

益生菌在 2 型糖尿病患者中的应用效果及对肠道菌群变化的影响分析

李堃宜, 李 舸*

[暨南大学附属顺德医院(顺德第二人民医院, 顺德冯尧敬纪念医院)内分泌代谢科, 广东 佛山 528308]

【摘要】目的 分析益生菌在 2 型糖尿病(T2DM)患者中的应用效果, 以及对患者生化指标、炎症因子及肠道菌群数目的影响。**方法** 以随机数字表法将 2022 年 9 月至 2023 年 3 月就诊于暨南大学附属顺德医院(顺德第二人民医院, 顺德冯尧敬纪念医院)的 120 例 2 型糖尿病患者分为对照组(60 例, 采用达格列净治疗)与试验组(60 例, 在对照组的基础上增加益生菌治疗)。两组均治疗 12 周。对比两组患者治疗前后的生化指标、炎症因子及肠道菌群数目变化。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白, 血清超敏-C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 水平均降低, 且试验组较对照组更低; 治疗后试验组患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量均增多, 且多于对照组; 肠道肠杆菌和肠球菌数量均减少, 且少于对照组(均 $P<0.05$); 对照组患者治疗前后肠道双歧杆菌、肠杆菌、乳酸杆菌、肠球菌数目比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 采用益生菌辅助治疗 T2DM 患者, 能有效降低患者血糖水平, 调整肠道菌群, 减轻炎症反应, 疗效较显著。

【关键词】 2 型糖尿病; 达格列净; 益生菌; 生化指标; 炎症因子; 肠道菌群

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.22.0142.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.22.046

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是以胰岛素抵抗、胰岛素释放障碍为主要临床表现的一类代谢紊乱疾病, 可发生于任何年龄, 但多见于成人, 起病较为隐匿, 症状相对较轻, 易被患者忽视。达格列净是治疗 2 型糖尿病的常见药物之一, 该药通过抑制肾小管对尿糖的重吸收, 增加尿糖的排泄, 从而降低血糖。但有研究表明, 2 型糖尿病患者存在肠道菌群失调, 导致机体免疫力下降、慢性炎症反应等, 进一步加重代谢紊乱及胰岛素抵抗^[1], 而达格列净调控肠道微生态的能力有限。近年来, 益生菌作为一种生物学活性的微生物, 受到了广泛的研究关注。益生菌可有效改善机体肠道菌群, 并能够提高机体免疫力^[2], 但关于两者联合治疗 T2DM 的相关报道较少, 基于此, 本研究选取 T2DM 患者 120 例作为研究对象, 旨在探讨益生菌联合达格列净在 T2DM 患者中的应用效果, 以及对其生化指标、炎症因子及肠道菌群数目的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 9 月至 2023 年 3 月就诊于暨南大学附属顺德医院(顺德第二人民医院, 顺德冯尧敬纪念医院)的 120 例 2 型糖尿病患者, 采用随机数字表

法分为两组。对照组(60 例)患者年龄 30~69 岁, 平均(42.35 \pm 2.45)岁; 男、女性患者分别为 30、30 例; 病程 2~20 年, 平均(10.20 \pm 2.00)年。试验组(60 例)患者年龄 30~70 岁, 平均(42.01 \pm 2.02)岁; 男、女性患者分别为 31、29 例; 病程 3~19 年, 平均(10.10 \pm 1.02)年。两组间上述资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: ①符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[3]中诊断标准; ② 30~70 周岁; ③发病时间 1 年以上; ④ BMI \geq 24.0 kg/m²; ⑤已接受过二甲双胍加预混合胰岛素治疗至少有 6 个月。排除标准: ① I 型糖尿病; ② 有肠易激综合征, 炎症性肠病, 消化性溃疡等胃肠病; ③有胃肠道出血性病史, 或有胃切除、胃吻合术、小肠切除等胃肠外科病史。暨南大学附属顺德医院(顺德第二人民医院, 顺德冯尧敬纪念医院)医学伦理委员会已详细审核本次研究是否符合规范, 本研究获得批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均接受饮食、运动、健康教育等常规干预措施。对照组患者采用达格列净片(AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 注册证号 HJ20170119, 规格: 10 mg/片)口服治疗, 起始剂量是 5 mg/次, 1 次/d, 早晨服用, 耐受后可增加至 10 mg/次, 1 次/d。基于上述

基金项目: 佛山市自筹经费类科技创新项目(编号: 2220001004221)

作者简介: 李堃宜, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 内分泌代谢学。

通信作者: 李舸, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 内分泌代谢学。E-mail: ligeyisheng2009@126.com

基础上，试验组患者联合双歧杆菌三联活菌胶囊（上海上药信谊药厂有限公司，国药准字 S10950032，规格：0.21 g/粒）治疗，0.42 g/次，2 次/d，饭后 30 min 温水服用，重症加倍。两组患者均接受为期 12 周的治疗。

