠肠道菌群有调节作用。

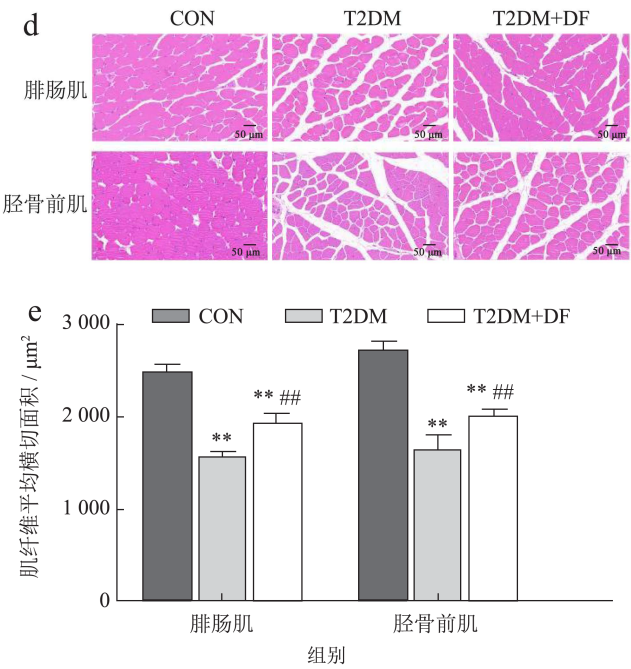
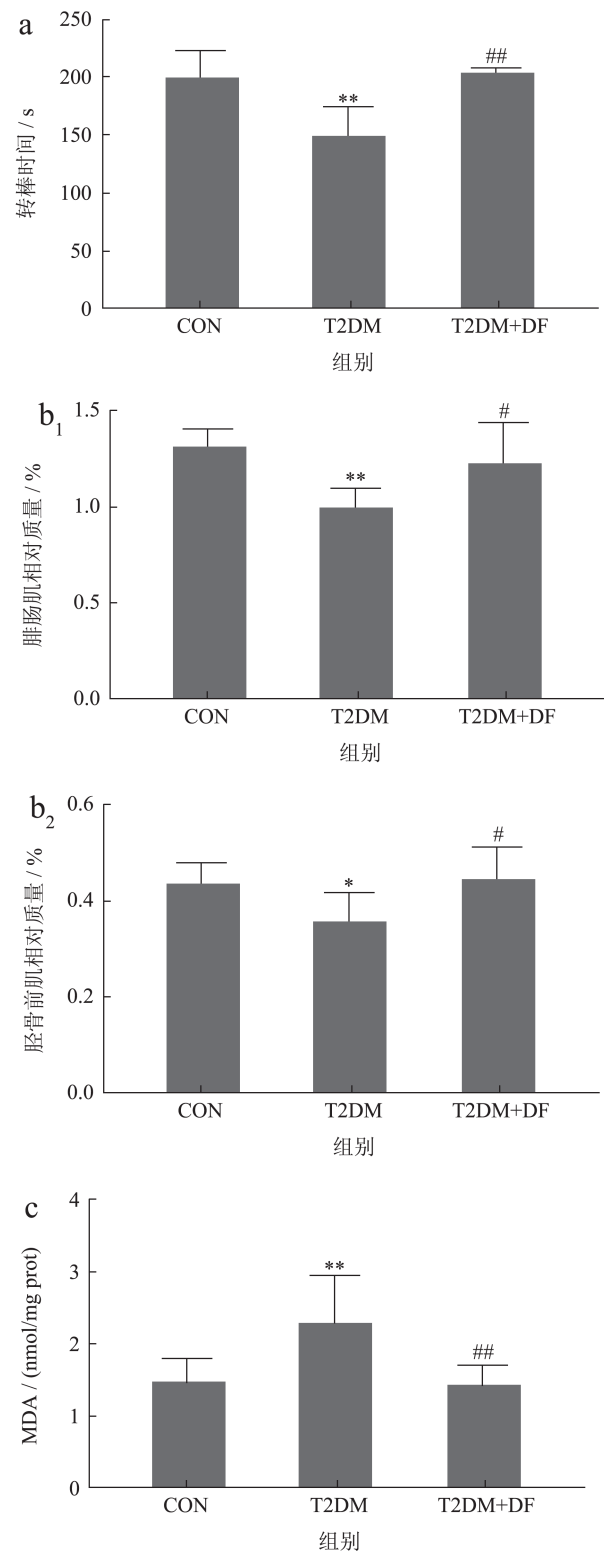
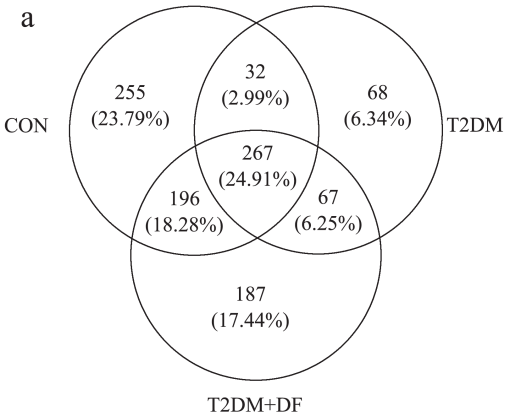


