

双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗2型糖尿病对患者肠道菌群及血糖的影响

陈诚,雷涛,沙雯君,徐碧林,陈琳,朱近悦,申甜

上海中医药大学附属普陀医院内分泌科,上海 200062

【摘要】目的 探讨双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗对2型糖尿病(T2DM)患者的肠道菌群、血糖、胰岛素、胰岛素抵抗及胰高血糖素的影响。**方法** 选取2017年1月至2019年10月期间上海中医药大学附属普陀医院内分泌科收治的100例T2DM患者作为研究对象,采用随机数表法将患者分为对照组和观察组,每组50例。对照组患者给予控制血糖、调节血脂以及改善糖尿病并发症等常规治疗,观察组患者在对照组常规治疗的基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗,8周为一个疗程。比较两组患者治疗前及治疗8周后的血糖指标、胰岛素、胰岛素抵抗指数、胰高血糖素和各类肠道菌群数量。**结果** 治疗前,观察组患者的粪便样本中各肠道菌群数量与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗8周后,观察组和对照组患者的双歧杆菌[(9.82 ± 0.56) Log10 CFU/g vs (8.67 ± 0.71) Log10 CFU/g]、乳酸杆菌[(8.96 ± 0.62) Log10 CFU/g vs (8.24 ± 0.68) Log10 CFU/g]数量比较,观察组明显多于对照组,而拟杆菌[(8.17 ± 0.42) Log10 CFU/g vs (8.63 ± 0.62) Log10 CFU/g]、肠杆菌[(7.26 ± 0.39) Log10 CFU/g vs (7.74 ± 0.59) Log10 CFU/g]、肠球菌[(6.68 ± 0.52) Log10 CFU/g vs (7.05 ± 0.56) Log10 CFU/g]数量比较,观察组明显少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前,两组患者的空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹胰高血糖素(FCG)比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗8周后,观察组和对照组患者的FBG [(6.67 ± 0.93) mmol/L vs (7.25 ± 1.16) mmol/L]、HbA1c [(7.24 ± 0.52)% vs (7.71 ± 0.65)%]、FINS [(5.58 ± 2.40) mU/L vs (5.36 ± 3.39) mU/L]、HOMA-IR [(0.22 ± 0.06) vs (0.36 ± 0.12)]、FCG [(87.21 ± 14.05) pg/mL vs (98.72 ± 10.28) pg/mL]比较,观察组明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 双歧杆菌三联活菌胶囊应用于2型糖尿病患者的辅助治疗中,可有效调节肠道菌群,增加肠道有益菌的数量,抑制肠道有害菌生长,促进菌群平衡,同时可有效改善胰岛素抵抗,减少胰高血糖素分泌,起到维持血糖水平稳定的作用。

【关键词】 2型糖尿病;双歧杆菌三联活菌胶囊;肠道菌群;血糖;胰岛素抵抗;疗效

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)18—2330—04

Effect of bifidobacterium triple viable capsules as adjuvant therapy on intestinal flora and blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. CHEN Cheng, LEI Tao, SHA Wen-jun, XU Bi-lin, CHEN Lin, ZHU Jin-yue, SHEN Tian. Department of Endocrinology and Metabolism, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the effect of bifidobacterium triple viable capsules as adjuvant therapy on intestinal flora, blood glucose level, insulin level, insulin resistance, and glucagon in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** From January 2017 to October 2019, 100 T2DM patients from Department of Endocrinology and Metabolism, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine were enrolled into the study. According to the random number table, the 100 patients were divided into an observation group and a control group, with 50 patients in each group. The patients in the control group were given routine treatment such as controlling blood sugar, regulating lipids and improving diabetic complications, while the patients in the observation group were additionally given bifidobacterium triple viable capsules, with 8 weeks as a course of treatment. The changes of blood glucose, insulin level, insulin resistance index, glucagon level, and number of gut microbiota in the control group and observation group are compared before and after 8 weeks of treatment. **Results** Before treatment, the number of intestinal flora in the stool samples of T2DM patients in the observation group was not significantly different as compared with that in the control group ($P>0.05$). After 8 weeks of treatment, the observation group was significantly more than the control group in the number of Bifidobacterium and Lactobacillus ($P<0.05$): Bifidobacterium, (9.82 ± 0.56) Log10 CFU/g vs (8.67 ± 0.71) Log10 CFU/g; Lactobacillus, (8.96 ± 0.62) Log10 CFU/g vs (8.24 ± 0.68) Log10 CFU/g, while the observation group was significantly less than the control group in the number of Bacteroides, Enterobacteriaceae, Enterococcus ($P<0.05$): Bacteroides, (8.17 ± 0.42) Log10 CFU/g vs (8.63 ± 0.62) Log10 CFU/g; Enterobacteriaceae, (7.26 ± 0.39) Log10 CFU/g vs (7.74 ± 0.59) Log10 CFU/g; Enterococcus, (6.68 ± 0.52) Log10 CFU/g vs (7.05 ± 0.56) Log10 CFU/g. There were no significant differences in fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin level (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), and fasting glucagon (FCG) in the two groups of T2DM patients before treatment ($P>0.05$);

