

## 观点

### 糖尿病是一种医源性疾病吗？

这种观点质疑胰岛素和非胰岛素糖尿病（分别为T1D和T2D）是否是主要由抗生素引起的医源性疾病。T1D 和 T2D 在国际上都达到了流行的程度，并且几十年来的增加与抗生素的消费量相似。本文将解释产生胰岛素的胰腺β细胞被破坏的机制，以及为什么抗生素是罪魁祸首。它还将描述解释为什么研究可能找不到联系的因素。

糖尿病曾经被认为是一种家族性疾病，然后它被归咎于一种病毒，之后出现了卫生假说，现在一切都与微生物组有关。然而，自 19651 年以来，T1D 和 T2D 发病率的变化以及国际上的巨大快速增长表明环境因素是致病因素。Bach 和 Chatenoud<sup>2</sup> 声称，频率的增加可以解释为感染率下降，因为我们的生活质量更好。

如果这种更好的生活质量或微生物组的差异是罪魁祸首，为什么生活水平相似的国家会有不同的比率？如果我们看一下儿童的 T1D，20133 年，生活水平高的新加坡每 100,000 人的发病率为 2.5，在世界上排名第 67 位。相比之下，瑞典的生活水平也很高，排名第二，仅次于芬兰，发病率为 43.1。到 1980 年，生活水平的提高可能也趋于平稳，但 T1D 在英国，美国和澳大利亚以及其他国家继续增加。然而，在许多国家，T1D 和 T2D 发病率的增加与药物消费量的增加相对应，尤其是抗生素。

如果我们看一下药物的化学结构，许多药物都含有羰基（C=O），它由一个碳原子（C）与一个氧原子（O）双键合而成。由于氧对带负电的电子具有较高的亲和力，双键中的电子被拉向氧气。这使氧气带负电荷。亚硝基（N=O）由与氧双键的氮（N）组成，与羰基中的氧一样带负电荷。氧离子上的负电荷，由于其负电荷，使其能够与带正电荷的金属离子结合，例如锌阳离子（Zn<sup>2+</sup>），这些离子与胰腺β细胞中的胰岛素结合。

六十多年来，两种致糖尿病化学物质alloxan（图1）和链脲佐菌素（一种抗生素）（图2）一直被用于使啮齿动物患糖尿病以研究糖尿病。Alloxan 有四个羰基，链脲佐菌素有一个羰基和一个亚硝基。在化学简写中，碳的符号在化学图中被省略了。

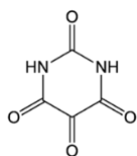


图1 1942年发现的致糖尿病的alloxan的化学结构。

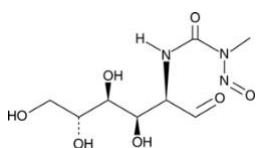


图2 1963年发现致糖尿病的抗生素链脲佐菌素的化学结构。

由于链脲佐菌素也用于人类治疗朗格汉斯胰岛的某些癌症

因为它破坏了产生胰岛素的胰腺β细胞，所以如果带负电荷的氧离子参与破坏β细胞，那么Alloxan也可以使人类患糖尿病，这似乎是公平的。在胰腺中，胰岛素与锌结合，并且已经表明抗生素可以与锌<sup>2+</sup>等金属离子结合。对药物可以与锌结合的说法的支持如下所述。

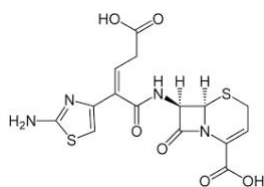


图3 抗生素头孢替布烯的化学结构。

发现头孢菌素头孢布汀（图3）的血浆浓度在锌存在下肠内给药后有所降低<sup>4</sup>。这表明它可以结合带正电的锌阳离子。头孢布烯与alloxan一样具有四种带负电荷的氧。

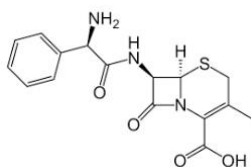


图4 1969年首次上市的头孢氨苄化学结构。

Ding<sup>5</sup>等人发现锌与头孢氨苄（图4）之间有显著的相互作用。健康志愿者同时给予硫酸锌和头孢氨苄后，头孢氨苄的血清峰值浓度显著降低。头孢氨苄前三小时服用锌也会降低血清峰值水平，因此食物和饮料中的锌也可能与头孢氨苄结合。