图 3 复合膳食纤维对 T2DM 衰老小鼠肌肉质量和运动能力的影响

Fig.3 Effect of dietary fiber mixture on muscle mass and motor ability in aging T2DM mice

菌群失调指数 (MDI 指数) 反映肠道菌群失调的程度, 值越大表示菌群紊乱越严重。Chao 指数反映群落丰富度, Simpson 和 Shannon 指数反映群落多样性。与 CON 组相比, T2DM 组小鼠 Chao 和 Shannon 指数均显著降低 ($P<0.01$), MDI 和 Simpson 指数均显著增加 ($P<0.01$)。经干预后, T2DM+DF 组菌群多样性指数均趋于正常小鼠水平 (图 4b~4e), 表明复合膳食纤维干预可提高 T2DM 衰老小鼠肠道菌群多样性和丰富度。与此相似, 刘欣果等^[20] 研究报道, 连续 14 周补充谷物膳食纤维能够调节糖尿病小鼠肠道菌群的数量和组成, 肠道菌群 ACE 指数、Chao 指数 Shannon 指数均显著升高, Simpson 指数显著降低。



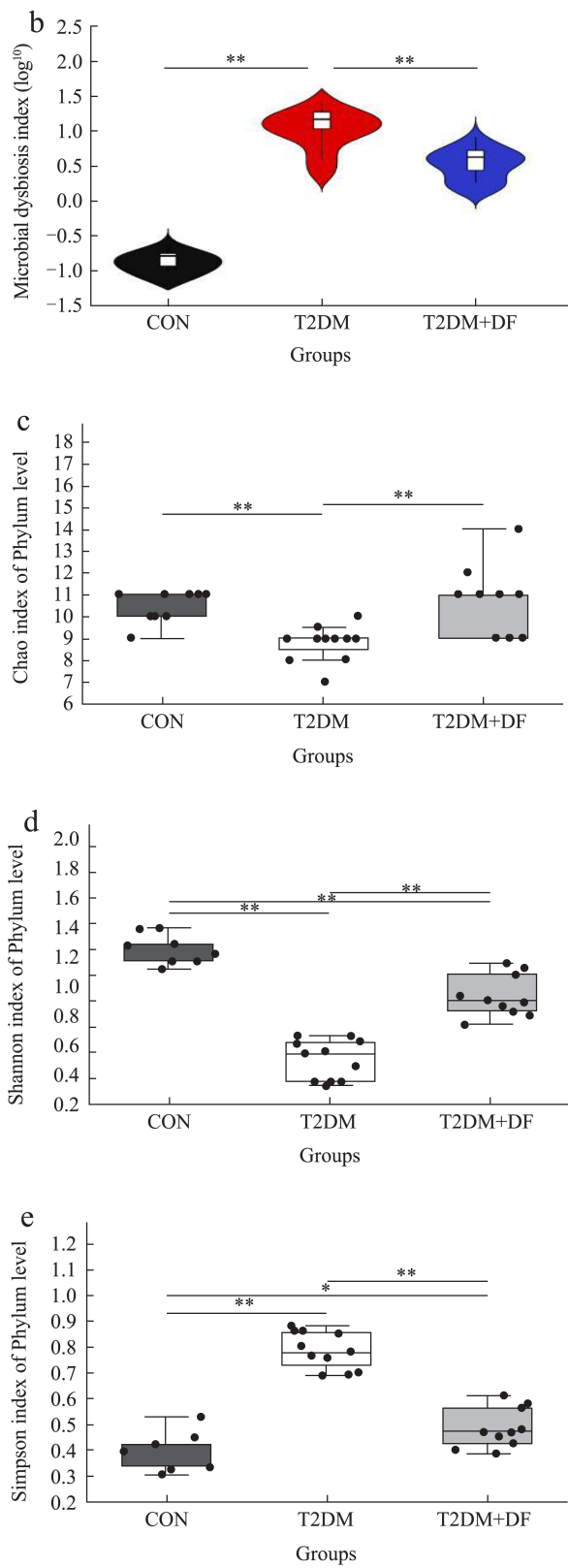


图4 复合膳食纤维对 T2DM 衰老小鼠肠道菌群多样性的影响
Fig.4 Effect of dietary fiber mixture on the diversity of gut microbiota in aging T2DM mice

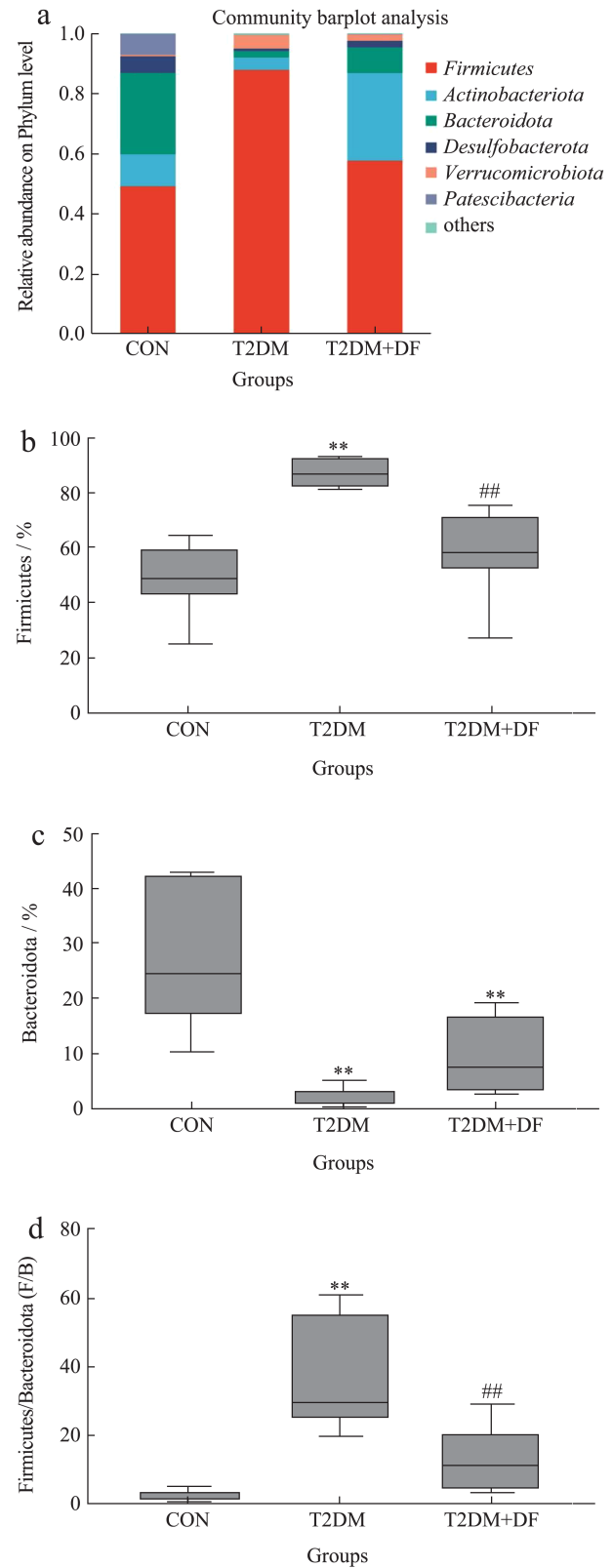


图5 复合膳食纤维对 T2DM 衰老小鼠门水平肠道菌群组成的影响
Fig.5 Effect of dietary fiber mixture on phylum level microflora in aging T2DM mice