基金项目:上海市医学重点专科建设项目(编号:ZK2019B16)

通讯作者:雷涛,E-mail:leitao5899@126.com

after 8 weeks of treatment, the observation group was significantly lower than the control group in the following index(es) ($P<0.05$): FBG, (6.67 ± 0.93) mmol/L vs (7.25 ± 1.16) mmol/L; HbA1c, $(7.24\pm0.52)\%$ vs $(7.71\pm0.65)\%$; FINS, (5.58 ± 2.40) mU/L vs (5.36 ± 3.39) mU/L; HOMA-IR (0.22 ± 0.06) vs (0.36 ± 0.12) ; FGC, (87.21 ± 14.05) pg/mL vs (98.72 ± 10.28) pg/mL. **Conclusion** Bifidobacterium triple viable capsules used in the adjuvant treatment of patients with type 2 diabetes can effectively regulate the intestinal flora, increase the number of beneficial bacteria in the intestine, inhibit the growth of harmful bacteria in the intestine, promote the balance of the flora, which can effectively improve insulin resistance and reduce glucagon secretion, and plays a role in maintaining the stability of blood glucose levels.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Bifidobacterium triple viable capsules; Intestinal flora; Blood glucose; Insulin resistance; Efficacy

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)在我国的发病率日趋增高。2型糖尿病所导致的肾、视网膜、神经及大血管病变(心脏、脑、下肢)会使患者致残,威胁患者生命。该疾病日益成为威胁人类健康的重大疾病。有关细菌与2型糖尿病的发病机制和治疗间的关系有着悠久的研究历史,目前临幊上广泛运用的 α 糖昔酶抑制剂就是从细菌(放线菌属、链霉菌属)中提取的。近年来随着肠道菌群的研究热潮,有关肠道菌群与肥胖、脂代谢紊乱及糖尿病等慢性代谢性疾病的研宍越来越广泛,为代谢性疾病的发生机制和治疗途径开辟了新视野^[1-2]。高糖高脂饮食带来的肠道菌群失调可能与胰岛 β 细胞凋亡破坏^[3]、胰岛素抵抗^[4]等密切相关。本研究通过检测不同肠道菌群的数量变化,深入了解不同菌群(包括双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、肠杆菌、肠球菌等)在2型糖尿病的发生发展中所扮演的角色。

双歧杆菌作为人体肠道内重要的益生菌,既往的研究显示肠道内双歧杆菌数量及活性的变化与人体物质代谢和生理病理有着密切的关系^[5]。肠道微生态平衡紊乱,尤其是肠道内双歧杆菌数量异常在糖尿病的发生与发展中的作用越来越受到重视。双歧杆菌三联活菌胶囊是常用的微生态制剂,在调节肠道微生态平衡、抑制肠道病原微生物繁殖中具有一定的效果,但其对2型糖尿病患者辅助治疗的作用鲜有相关报道。