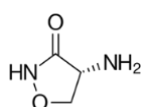


图5 Glycylcloserine是一种用于治疗结核病的抗生素，具有一个羰基。

环丝氨酸（图5）于1966年由Niebergal发现与锌络合。上面显示的所有五种化学物质都具有带负电荷的氧，作为羰基（C=O）或亚硝基（N=O）基团的一部分。

此外，Tadros 等人<sup>7</sup>和 Yang 和 Cherian<sup>8</sup> 等人已经报道了补充锌可以预防 alloxan 诱发的糖尿病。通过皮下或腹膜内注射、饮用水和膳食食品补充锌已被证明可有效预防啮齿动物的糖尿病<sup>9</sup>。

研究还表明，可以与锌结合的致糖尿病化学物质能够

渗透细胞膜并与锌复合。据认为，它们可以进入胰腺β细胞，溶解锌-胰岛素聚集体并改变细胞的酸度，导致它们肿胀和破裂<sup>10</sup>。

结果， $\beta$ 细胞不再能够产生胰岛素。Maske在1952<sup>11</sup>表明，暴露于alloxan的胰腺 $\beta$ 细胞的组织化学分析已经失去了锌，这证明了它们破裂了。

科学家已经证明，如果给动物喂食某些可以与抗生素结合的食物，它们就不会患糖尿病。

甘戈宾达在1953<sup>12</sup>中显示，甘露糖和果糖可以保护啮齿动物免受糖尿病的伤害，微量矿物质也是如此<sup>7,13,14</sup>。由于这些糖和微量元素锌、钴、铁、铜和锰可以预防阿洛生引起的糖尿病，任何寻找抗生素与糖尿病之间联系的研究都需要知道在服用抗生素之前、服用抗生素后或服用后吃了哪些食物。有许多食物含有这些微量元素，婴儿配方奶粉富含铁和一些微量矿物质，因此食物是一个非常重要的因素，必须考虑。

所有的微量元素铁、锌、钴和锰都可以作为正离子存在。铁可以以 $Fe^{2+}$ 的形式存在，钴以 $Co^{2+}$ 的形式存在，铜以 $Cu^{2+}$ 的形式存在，锰以 $Mn^{2+}$ 的形式存在，锌以 $Zn^{2+}$ 的形式存在。它们的正电荷使它们能够与青霉素和头孢菌素以及其他药物中存在的带负电荷的氧离子结合。

许多药物有一个羰基，但不到5%的药物有两个或多个羰基。

只是具有三个羰基的阿莫西林和头孢氨苄等抗生素是英国、美国和澳大利亚最常用的处方药之一。因此，更有可能发现因接触抗生素而不是其他不太常见的处方药而引起的疾病。

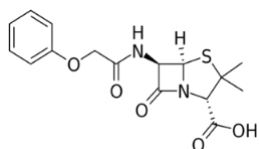


图6 自1961年以来可用的氨苄青霉素具有三个羰基（C=O）基团。

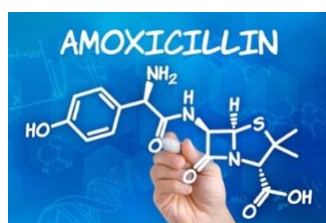


图7 自1972年以来可用的阿莫西林也具有三个羰基（C=O）基团。

由于阿莫西林的血浆水平是氨苄西林的2-3倍，因此它可能比氨苄西林更易致糖尿病，除非调整剂量以允许这种增加。2023年3月至9月，5-11岁儿童的氨苄西林剂量为500毫克x4pd，而同龄儿童的阿莫西林剂量为500毫克x3pd。因此，氨苄西林的每日总剂量为2,000mg，阿莫西林为1,500mg，这没有考虑到血浆水平的差异。