1.3 观察指标 ①生化指标。于治疗前后采集患者空腹及餐后 2 h 外周静脉血各 4 mL，离心（转速 3 000 r/min，时间 10 min），取血清，采用血糖仪[日立诊断产品（上海）有限公司，型号：日立 3500]检测空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白水平。②炎症因子。空腹静脉血采血方式及制备血清方式均同①，采用酶联免疫吸附法检测血清超敏 -C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 -α、白细胞介素 -6。③肠道菌群数目。收集患者治疗前后的粪便标本，首先在试管中加入大约 50 滴（50 μL）的无菌生理盐水。然后，加入患者粪便样本，并将试管中的液体充分混合。从混合液中取出 1 滴，并将其涂抹在载玻片上，形成直径约 2 cm 的标本。标本晾干后，进行革兰染色，在油镜（上海缔伦光学仪器有限公司，型号：TL2650B）下观察并计数，记录双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌、肠球菌的数量。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析，计量资料（生化指标、炎症因子、肠道菌群数目）首先采用 S-W 法检验证实均符合正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，

采用 *t* 检验，治疗前后比较采用配对 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者生化指标比较 与治疗前比，治疗后两组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白均降低，且试验组较对照组更低，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05），见表 1。

2.2 两组患者炎症因子比较 与治疗前比，治疗后两组患者超敏 -C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 -α、白细胞介素 -6 均降低，且试验组更低，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05），见表 2。

2.3 两组患者肠道菌群数目比较 与治疗前比，治疗后试验组肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量均增多，且多于对照组；肠道肠杆菌和肠球菌数量均减少，且少于对照组，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05）；对照组患者治疗前后肠道双歧杆菌、肠杆菌、乳酸杆菌、肠球菌数目组内比较，差异均无统计学意义（均 *P*>0.05），见表 3。

3 讨论

T2DM 是一种慢性代谢性疾病，其发病机制主要涉及胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍。在 T2DM 中，胰岛素

表 1 两组患者生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)		餐后 2 h 血糖 (mmol/L)		糖化血红蛋白 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	9.03±0.79	8.21±0.62*	13.09±1.35	10.12±1.87*	8.56±1.24	7.86±0.92*
试验组	60	9.06±0.76	7.04±0.50*	13.13±1.12	9.16±1.58*	8.78±1.16	6.94±0.85*
<i>t</i> 值		0.212	11.378	0.177	3.037	1.004	5.689
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。

表 2 两组患者炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	超敏 -C 反应蛋白 (mg/L)		肿瘤坏死因子 -α (ng/L)		白细胞介素 -6 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	17.65±2.26	5.23±0.31*	64.61±3.52	45.85±2.14*	29.85±7.54	19.12±6.32*
试验组	60	17.23±1.10	3.02±0.12*	64.05±3.33	31.00±1.04*	29.13±7.77	15.02±4.01*
<i>t</i> 值		1.294	51.498	0.895	48.344	0.515	4.243
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。

表 3 两组患者肠道菌群数目比较 (lgCFU/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	双歧杆菌		肠杆菌		乳酸杆菌		肠球菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	4.85±0.71	4.98±1.05	7.34±0.84	7.20±0.56	4.32±0.56	4.42±0.47	8.62±1.16	8.52±0.59
试验组	60	4.82±0.71	7.15±2.03*	7.32±0.74	4.01±0.41*	4.22±0.41	7.15±0.36*	8.54±1.02	5.32±0.41*
<i>t</i> 值		0.231	7.355	0.138	35.602	1.116	35.719	0.401	34.500
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，**P*<0.05。

抵抗表现为目标组织对胰岛素的反应降低,导致肌肉、脂肪及肝脏细胞不能有效摄取血糖,使血糖水平升高。同时,随着疾病的发展,胰岛 β 细胞逐渐失去对胰岛素产生和释放的调控能力,导致胰岛素分泌减少,无法满足机体对胰岛素的需求,最终导致持续性高血糖水平。此外,遗传和环境因素也在 T2DM 的发病机制中发挥重要作用,遗传因素增加患病风险,而生活方式、饮食、体质量及缺乏运动等环境因素与 T2DM 的发展密切相关^[4-5]。