本研究旨在探讨双歧杆菌三联活菌胶囊对肠道菌群、血糖、胰高血糖素、胰岛素抵抗的调节作用,为微生态制剂在临床2型糖尿病治疗中的应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2019年10月期间就诊于上海中医药大学附属普陀医院内分泌科且符合以下纳入和排除标准的2型糖尿病患者100例,采用随机数表法将患者分为对照组和观察组,每组50例。观察组中男性30例,女性20例;年龄39~70岁,平均(60.64 ± 11.25)岁。对照组中男性26例,女性24例;年龄41~71岁,平均(61.56 ± 12.08)岁。两组患者的性别和年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:①符合1999年世界卫生组织(WHO)制定的T2DM诊断标准;②治疗依从性好的患者。排除标准:①1型糖尿病、其他特殊类型糖尿病或妊娠糖尿病;②2型糖尿病伴有高糖高渗状态等急性并发症;③伴有严重全身性疾病,如肿瘤、心脑血管疾病不稳定期、

肝肾等脏器严重损害;④近1个月服用大量抗生素、胃肠动力药、益生元、益生菌或微生态活菌制剂等;⑤近1个月有腹泻或严重胃肠道疾病或长期便秘;⑥对治疗药物过敏。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均给予药物治疗和运动治疗等基础治疗。对照组给予口服降糖药物或胰岛素控制血糖、他汀类药物调节血脂以及改善糖尿病并发症等常规治疗,待符合出院标准后出院继续规律服药治疗。观察组患者在对照组治疗的基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊(规格:210 mg×24粒,每克药品中含有双歧杆菌、粪肠球菌及嗜酸乳杆菌数 $\geq1.0\times10^7$ CFU)辅助治疗,给予患者420 mg/次,3次/d,温水送服,于患者出院后继续服用8周。嘱咐患者治疗8周后来院随访以完成治疗。

1.3 观察指标与检测方法 (1)两组患者治疗前后的空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹胰高血糖素(FGC)水平:在入院第2天以及治疗8周随访时分别清晨空腹抽取患者肘中静脉血5 mL,即刻置于高速离心机,3 000 r/min离心10 min,取上清液收集于清洁EP管内,放置-80°C冰箱保存。血液标本同批测定以下指标。采用葡萄糖氧化酶法测定FBG,放免检测FINS,酶联免疫吸附法测定FGC,HOMA-IR的计算公式:HOMA-IR=(FINS×FBG)/22.5。(2)两组患者治疗前后的肠道菌群数:在入院第2天以及治疗8周随访时收集患者新鲜的清晨粪便不少于1 g置于密封的无菌粪便盒中,常温下1 h内快速送检。相关检测操作方法:取7个灭菌试管,加入9 mL的生理盐水稀释液待用;用天平准确称取1 g粪便,加入9 mL试管中,充分混匀,此为10倍稀释;用另一吸管从10⁻¹试管吸取1 mL液体,加入10⁻²试管,即为100倍稀释,其余10⁻³、10⁻⁴、10⁻⁵、10⁻⁶依次类推;取一定稀释度样品,从高稀释度样品起,依次用移液器吸取0.1 mL滴入选择培养皿表面,用涂布器涂匀,每个稀释度平行滴种两次;待样本稀释液完全吸收,倒置平板进行培养。其中双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌采用厌氧培养法,将以上三种选择性培养基放入厌氧气袋封闭,再放入37°C培养箱内培养48 h,观察结果;肠杆菌、肠球菌采用需氧培养法,培养基直接放在37°C培养箱内培养24 h,观察结果。根据菌落培养结

果,选择适合菌落计算的稀释度培养基,算出该稀释板上的菌落平均数,并按下列公式计算细菌数:细菌数(cfu/g)=平均菌落数 \times 稀释倍数 $\times 10$;结果以每克粪便质量中菌落形成单位的对数值表示($\log_{10} \text{cfu/g}$)。