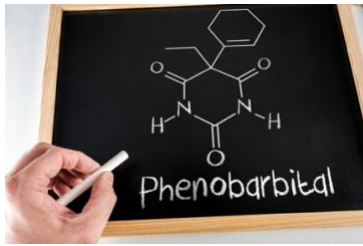


图8 用于失眠和癫痫发作的苯巴比妥与致糖尿病药物alloxan具有结构相似性。

在我在英国对糖尿病儿童的研究中，我有一个孩子在4岁时被诊断出仅在宫内接触过苯巴比妥，并且只接触过一种氨苄西林，在诊断为T1D前11天服用。很容易接受苯巴比妥可能致糖尿病，因为它的化学结构与alloxan相似。为了支持这一点，已经表明，通过在环结构中添加侧基，alloxan的两种不同的化学修饰也在啮齿动物中产生了糖尿病<sup>15</sup>。

现在是剖腹产。2008<sup>16</sup>年，一项对全球20项研究的荟萃分析报告称，剖腹产与儿童T1D有关。药物催产素通常用于剖腹产以促进子宫收缩，也用于诱导。在我的研究中，捕获了所有36名12岁诊断出的糖尿病儿童，其中40%是诱导的。催产素有11个巯基。

当我要求伦敦皇家妇产科学院澄清是在剖腹产期间还是剖腹产后给予催产素时，他们不会回答这个问题。我告诉他们，有许多报告将剖腹产与T1D的发病联系起来。

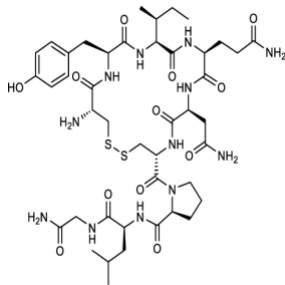


图9 催产素用于诱导，具有11个巯基。

因此，任何寻找抗生素与糖尿病之间联系的研究也需要询问在分娩期间是否服用了任何药物。如果给予催产素，还需要记录剂量，因为这将根据分娩时间而变化。由于在剖腹产前给予抗生素以预防感染，因此也需要记录在案。

因此，任何关于糖尿病病因的研究都需要收集有关儿童在子宫内和分娩期间接触的所有药物的数据，以及剂量、出生后直到诊断为糖尿病的药物以及儿童在服用抗生素前后约2

小时内服用的食物和饮料的数量和类型。这对于任何回顾性研究都是不可能的，对于任何前瞻性研究来说都要求太高，因为由于上述原因，人们必须计算所食用的食物和饮料中微量矿物质和糖的浓度。

如表1所示，报告抗生素与T1D之间有联系的研究很少，而且有许多研究指出没有联系<sup>17</sup>。如果研究记录了母亲在怀孕期间服用的抗生素<sup>18,16</sup>，他们没有记录怀孕期间服用的任何其他药物或任何草药。据我所知，没有任何研究问过孩子是否被诱导。

年	国家	结论
2006	芬兰	怀孕前使用Pen-V或喹诺酮类药物与儿童糖尿病风险增加有关。母亲在怀孕前和孩子都使用大环内酯类药物时，风险更高 <sup>19</sup> 。
2015	英国	用2-5个疗程的抗生素治疗与青霉素、头孢菌素、大环内酯类和喹诺酮类药物的糖尿病风险增加相关 <sup>20</sup> 。
2016	丹麦	在婴儿期使用广谱抗生素与剖宫产分娩儿童患儿童T1D的风险增加有关 <sup>21</sup> 。
2020	瑞典	出生后第一年的抗生素与10岁前T1D风险增加有关，在剖宫产分娩的儿童中最为突出 <sup>22</sup> 。

表 1.报告抗生素与 T1D 之间联系的出版物。

Pen-V有三个羰基，大环内酯类也可以有三个，喹诺酮类有两个。

表 2.显示了一些报告抗生素与成人 T2D 之间联系的出版物。

年	国家	结论
2015	丹麦	研究结果支持抗生素暴露增加 T2D 风险的可能性 <sup>23</sup> 。
2019	美国	任何和反复接触某些抗生素都可能增加糖尿病风险 <sup>24</sup> 。
2020	美国	抗生素使用时间较长与女性 T2D 风险相关 <sup>25</sup> 。
2021	韩国	使用抗生素 90 天的人患糖尿病的风险更高 <sup>26</sup> 。
2022	芬兰	成年早期每个抗生素疗程都与发生 T2D <sup>27</sup> 的风险增加 2-4% 相关。