达格列净作为 T2DM 一种常用治疗药物,通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,增加尿液中葡萄糖的排泄,以及轻微的利尿效应,降低血糖水平^[6]。然而,使用达格列净也存在一些不足之处,如泌尿道、生殖器感染风险增加^[7]。临床研究表明,2 型糖尿病患者肠道微生物组成变化可能对降糖药物的疗效及代谢产生影响,肠道微生物组成不同患者对降糖药物血糖反应不一致^[8]。益生菌是一类对人体有益的微生物,主要包括乳酸菌和双歧杆菌等,其通过调节肠道菌群的平衡,对宿主的免疫系统、炎症反应及代谢过程产生积极的影响^[9]。益生菌能够调节肠道微生物组成,促进有益菌群的生长,抑制有害菌群的繁殖,从而维护肠道菌群的平衡。在 T2DM 患者中,肠道菌群失调与疾病发生和发展密切相关,通过补充益生菌,可以促使肠道中的有益菌群增多,对肠道微生态产生积极影响^[10]。同时,益生菌的调整肠道菌群作用可能进一步改善血糖代谢,促使更多的葡萄糖被有益菌群代谢,减少其在肠道中的吸收^[11]。此外,有研究发现,益生菌可能通过影响胰岛素敏感性、促进葡萄糖摄取和利用,对 T2DM 的血糖控制产生积极影响^[12]。本研究中,与治疗前比,治疗后试验组患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量均增多,且多于对照组;肠道肠杆菌和肠球菌数量均减少,且少于对照组;对照组治疗前后肠道菌群数目比较,差异均无统计学意义,提示采用益生菌辅助治疗 T2DM 患者,能有效降低患者血糖水平,调整肠道菌群。

炎症因子进入到脂肪组织,导致脂质代谢异常,进而增加外周游离脂肪酸,进一步加重胰岛素抵抗,胰岛素抵抗和炎症反应相互影响,T2DM 患者病情进展过程中,炎症反应加重,造成胰岛素抵抗的产生,而胰岛素抵抗又会使炎症反应加重,导致一系列机体内环境的改变,形成恶性循环。血清超敏-C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6 水平作为典型的炎症因子,其水平与 T2DM 患者病情严重程度呈正相关^[13]。益生菌通过调节机体肠道菌群平衡,维护肠道黏膜屏障功能,减轻全身性炎症反应;同时,其通过调节免疫系统和产生活性代谢产物,如短链脂肪酸,对发挥抑制炎症反应的作用^[14-15]。通过分析两组炎症因子水平变化,治疗后试验组患者血清炎症因子水平更

低,说明益生菌辅助治疗 T2DM 患者,能有效减轻机体炎症反应。

综上,采用益生菌辅助治疗 T2DM 患者,能有效降低患者血糖水平,调整肠道菌群,减轻炎症反应,疗效较显著,值得临床推广。

参考文献

- [1] 费菲,陈燕燕,杨梦婷,等. 益生菌改善糖尿病患者肠道屏障的作用机制研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2023, 33(4): 359-363, 368.
- [2] 乐忠宏,崔婷婷,王肫肫,等. 益生菌对 2 型糖尿病患者肠道菌群及胰岛素敏感性的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(7): 491-495.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [4] 胡学芳,彭川,刘纯静,等. 含乳杆菌的益生菌制剂干预 2 型糖尿病疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(1): 24-31.
- [5] 周兴婷,于雷雷,翟齐啸,等. 益生菌复配富铬酵母缓解 2 型糖尿病的作用机制涉及调节肠道菌群失调[J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(23): 29-36.
- [6] 香芳,常连庆,吕春雷,等. 达格列净治疗 2 型糖尿病的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(4): 783-787.
- [7] 李雪琳,顾燕云,张翼飞. 益生菌改善 2 型糖尿病的相关机制[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(9): 1308-1314.
- [8] 蒋岚,陈果,高陈林,等. 益生菌对 T2DM 患者肠道菌群和脂联素的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(11): 84-87.
- [9] 刘佳,夏永军,熊智强,等. 益生菌对 2 型糖尿病缓解作用的研究进展[J]. 食品工业科技, 2022, 43(1): 466-471.
- [10] 滕云杰,王迎洪,陈静,等. 口服益生菌用于 2 型糖尿病成年患者效果的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(1): 60-71.
- [11] 邢会霞,刘彦民,贺凤英,等. 益生菌对 2 型糖尿病的改善作用及其作用机制[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(10): 1239-1240.
- [12] 朱伟芳. 肠道益生菌对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者的临床疗效观察[J]. 上海医药, 2016, 37(19): 17-19, 79.
- [13] 刘又嘉,贺璐,邓艳玲,等. 益生菌预防 2 型糖尿病研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(10): 1221-1225.
- [14] 梁庄万,张群,蒋秋燕. 新型复方益生菌对 2 型糖尿病患者代谢标志物的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(8): 943-949.
- [15] 冯罡,仲威振,赵洁,等. 益生菌对 2 型糖尿病患者恒定自然杀伤 T 细胞、血糖指标、炎症因子及肠道菌群的影响[J]. 中国药业, 2022, 31(2): 50-54.