1.4 实验器材 双歧杆菌选择性琼脂、类杆菌选择性琼脂、乳酸杆菌选择性琼脂、肠球菌选择性琼脂、细菌培养皿、伊红美兰琼脂、厌氧培养袋、厌氧产气包、指示剂购自青岛海博生物科技有限公司;双歧杆菌三联活菌胶囊购自上海信谊药厂有限公司;超净工作台购自苏州安泰技术有限公司;高压灭菌锅购自日本 TOMEY 公司;电子分析天平购自上海精密仪器仪表有限公司;高速离心机购自美国 Sigma 公司;热恒温培养箱购自上海森系实验仪器有限公司;超低温冰箱购自 Thermo Fisher 公司;普通显微镜购自 OLYMPUS 公司。

1.5 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计学软件分析数据,计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)

表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的肠道菌群比较 治疗前,两组患者粪便样本中的双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、肠杆菌、肠球菌变化比较差异均无统计学意义($P>0.05$);双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗 8 周后,观察组患者粪便样本中双歧杆菌、乳酸杆菌的数量较对照组升高,而拟杆菌、肠杆菌、肠球菌的数量较对照组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后的 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、FGC 比较 治疗前,两组患者的 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、FGC 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 8 周后,两组患者的 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、FGC 较治疗前均降低,且观察组患者较对照组降低更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者治疗前后的肠道菌群比较($\bar{x}\pm s$, Log₁₀ CFU/g)

组别	例数	时间	双歧杆菌	乳酸杆菌	拟杆菌	肠杆菌	肠球菌
观察组	50	治疗前	8.15 \pm 0.63	8.03 \pm 0.48	9.04 \pm 0.61	7.85 \pm 0.65	7.14 \pm 0.49
		治疗后	9.82 \pm 0.56 ^a	8.96 \pm 0.62 ^a	8.17 \pm 0.42 ^a	7.26 \pm 0.39 ^a	6.68 \pm 0.52 ^a
		<i>t</i> 值	14.01	8.39	8.31	5.50	4.55
		<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	50	治疗前	8.09 \pm 0.67	7.96 \pm 0.50	8.94 \pm 0.57	7.81 \pm 0.72	7.21 \pm 0.63
		治疗后	8.67 \pm 0.71	8.24 \pm 0.68	8.63 \pm 0.62	7.74 \pm 0.59	7.05 \pm 0.56
		<i>t</i> 值	4.20	2.35	2.60	0.59	1.34
		<i>P</i> 值	<0.05	0.02	0.01	0.60	0.18

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后的 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、FGC 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (mU/L)	IgHOMA-IR	FGC (pg/mL)
观察组	50	治疗前	9.02 \pm 1.26	9.16 \pm 0.76	8.14 \pm 2.89	0.41 \pm 0.09	129.56 \pm 12.37
		治疗后	6.27 \pm 0.93 ^a	7.24 \pm 0.52 ^a	3.58 \pm 1.30 ^a	0.22 \pm 0.06a	87.21 \pm 14.05 ^a
		<i>t</i> 值	8.78	10.42	7.19	8.78	11.31
		<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
对照组	50	治疗前	9.14 \pm 1.38	9.20 \pm 0.82	8.42 \pm 3.76	0.48 \pm 0.06	127.33 \pm 15.64
		治疗后	7.25 \pm 1.16	7.71 \pm 0.65	5.36 \pm 3.39	0.36 \pm 0.12	98.72 \pm 10.28
		<i>t</i> 值	5.24	7.12	3.02	4.47	7.64
		<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

随着人类饮食结构的调整,T2DM 发病率逐年增高,已成为全球关注的公共健康问题,但其发病机制尚未被完全阐明。研究认为,肠道菌群参与调节人体营养吸收与代谢,影响机体免疫系统及内分泌等多项生理功能,与 T2DM 等代谢性疾病的发病和病情进展关系密切^[6]。肠道菌群紊乱可能会引起胰岛素抵抗及 T2DM 等代谢性疾病,其对 T2DM 发病的影响可能超过遗传因素的作用^[7]。T2DM 患者肠道微生态失衡,双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌数量显著下降,厚壁菌门和梭菌纲数量明显低于正常人,拟杆菌门/厚壁菌门的比例与血糖浓度正相关,β 变形杆菌在糖尿病患者中数量明显升高^[8]。