表 2.报道抗生素与 T2D 之间联系的出版物。

他汀类药物，如抗生素，也与糖尿病有关，这次是T2D<sup>28,29</sup>。阿托伐他汀（立普妥）是2022年左右英国、美国和澳大利亚最常用的处方药，有两个羰基。有些患者可以从T2D进展为T1D，我认为T2D是有足够数量的功能性β细胞让患者不需要胰岛素的情况。如下图所示，存在持续时间和剂量依赖性效应，因此继续使用患者最终可能需要胰岛素。饮食和体重是影响从T2D进展到T1D所需时间的因素。

T2D过去被称为成熟型糖尿病（MOD），主要发生在40岁以后，现在被认为是存在于儿童中，并且几十年来一直在增加。我认为这种增加是由于医生对儿童糖尿病的了解更加明显，因此测试了血糖水平。

年	国家	结论
2013	加拿大	立普妥和Zocor治疗可能与糖尿病风险增加有关 <sup>30</sup> 。
2013	爱尔兰	他汀类药物的使用与糖尿病风险增加有关，具有显著的持续时间和剂量效应 <sup>31</sup> 。
2015	苏格兰	接受他汀类药物治疗的患者发生 T2D 的风险增加了 46%。立普妥和 Zocor <sup>32</sup> 的剂量依赖性。
2017	澳大利亚	使用他汀类药物与糖尿病风险增加相关。风险随着剂量的增加而增加 <sup>33</sup> 。
2017	美国	使用他汀类药物与更高的糖尿病风险相关 <sup>34</sup> 。
2020	韩国	他汀类药物的使用与新发 2 型糖尿病的风险增加显著相关。我们还发现他汀类药物的使用持续时间和剂量之间存在剂量反应关系 <sup>35</sup> 。

表 3. 一些出版物报告了他汀类药物使用与 T2D 之间的联系。

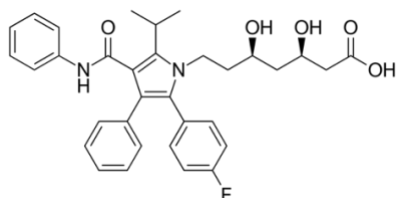


图10 具有两个羰基 (C=O) 基团的阿托伐他汀的化学结构。

目前可用的九种他汀类药物中有七种具有两个羰基，两种具有羰基 (C=O) 和一个磺酰基，磺酰基也具有带负电荷的氧离子。

总而言之，胰岛素依赖型糖尿病目前被认为是一种自身免疫性疾病，由包括细菌、真菌和病毒在内的微生物组成的肠道微生物组的变化被假设为导致糖尿病，这是由于微生物组的破坏而影响免疫系统<sup>36</sup>，从而导致糖尿病。

我发现这个论点是有缺陷的，因为微生物组受到感染和饮食的影响<sup>37</sup>，所以任何将疾病归咎于微生物组的研究，都需要有关研究对象吃了什么和服用了什么药物的信息，因为两者都会影响微生物组的组成。

此外，任何鉴定和量化肠道细菌的粪便研究都不太可能给出准确的结果，因为只检查了一小部分样本，不能代表 100 万亿个细菌细胞<sup>38</sup>

据报道在肠道中。至于免疫系统细胞受到微生物群变化的影响，已知β-内酰胺类抗生素会干扰T细胞代谢<sup>39</sup>，因此任何研究都需要知道服用了哪些药物以及何时服用。如今，食物中无处不在的防腐剂也会影响微生物群。

因此，我认为，由于摄入含有带负电荷的氧气的药物而引起的胰腺 $\beta$ 细胞破裂被视为身体外来物。这导致免疫系统产生针对 $\beta$ 细胞的自身抗体。这些自身抗体的形成是对破裂的 $\beta$ 细胞形成的反应。

糖尿病化学物质以剂量依赖性方式破坏胰腺 $\beta$ 细胞产生胰岛素的能力，如动物所示，从表2和表3中的信息中可以明显看出。因此，只有当一个人暴露于足够多的糖尿病药物时，胰岛素依赖型糖尿病的症状才会变得明显。