2.3.2 复合膳食纤维对T2DM衰老小鼠门水平肠道菌群组成的影响

在门水平上，小鼠肠道菌群主要为厚壁菌门（Firmicutes）、放线菌门（Actinobacteriota）和拟杆菌门（Bacteroidota），占80%以上。研究表明，T2DM患者同时往往伴随菌群失调，肠道菌群中的 *Firmicutes* 相对丰度显著上升，*Bacteroidota* 相对丰度显著降低^[21]，同时也有报道 *Firmicutes*/*Bacteroidota*（F/B）比值与葡萄糖浓度和葡萄糖耐受量呈负相关^[22]。如图5所示，T2DM组小鼠肠道中 *Firmicutes* 相对丰度占87.80%，*Bacteroidota* 丰度占2.17%，*Firmicutes*/*Bacteroidota*（F/B）比值显著高于CON组（ $P<0.01$ ）。经干预后，T2DM+DF组小鼠肠道中 *Firmicutes* 的相对丰度下降34.43%，*Bacteroidota* 的相对丰度升高291.24%，F/B值显著降低（ $P<0.01$ ），表明复合膳食纤维干预可改善T2DM衰老小鼠肠道菌群门水平的结构分布。

2.3.3 复合膳食纤维对T2DM衰老小鼠属水平肠道菌群组成的影响

图6展示了属水平物种相对丰度排名前10的菌属，其中 *norank_f_Muribaculaceae*、*Bifidobacterium*、*norank_f_Erysipelotrichaceae*、*Lachnospiraceae-NK4A136-group* 和 *Lachnoclostridium* 是相对丰度占比较高的菌属。与CON组相比，T2DM组小鼠中显著升高的 *norank_f_Erysipelotrichaceae*（占19.82%）和 *Lachnoclostridium*（占13.33%）菌属通常在T2DM患者肠道中显示较高丰度^[23]。*norank_f_Erysipelotrichaceae* 属于产脂多糖（Lipopolysaccharide, LPS）细菌，LPS可能加剧肠道菌群失调和炎症反应，进而引发骨骼肌中的胰岛素抵抗^[24]。而 *Lachnoclostridium* 产生的N-乙酰葡萄糖胺、羟基天冬氨酸等已被证明为加剧胰岛素抵抗的代谢物，与较低的纤维摄入量和较高的T2DM风险有关^[25]。相反，T2DM组小鼠中显著降低的 *norank_f_Muribaculaceae*（占0.35%）、*Bifidobacterium*（占0.15%）和 *Lachnospiraceae-NK4A136-group*（占0.35%）菌属属于有益菌群。研究表明 *norank_f_Muribaculaceae* 能够产生丙酸、丁酸和戊酸等代谢产物，丰度增高可降低脂质代谢异常的发生来减少脂肪累积^[26]。*Bifidobacterium* 有助于降低血糖水平，还可增强肠道屏障功能，减少有害物质对肠道的侵袭^[27]。*Lachnospiraceae-NK4A136-group* 可使肠道激素分泌增加参与葡萄糖摄取等功能，与糖脂代谢紊乱呈负相关^[28]，有研究显示，其可以调节丁酸的分泌^[29]。经干预后，T2DM+DF组小鼠肠道中 *norank_f_Erysipelotrichaceae* 和 *Lachnoclostridium* 菌属相对丰度分别降低至0.53%和4.44%，*norank_f_Muribaculaceae*、*Bifidobacterium* 和 *Lachnospiraceae-*

NK4A136-group 相对丰度分别升高至6.76%、27.99%、7.94%。以上结果表明，复合膳食纤维可在一定程度上促进T2DM衰老小鼠肠道菌群属水平的组成趋于CON组小鼠水平，增加有益菌属的相对丰度，相应降低有害菌属的相对丰度。

