

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.011.016
文章编号: 1005-8982 (2018) 011-0084-04

益生菌对 T2DM 患者肠道菌群和脂联素的影响

蒋岚, 陈果, 高陈林, 徐勇

(西南医科大学附属医院 内分泌科, 四川 泸州 646000)

摘要: 目的 探讨益生菌辅助口服降糖药物治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 疗效及对患者肠道菌群和脂联素水平的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月-2015 年 12 月于西南医科大学附属医院就诊的 120 例 T2DM 患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组。常规治疗基础上, 对照组患者给予口服降糖药物 (二甲双胍+阿卡波糖) 治疗, 观察组患者在对照组基础上给予益生菌 (双歧杆菌乳杆菌三联活菌片) 治疗。比较两组患者血糖指标、肠道菌群、血浆脂联素水平及不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 与对照组相比, 观察组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白 A1c 水平降低, 粪便中革兰阳性杆菌、革兰阴性杆菌数量增多 ($P < 0.05$), 而两组革兰阳性球菌、革兰阴性球菌数量比较无差异 ($P > 0.05$)。脂联素水平检测显示, 观察组患者治疗后血浆脂联素水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗过程中, 均未出现低血糖反应。观察组和对照组不良反应发生率分别为 11.7% 和 8.3%, 两组比较无差异 ($P > 0.05$)。**结论** 益生菌辅助口服降糖药物在 T2DM 中应用效果良好, 能够改善血糖, 调节肠道菌群, 升高血浆脂联素水平, 且不良反应轻微, 临床上值得应用。

关键词: 益生菌; 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片; 二甲双胍; 阿卡波糖; 2 型糖尿病; 肠道菌群; 脂联素

中图分类号: R452

文献标识码: A

Curative efficacy of probiotics on intestinal microflora and adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus

Lan Jiang, Guo Chen, Chen-lin Gao, Yong Xu

(Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of adjuvant therapy of probiotics in treating type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients given oral hypoglycemic agents and its effect on intestinal microflora and adiponectin. **Methods** A total of 120 patients who received therapy in our hospital from January 2015 to December 2015 were collected as research objects. According to random number table, those patients were randomly divided into two groups with equal number. Besides conventional treatment, the control group was given oral hypoglycemic agents (Metformin+Acarbose), while the observation group was given adjuvant therapy of probiotics (Live Combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* Tablets) additionally. Then, glucose-related indices, intestinal flora-related indices including number of bacterial colonies and coccus/bacillus (C/B) value, level of plasma adiponectin and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** In comparison with the control group after treatment, glucose-related indices FPG, 2hPG and HbA1c were statistically lower in the observation group ($P < 0.05$). As to intestinal microflora, the number of Gram-positive bacilli and Gram-negative bacilli was

statistically higher, and C/B value was statistically lower in the observation group than those in the control group after treatment ($P < 0.05$), while the number of Gram-positive cocci and Gram-negative cocci in the two groups was not statistically different ($P > 0.05$). The level of plasma adiponectin in the observation group was statistically higher than that in the control group ($P < 0.05$). During treatment, there was no case of hypoglycemia. And the incidence of adverse reactions in the observation group was 11.7%, which was not statistically different from 8.3% in the control group ($P > 0.05$). **Conclusions** Adjuvant therapy of probiotics is effective in treating T2DM patients taking oral hypoglycemic agents, and can significantly improve blood glucose, regulate intestinal microflora and increase the plasma level of adiponectin with mild adverse reactions.

Keywords: probiotics; Live Combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* Tablets; Metformin; Acarbose; type 2 diabetes mellitus; intestinal microflora; adiponectin

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是临床上常见的以慢性高血糖为主要特征的内分泌代谢性疾病, 如果血糖不能得到有效控制, 持续性的高血糖将损伤心脑血管、肾脏及视网膜等靶器官, 甚至威胁患者生命^[1]。目前, 控制血糖、防止靶器官损害是 T2DM 的主要治疗目标。研究显示, T2DM 患者与健康人群的肠道菌群结构存在差异, T2DM 患者杆菌数量减少, 肠道菌群失调, 影响葡萄糖代谢及胰岛素敏感性, 促进 T2DM 的发生发展^[2]。另外, 脂联素是一种内源性生物活性多肽或蛋白质, 由脂肪细胞分泌, 其水平与胰岛素敏感性呈正相关, 可以在一定程度上反映 T2DM 的疗效及预后^[3]。但目前关于益生菌辅助治疗 T2DM 及其对患者脂联素影响的研究甚少。本研究旨在探讨益生菌辅助口服降糖药物治疗 T2DM 疗效及对患者肠道菌群和脂联素水平的影响, 以期 T2DM 的治疗提供更多临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月–2015 年 12 月于西南医科大学附属医院就诊的 120 例 T2DM 患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 60 例。所有患者均符合 T2DM 诊断标准^[4]。排除酮症酸中毒、高渗性高血糖综合征等糖尿病急性并发症, 感染病性疾病, 应激状态, 存在药物应用禁忌, 严重心肺及肝肾功能不全患者。对照组患者中男性 32 例, 女性 28 例; 年龄 47 ~ 70 岁, 平均 (59.7 ± 8.4) 岁。观察组患者中男性 34 例, 女性 26 例; 年龄 48 ~ 72 岁, 平均 (60.4 ± 7.8) 岁。两组患者性别、平均年龄等资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 均衡性好, 具有可比性。所有患者均对具体治疗方案知情同意, 自