乳酸杆菌作为肠道益生菌,可通过代谢产物降低肠道 pH,抑制致病菌生长,减少肠源性毒素的产生^[9]。本实验结果与 LÉ 等^[10]对广州地区 50 例 2 型糖尿病患者和 30 例正常人粪便肠道菌群的研究相比,双歧杆菌的变化趋势一致,但乳酸杆菌的变化却相反,考虑可能是由于研究对象所处的地域环境差异造成的。此外有多种因素会影响肠道菌群的构成,包括年龄、饮食结构和是否服用抗生素、益生菌以及益生元等^[11]。

T2DM 的发生被认为与机体长期的、持续的慢性炎症状态有密切关联。双歧杆菌三联活菌胶囊作为一种常用的口服生物活菌制剂,主要用于肠道菌群失调引起的腹胀和腹泻^[12]。其机制主要是胶囊进入人体后,拮抗大肠杆菌等致病菌在肠道内定植生长,形成

有益的肠道微生态环境,重建肠道内微生物屏障,降低血清中的脂多糖水平,使机体慢性炎症状态得到缓解,从而有利于延缓T2DM的发生发展。既往的研究表明双歧杆菌三联活菌胶囊能使三种益生菌通过肠溶胶囊顺利进入结肠,在肠道环境中生长,产生作用持久的联合益生菌菌群,从而调节糖脂能量代谢,达到提高胰岛素敏感性和葡萄糖耐量性的目的^[13]。研究结果显示,T2DM患者在服用双歧杆菌三联活菌胶囊后,双歧杆菌、乳酸杆菌数量较对照组升高,而拟杆菌、肠杆菌与肠球菌数量相对下降,提示双歧杆菌三联活菌胶囊对肠道菌群具有一定的调节作用。双歧杆菌三联活菌胶囊可以有效调节肠道菌群,提高益生菌数量,恢复完整的肠道屏障功能,进一步改善肠道上皮通透性,有效抑制条件致病菌群的移位,使产脂多糖的革兰氏阴性杆菌维持在较低水平,从而减少代谢性内毒素血症和低度炎症反应^[14]。此外,本实验研究发现双歧杆菌三联活菌胶囊可以抑制胰高血糖素的释放,其机制可能是双歧杆菌提高T2DM患者肠道GLP-1的表达,GLP-1水平升高进而抑制胰岛α细胞释放胰高血糖素,从而改善糖代谢。

改善胰岛素抵抗对T2DM及并发症的治疗均有重要意义。本实验研究表明双歧杆菌三联活菌胶囊治疗后的T2DM患者血糖与胰岛素抵抗指数降低,说明双歧杆菌三联活菌胶囊可以在一定程度上改善胰岛功能。有相关研究认为,双歧杆菌三联活菌胶囊能增加胰岛细胞Bel-2表达,下调胰岛细胞Bax表达,保护胰岛β细胞,避免凋亡发生,降低胰岛内炎症反应,减轻胰岛的损伤程度^[15]。与胰岛素促泌剂等药物不同,双歧杆菌三联活菌胶囊能有效缓解机体高胰岛素血症,对胰岛β细胞起到保护作用。

本研究结果显示,双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗8周后,观察组T2DM患者较对照组的FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、FGC均有所降低,说明双歧杆菌三联活菌胶囊通过改善患者肠道内菌群紊乱情况,可起到改善胰岛素抵抗、降低T2DM患者血清中胰高血糖素水平、纠正机体糖代谢紊乱的作用。HOLST等^[16]研究认为,双歧杆菌可刺激肠道L细胞分泌胰高血糖素样肽-1(GLP-1),抑制胰岛α细胞释放胰高血糖素,同时GLP-1可促进胰岛β细胞的增殖和再生,抑制胰岛β细胞的凋亡,与本试验研究结果相符。