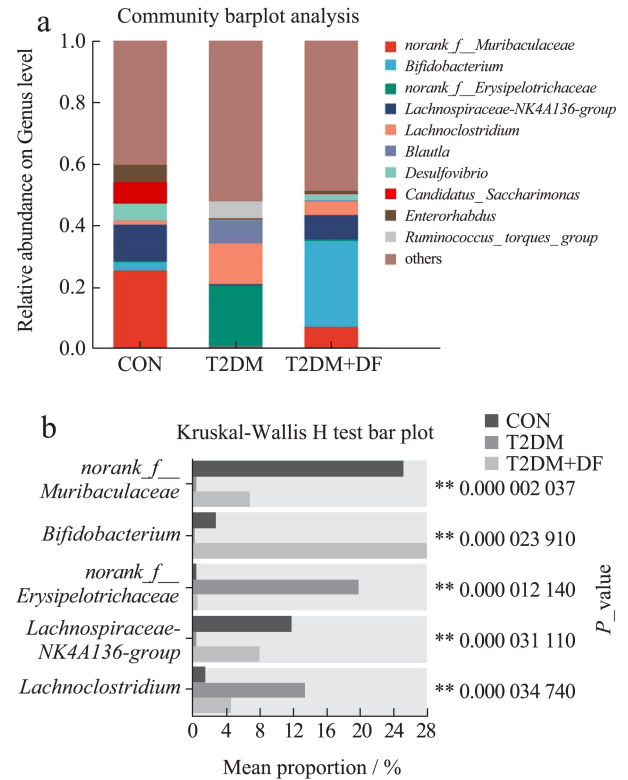


图6 复合膳食纤维对T2DM衰老小鼠属水平肠道菌群组成的影响

Fig.6 Effect of dietary fiber mixture on genus level microflora in aging T2DM mice

注：(a) 菌群在属水平上的分布；(b) 代表性菌属相对丰度差异。

2.4 复合膳食纤维对T2DM衰老小鼠肠道内容物SCFAs组成的影响

肠道内 SCFAs 主要是由乙酸、丙酸、丁酸组成，其中乙酸含量最高。研究表明，T2DM患者中产生短链脂肪酸的细菌减少，导致SCFAs的生成减少^[30]。吕权洪等^[31]研究发现糖尿病会导致小鼠粪便中SCFAs含量降低，以复合膳食纤维干预8周使乙酸、丁酸及戊酸含量显著升高（ $P<0.01$ ）。黄妙如等^[32]发现连续灌胃4周0.2 mL/10 g体质量的剂量的金柚幼果膳食纤维，可将糖尿病小鼠结肠中乙酸、丙酸、丁酸、异戊酸、戊酸含量分别升高111.46%、475.19%、121.79%、410.97%、197.16%。与以上研究相似，与CON组相比，T2DM组小鼠结肠内容物中乙酸、丙酸、丁酸、异戊酸、戊酸的含量均显著降低（ $P<0.01$ ），分

别降低了 78.18%、69.23%、76.87%、61.54% 和 43.90% (图 7a~7e)。经干预后,与 T2DM 组相比, T2DM+DF 组小鼠结肠内容物中乙酸、丙酸、丁酸、异戊酸、戊酸的含量均有不同程度的回升,分别增加了 175.00%、56.25%、59.46%、20.00% 和 60.87%,其中乙酸、丁酸、戊酸的含量差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。T2DM 组小鼠结肠内容物中总 SCFAs 含量较 CON 组显著降低 ($P<0.01$),而复合膳食纤维干预显著提高 T2DM 小鼠肠道 SCFAs 含量 ($P<0.05$) (图 7f),以上结果表明复合膳食纤维对肠道中 SCFAs 的产生有促进作用。SCFAs 在调控骨骼肌代谢中发挥关键作用,其可通过激活骨骼肌上的 G 蛋白偶联受体 41/43 (GPR41/43),进而参与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的级联反应。Liu 等^[33]发现 SCFAs 能显著升高肌少症衰老小鼠肌肉中 AKT/mTOR 的磷酸化水平,从而抑制肌肉萎缩并改善功能障碍。Tang 等^[34]在细胞和动物实验中同样证实,SCFAs 中的丁酸可通过 FFAR2 (GPR43) 受体介导的 PI3K/AKT/mTOR 通路活化,从而对糖尿病肾病引起的骨骼肌萎缩起保护作用。临床研究进一步支持 SCFAs 对肌肉的保护作用,Chang 等^[35]发现,膳食补充植物多酚可通过提升老年肌少症患者体内 SCFAs 水平,显著改善年龄相关的肌肉衰减。综合以往研究,推测复合膳食纤维可以通过促进 T2DM 衰老小鼠肠道 SCFAs 生成缓解肌肉衰减。