由于上述事实，我认为胰岛素和非胰岛素依赖型糖尿病都是医源性疾病。由于暴露于各种药物而导致的医源性，特别是抗生素，因为它们是英国最常开具的药物之一。我还认为，其他被归类为自身免疫性的疾病实际上是医源性的。

## 引用

1. Norris J, Johnson R, Stene L. 1 型糖尿病——早期生命起源和不断变化的流行病学。 *柳叶刀* 2020; **8** (3) : 226-238。
2. 巴赫 J-F, Chatenoud L. 胰岛素依赖型糖尿病发生率增加的解释。 *冷泉 Harb Perspect Med* 2012; **2** (2) : a007799。
3. diabetes.org.uk. 按 0-14 岁 1 型糖尿病发病率划分的国家名单。
4. 冈村 M、寺田 T、桂 T、犬井 K-I。锌通过肽转运蛋白对大鼠 $\beta$ -内酰胺类抗生素头孢布汀吸收的抑制作用。 *药物代谢药代动力学* 2008; **23** (6) : 464-8。
5. 丁莹, 贾英英, 李芳等. 交错施用硫酸锌对口服头孢氨苄药代动力学的影响。 *Br J 临床药理学* 2012; **73** (3) : 422-427。
6. Niebergall P, Hussar D, Cressman W, Sugita E, Doluisio J. 各种抗生素的金属结合倾向。 *药理学与药理学杂志* 1966; **18** (11) .
7. Tadros W, Awadallah R, Doss H, Khalifa K. 微量元素 (Zn、Mn、Cr、Co) 对异氧烷诱导的糖尿病的保护作用。 *印度 J Exp Biol* 1982; **20** (1) : 93-4。
8. Yang J, Cherian M. 金属硫蛋白对链脲佐菌素诱导的大鼠糖尿病的保护作用。 *生命科学* 1994; **55** (1) : 43-51。

9. 分子营养与糖尿病 2016.编辑：Didac Mauricio。第 14 章。糖尿病中的金属：代谢综合征和糖尿病中的锌稳态。第169-182页。Wang S, Liu G, Wintergerst K, Cai L.
10. R M Epanand、A R Stafford、M Tyers、E Nieboer。致糖尿病锌螯合剂的作用机制。模型系统研究。*Mol Pharmacol* 1985 年; **27** (3) : 366-74。
11. Maske H et al. Beobachtungen uber den zinkstoffwechsel beim alloxan diabetes (对 alloxan 糖尿病中锌代谢的观察)。*Arch Exp Pathol Pharmacol* 1952; **216** : 457-472。
12. Gangagobinda B. 甘露糖和果糖对 Alloxan 糖尿病的保护。*科学* 1953; **117** (3035) : 230-231。
13. Lazarow A. 用钴、锌和亚铁预防 alloxan 糖尿病。*1951 年 Anat 唱片*; **109** : 377。
14. Cvijan B, Jačić J, Bajčetić M. 铜离子对抗生素药物活性的影响。*分子* 2023; **28** (13) : 5133。
15. Poje M, Rocic B. 尿酸的 alloxan 样衍生物的致糖尿病作用。*Experientia* 1980年; **36** : 78-79。
16. Cardwell C、Carson D、Patterson C. 早年常规记录的感染与随后的儿童期发病 1 型糖尿病风险之间没有关联：使用英国全科医学研究数据库的匹配病例对照研究。*糖尿病医学* 2008; **25** (3) : 261-7。
17. Mikkelsen KH, Knop FK, Vilsbøll T, Frost M, Hallas J, Pottegård A. 儿童期抗生素的使用和 1 型糖尿病的风险：一项基于人群的病例对照研究。*糖尿病医学* 2017; **34** (2) : 272-277。
18. Hviid A, 斯万斯特伦。儿童期抗生素使用和 1 型糖尿病。*美国流行病学杂志* 2009; **169** (9) : **1079-1084**。
19. Kilkkinen A, Virtanen S, Klaukka T et al. 在基于人群的母子队列中使用抗菌药物和 1 型糖尿病的风险。*糖尿病学* 2006; **49** (1) : 66-70。
20. 布尔西 B, 马姆塔尼 R, 海恩斯 K, 杨宇晓. 既往抗生素暴露对糖尿病风险的影响。*欧洲内分泌学杂志* 2015; **172** : 639-648。
21. Clausen T, Bergholt T, Bouaziz O. 广谱抗生素治疗和随后的儿童 1 型糖尿病：一项全国性丹麦队列研究。*PLoS One*, 2016 年 8 月 25 日。 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161654>
22. Wernwroth ML、Fall K、Svenblad B. 儿童早期抗生素治疗中耳炎和其他呼吸道感染与 1 型糖尿病风险相关：一项基于全国注册的研究，包含兄弟姐妹分析。*糖尿病护理* 2020; **43** (5) : 991-999。