本研究中50例T2DM患者口服双歧杆菌三联活菌胶囊共8周,经相关实验室检测发现该药辅助治疗T2DM可以显著增加肠道菌群中双歧杆菌、乳酸杆菌的数量,减少肠道内拟杆菌、肠杆菌、肠球菌的数量,并有效改善糖尿病患者胰岛β细胞功能。机体对胰岛素的敏感性进一步提高,胰岛素抵抗得以改善,同时双歧杆菌三联活菌胶囊能减少胰高血糖素的释放,从而有利于维持患者的血糖稳定。在口服双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗期间,患者未见明显不良反应及过敏情况,无恶心、腹胀及腹泻的发生,无皮疹、药物

热及肝肾功异常,临床应用过程中也没有发生低血糖事件。本研究为双歧杆菌三联活菌胶囊临床辅助治疗T2DM提供一定的依据,但本研究只检测了几种代表性菌群的变化,且实验对象人数较少,研究结果尚有局限性。下一步研究将应用高通量测序技术获得有关肠道菌群更准确、更可靠的研究数据和实验结论,以求更为全面地了解肠道菌群的改变在T2DM发展进程中的影响以及双歧杆菌三联活菌胶囊参与辅助治疗给T2DM患者带来的获益,为双歧杆菌三联活菌胶囊在临幊上辅助治疗T2DM提供参考依据。

参考文献

- [1] 陈艺丹.新疆肥胖患者肠道菌群的特征分析[D].乌鲁木齐:新疆医科大学, 2020.
- [2] NASEER MI, BIBI F, ALQAHTANI MH, et al. Role of gut microbiota in obesity, type 2 diabetes and Alzheimer's disease [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2014, 13(2): 305-311.
- [3] DONATH MY, BONI-SCHNETZLER M, ELLINGSGAARD H, et al. Islet inflammation impairs the pancreatic-cell in type 2 diabetes [J]. Physiology, 2009, 24(6): 325-331.
- [4] PEDERSEN HK, GUDMUNDSDOTTIR V, NIELSEN HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. Nature, 2016, 535(7612): 376-381.
- [5] TURRONI F, MILANI C, DURANTI S, et al. Glycan utilization and cross-feeding activities by bifidobacteria [J]. Trends Microbiol, 2018, 26(4): 339.
- [6] TREMAROLI V, BÄCKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. Nature, 2012, 489(7415): 242-249.
- [7] AMAR J, CHABO C, WAGET A, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment [J]. EMBO Mol Med, 2011, 3(9): 559-572.
- [8] LARSEN N, VOGENSEN FK, VAN DEN BERG FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults [J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9085.
- [9] 董建华,程先硕,杨之斌,等.双歧杆菌三联活菌胶囊联合奥沙利铂对结直肠癌术后的疗效及对肠道菌群与免疫功能的影响[J].西部医学,2019,31(3): 81-85.
- [10] LÊ KA, LI Y, XU XJ, et al. Alterations in fecal Lactobacillus and Bifidobacterium species in type 2 diabetic patients in Southern China population [J]. Front Physiol, 2013, 3(2): 496.
- [11] 王丽娇,谢颖,胡环宇,等.应用益生菌制剂对严重烧伤患者炎症反应的影响[J].河北医科大学学报,2019,40(12): 1426-1429.
- [12] 孙昌泉,赵勇,周义彬,等.双歧杆菌三联活菌胶囊联合瑞舒伐他汀治疗老年血脂异常的疗效分析[J].心脑血管病防治,2019,19(6): 564-567.
- [13] CANI PD, NEYRINCK AM, FAVA F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia [J]. Diabetologia, 2007, 50(11): 2374-2383.
- [14] 卓奇峰,陈明良,忻畅,等.凝结芽孢杆菌活菌片联合蒙脱石散治疗腹腔镜胆囊切除术后腹泻的临床观察[J].中华全科医学,2019,17(3): 379-383.
- [15] SHEN J, OBIN MS, ZHAO L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance [J]. Mol Aspects Med, 2013, 34(1): 39-58.
- [16] HOLST JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. Physiol Rev, 2007, 87(4): 1409-1439.

(收稿日期:2020-03-25)