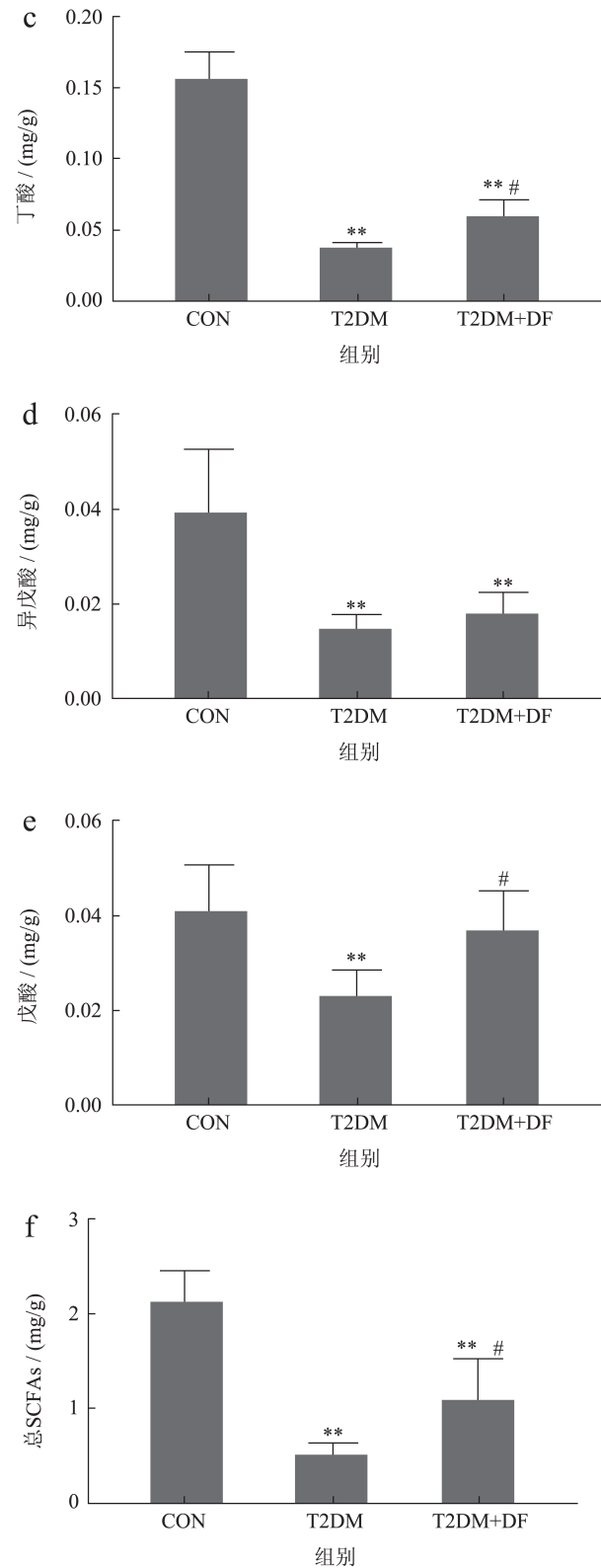
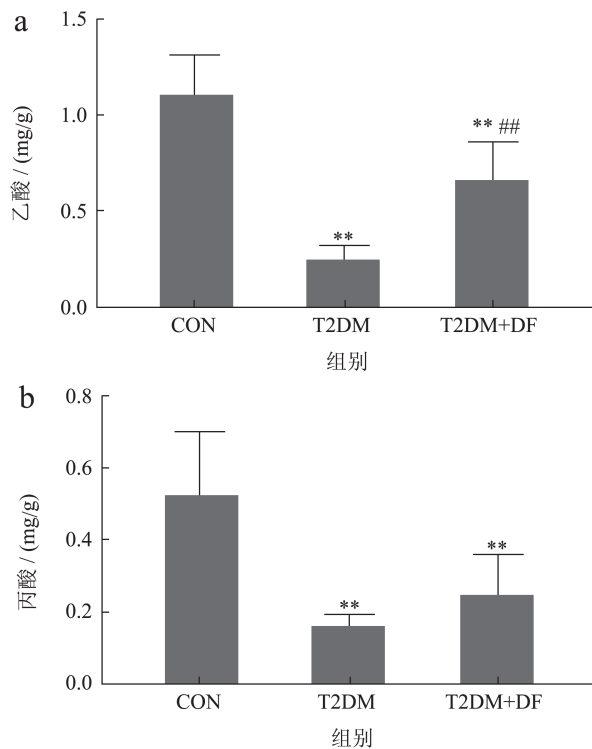