23. Mikkelsen K, Knop F, Frost M, Hallas J, Pottegard A. 抗生素的使用和 2 型糖尿病的风险：一项基于人群的病例对照研究。 *J 临床内分泌代谢* 2015; **100** (10) : 3633-40。
24. Davis P, Mengling L, Alemi F. 退伍军人先前接触抗生素和患 2 型糖尿病的风险。 *Prim Care 糖尿病* 2019; **13** (1) : 49-56。
25. Yuan J, Hu Y, Zheng J. 女性长期使用抗生素与患 2 型糖尿病的风险：一项前瞻性队列研究。 *国际流行病学杂志* 2020; **49** (5) : 1572-1581。
26. Park SJ, Park YJ, Chang J. 在韩国人中具有全国代表性的回顾性队列中抗生素使用与糖尿病发病率之间的关联。 *科学代表* 2021; **11** (1) : 21681。
27. Nuotio J, Niiranen T, Laitinen T. 抗生素的使用和 2 型糖尿病、超重和肥胖的风险：芬兰年轻人的心血管风险研究和国家 FINRISK 研究。 *BMC 内分泌失调* 2022; **22** (284) .
28. diabetes.co.uk. 药物诱发的糖尿病 2019 年 1 月 15 日。
29. Shen L, Shah B, Reyes E. 利尿剂、 $\beta$  受体阻滞剂和他汀类药物在增加葡萄糖耐量受损患者糖尿病风险中的作用：对 NAVIGATOR 研究数据的重新分析。 *英国医学杂志* 2013; **347** : F6745。
30. Carter A, Gomes T, Camacho X, Juurlink D, Shah B, Mamdani M. 接受他汀类药物治疗的患者发生糖尿病的风险：基于人群的研究。 *英国医学杂志* 2013; **346** : F2610。
31. Zaharan N, Williams D, Bennett K. 他汀类药物和初级保健人群中治疗糖尿病的风险。 *Br J 临床药理学* 2013; **75** (4) : 1118-1124。
32. Cederberg H, Stančáková, Yaluri N. 他汀类药物增加糖尿病风险与胰岛素敏感性和胰岛素分泌受损有关：METSIM 队列的 6 年随访研究。 *糖尿病学* 2015; **58** : 1109-1117。
33. Jones M, Tett S, Peeters G. 老年妇女暴露于他汀类药物后新发糖尿病：澳大利亚女性健康的纵向研究。 *药物与老龄化* 2017; **34** : 203-209。
34. Crandall J, Mather K, Raipathak S. 他汀类药物的使用和患糖尿病的风险：糖尿病预防计划的结果。 *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; **5** (1) : e000438。
35. Na E, Cho S, Kim D, Choi J, Han E. 长期使用他汀类药物对 2 型糖尿病风险的时变和剂量依赖性影响：一项回顾性队列研究。 *心血管糖尿病* 2020; **19** (1) : 67。

36. Li W-Z, Stirling K, Yang J-J, Zhang L. 肠道菌群与糖尿病：从相关性到因果关系和机制。 2020年世界糖尿病杂志;**11** (7) : 293-308。
37. Hrcir T. 肠道微生物群失调：触发因素、后果、诊断和治疗选择。 *微生物* 2022; **10** (3) : 578。
38. Guinane CM, Cotter PD. 肠道微生物群在健康和慢性胃肠道疾病中的作用：了解隐藏的代谢器官。 *Ther Adv 胃肠醇* 2013; **6** (4) : 295-308。
39. Franz T, Negele J, Bruno P. 抗生素对 T 细胞代谢和 T 细胞介导的免疫的多效性影响。 *前面。微生物* 2022 年 10 月 18 日; **13**.<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.975436>。