图 7 复合膳食纤维对 T2DM 衰老小鼠肠道内容物 SCFAs 组成的影响

Fig.7 Effect of dietary fiber mixture on short-chain fatty acids composition in colon contents of aging T2DM mice

3 结论

复合膳食纤维有助于改善 T2DM 衰老小鼠胰岛素抵抗,增强肌肉质量和运动能力,降低血糖水平。同时,复合膳食纤维可调节肠道菌群的结构,降低厚壁菌门与拟杆菌门的比例,提高有益菌群相对丰度,增加 T2DM 衰老小鼠结肠中 SCFAs 的含量。该研究初步证实了复合膳食纤维有助于预防和改善 T2DM 衰老小鼠的肌肉衰减,具有临床应用于老年糖尿病患者营养干预的潜力,但其中的作用机制和人群干预效果尚需进一步研究。

参考文献

- [1] SAYER A A, COOPER R, ARAI H, et al. Sarcopenia [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2024, 10(1): 68.
- [2] 张宁,刘晓红,康琳,等.肌少症对住院老年2型糖尿病患者远期预后的影响:前瞻性队列研究[J].*协和医学杂志*,2024,15(6):1348-1355.
- [3] 杨伟,王洁好.老年糖尿病患者合并肌肉减少症发病机制及治疗研究进展[J].*疑难病杂志*,2024,23(9):1131-1135.
- [4] DAS S, PREETHI B, KUSHWAHA S, et al. Therapeutic strategies to modulate gut microbial health: Approaches for sarcopenia management [J]. *Histology and Histopathology*, 2024, 39(11): 1395-1425.
- [5] MURUGESAN R, KUMAR J, LEELA K V, et al. The role of gut microbiota and bacterial translocation in the pathogenesis and management of type 2 diabetes mellitus: Mechanisms, impacts, and dietary therapeutic strategies [J]. *Physiology & Behavior*, 2025, 6: 114838.
- [6] LAHIRI S, KIM H, GARCIA-PEREZ I, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice [J]. *Science Translational Medicine*, 2019, 11(502): ean5662.
- [7] BUIGUES C, FERNÁNDEZ-GARRIDO J, PRUIMBOOM L, et al. Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: A randomized, double-blind clinical trial [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(6): 932.
- [8] WANG M, YANG F, YAN X, et al. Anti-diabetic effect of banana peel dietary fibers on type 2 diabetic mellitus mice induced by streptozotocin and high-sugar and high-fat diet [J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2022, 46(10): e14275.
- [9] TICINESI A, NOUVENNE A, CERUNDOLO N, et al. Gut microbiota, muscle mass and function in aging: A focus on physical frailty and sarcopenia [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1633.
- [10] YANG J, WEI H, LIN Y, et al. High soluble fiber promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites in mice [J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(2): 323-337. e7.
- [11] 中国营养学会.中国居民膳食营养素参考摄入量[Z].人民卫生出版社.2023.
- [12] 曲萌,黄睿,鞠欣达,等.人参皂苷Rh1通过激活Nrf2/HO-1信号通路对糖尿病小鼠肾脏损伤的改善作用[J].*吉林大学学报(医学版)*,2024,50(6):1565-71.
- [13] KOU X, LI J, LIU X, et al. Ampelopsin attenuates the atrophy of skeletal muscle from d-gal-induced aging rats through activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling cascade [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 90: 311-320.
- [14] HU T G, WEN P, LIU J, et al. Combination of mulberry leaf and oat bran possessed greater hypoglycemic effect on diabetic mice than mulberry leaf or oat bran alone [J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 61: 103503.
- [15] 沈蒙,王维浩,康丽君,等.黑豆皮可溶性膳食纤维对糖尿病小鼠抗炎因子的调节作用[J].*食品科学*,2020,41(9):81-85.
- [16] WANG S, ZHANG T, LI J, et al. Oat β -glucan and L-arabinose synergistically ameliorate glucose uptake in insulin-resistant HepG2 cells and exert anti-diabetic activity via activation of the PI3K/AKT pathway in db/db mice [J]. *Food & Function*, 2022, 13(19): 10158-10170.
- [17] 李言,孙雨杰,聂陈志鹏,等.青稞提取物干预对老年小鼠骨骼肌萎缩的影响[J].*食品科学技术学报*,2021,39(6):28-34.
- [18] ZHAO W, CHEN L, TAN W, et al. Mannan oligosaccharides promoted skeletal muscle hypertrophy through the gut microbiome and microbial metabolites in mice [J]. *Foods*, 2023, 12(2): 357.
- [19] FRAMPTON J, MURPHY K G, FROST G, et al. Higher dietary fibre intake is associated with increased skeletal muscle mass and strength in adults aged 40 years and older [J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2021, 12(6): 2134-2144.
- [20] 刘欣果,李傲翔,彭文婷,等.4种谷物膳食纤维对db/db小鼠血糖和炎症因子及肠道菌群的影响[J].*粮油食品科技*,2024,32(5):115-125.
- [21] LETCHUMANAN G, ABDULLAH N, MARLINI M, et al. Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: A systematic review of observational studies [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 943427.
- [22] ZHU J, WU M, ZHOU H, et al. Liubao brick tea activates the PI3K-Akt signaling pathway to lower blood glucose, metabolic disorders and insulin resistance via altering the intestinal flora [J]. *Food Research International (Ottawa, Ont)*, 2021, 148: 110594.
- [23] SONG S, ZHANG Q, ZHANG L, et al. A two-sample bidirectional Mendelian randomization analysis investigates associations between gut microbiota and type 2 diabetes mellitus [J]. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2024, 15: 1313651.
- [24] ZHANG X, TIAN X, WANG Y, et al. Application of lipopolysaccharide in establishing inflammatory models [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 279(Pt 4): 135371.
- [25] WANG Z, PETERS B A, YU B, et al. Gut microbiota and blood metabolites related to fiber intake and type 2 diabetes [J]. *Circulation Research*, 2024, 134(7): 842-854.
- [26] 胡俐泉,屠琳玥,赵悦伶,等.西湖龙井茶对高脂高果糖饮食小鼠肠道菌群的调节作用[J].*浙江大学学报(农业与生命科学版)*,2024,50(3):481-494.
- [27] LI G, FENG H, MAO X L, et al. The effects of probiotics supplementation on glycaemic control among adults with type

- 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 442.
- [28] ZHANG Q, GUAN G, LIU J, et al. Gut microbiota dysbiosis and decreased levels of acetic and propionic acid participate in glucocorticoid-induced glycolipid metabolism disorder [J]. *mBio*, 2024, 15(2): e0294323.
- [29] BERGER K, BURLEIGH S, LINDAHL M, et al. Xylooligosaccharides increase bifidobacteria and lachnospiraceae in mice on a high-fat diet, with a concomitant increase in short-chain fatty acids, especially butyric acid [J]. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 2021, 69(12): 3617-3625.
- [30] HE L, YANG F Q, TANG P, et al. Regulation of the intestinal flora: A potential mechanism of natural medicines in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 151: 113091.
- [31] 吕权洪,刘良忠,朱哲,等.复合膳食纤维对糖尿病小鼠血糖血脂的调节及肠道菌群的影响[J].*武汉轻工大学学报*,2024,43(4):12-22.
- [32] 黄妙如,宋海凤,陈子钧,等.金柚幼果膳食纤维改善糖尿病小鼠的肠道健康[J].*现代食品科技*,2021,37(7):31-39.
- [33] LIU C, WONG P Y, WANG Q, et al. Short-chain fatty acids enhance muscle mass and function through the activation of mTOR signalling pathways in sarcopenic mice [J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2024, 15(6): 2387-2401.
- [34] TANG G, DU Y, GUAN H, et al. Butyrate ameliorates skeletal muscle atrophy in diabetic nephropathy by enhancing gut barrier function and FFA2-mediated PI3K/Akt/mTOR signals [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2022, 179(1): 159-178.
- [35] CHANG S S, CHEN L H, HUANG K C, et al. Plant-based polyphenol rich protein supplementation attenuated skeletal muscle loss and lowered the LDL level via gut microbiota remodeling in Taiwan's community-dwelling elderly [J]. *Food & Function*, 2023, 14(20): 9407-9418.