愿参与本研究。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 所有入选患者给予糖尿病饮食、运动、健康教育、他汀类药物调脂及改善血管内皮功能等常规治疗。对照组患者给予口服降糖药治疗, 给药方案: 盐酸二甲双胍 (中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字 H20023371) 0.85 g/次, 2 次/d, 阿卡波糖 (德国拜耳医药保健有限公司, 国药准字 H20010716) 50 mg/次, 3 次/d。观察组患者在对照组基础上给予双歧杆菌乳杆菌三联活菌片 (内蒙古双奇药业股份有限公司, 国药准字 S19980004) 4 片, 口服, 2 次/d。疗程均为 6 周。

1.2.2 观察指标 比较两组患者治疗前后血糖相关指标, 主要包括空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h plasma glucose, 2 hPG)、糖化血红蛋白 A1c (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)。收集患者粪便标本, 先将 50 μ l (约 50 滴) 无菌生理盐水加入试管内, 再将 1 水滴大小粪便加入试管内, 将试管内液体混匀, 取 1 滴转移至载玻片上, 将其涂成直径约为 2 cm 大小的标本, 标本晾干后进行革兰染色。油镜下观察, 记录每 500 个细菌中的革兰阳性球菌 (gram-positive coccus, G⁺c)、革兰阴性球菌 (gram-negative coccus, G⁻c)、革兰阳性杆菌 (gram-positive bacillus, G⁺b)、革兰阴性杆菌 (gram-negative bacillus, G⁻b) 数量, 计算球菌/杆菌比值。抽取患者静脉血, 采用 ELISA 法 (试剂盒由南京森贝伽生物科技有限公司提供) 检测血浆脂联素水平。观察两组患者治疗期间低血糖 (血糖 < 3.9 mmol/L) 等不良反应。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用行两组治疗前后差

值比较的独立样本 t 检验, 计数资料以率表示, 用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖指标比较

两组患者治疗前 FPG、2 hPG 及 HbA1c 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组患者治疗前后 FPG、2 hPG 及 HbA1c 比较, 差异有统计学意义 ($t = 7.617$ 、 12.161 和 7.928 , 均 $P = 0.000$), 观察组患者治疗前后 FPG、2 hPG 及 HbA1c 比较, 差异有统计学意义 ($t = 11.291$ 、 17.070 和 12.568 , 均 $P = 0.000$), 治疗后较治疗前均有所下降。两组患者治疗后 FPG、2 hPG 及 HbA1c 水平比较, 差异有统计学意义 ($t = 2.732$ 、 4.591 和 1.984 , $P = 0.007$ 、 0.000 和 0.049), 观察组低于对照组。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后肠道菌群比较

两组患者治疗前粪便 G^+c 、 G^-c 、 G^+b 、 G^-b 及 c/b 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组患者治疗前后 G^+b 、 G^-b 及 c/b 比较, 差异有统计学意义 ($t = 5.444$ 、 7.181 和 2.014 , $P = 0.000$ 、 0.000 和 0.046); 观察组患者治疗前后 G^+b 、 G^-b 及 c/b 比较, 差异有统计学意义 ($t = 10.870$ 、 9.851 和 3.308 , $P = 0.000$ 、 0.000 和 0.001), 而两组患者治疗前后 G^+c 、 G^-c 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 G^+b 、 G^-b 及 c/b 比较, 差异有统计学意义 ($t = 5.182$ 、 4.503 和 2.363 , $P = 0.000$ 、 0.000 和 0.020)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后脂联素水平比较

对照组患者治疗前血清脂联素为 (12.54 ± 2.38) mg/L, 治疗后为 (15.21 ± 2.65) mg/L; 观察组患者治疗前血清脂联素为 (13.17 ± 2.42) mg/L, 治疗后为 (17.63 ± 2.74) mg/L。对照组和观察组患者治疗前后血清脂联素水平比较, 差异均有统计学意义 ($t = 5.806$ 和 9.450 , 均 $P = 0.000$), 治疗后较治疗前均有所升高, 观察组高于对照组。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间, 对照组和观察组患者均未出现低血糖反应。对照组患者中出现胃肠道反应 5 例, 不良反应发生率为 8.3% (5/60), 观察组患者中出现胃肠道反应 7 例, 不良反应发生率为 11.7% (7/60)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后血糖指标比较 ($n = 60$, $\bar{x} \pm s$)

组别	FPG/(mmol/L)	2 hPG/(mmol/L)	HbA1c/%
对照组			
治疗前	10.4 ± 2.3	14.7 ± 2.9	9.8 ± 1.9
治疗后	7.7 ± 1.5	9.5 ± 1.6	7.5 ± 1.2
观察组			
治疗前	10.6 ± 2.1	15.2 ± 2.8	10.3 ± 1.7
治疗后	7.0 ± 1.3	8.2 ± 1.5	7.1 ± 1.0

表 2 两组治疗前后肠道菌群比较 ($n = 60$, $\bar{x} \pm s$)

组别	$G^+c/500$	$G^-c/500$	$G^+b/500$	$G^-b/500$	c/b
对照组					
治疗前	27 ± 7	245 ± 20	66 ± 8	150 ± 11	1.06 ± 0.40
治疗后	25 ± 8	247 ± 22	75 ± 10	168 ± 16	0.93 ± 0.30
观察组					
治疗前	29 ± 6	251 ± 23	68 ± 7	153 ± 14	1.05 ± 0.50
治疗后	27 ± 6	255 ± 24	84 ± 9	182 ± 18	0.82 ± 0.20

3 讨论

随着生活方式的改善及社会老龄化趋势的加剧, T2DM 的发病率逐年升高, 已经成为世界范围的公共健康问题之一^[5]。胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足是 T2DM 的病理生理基础, 但该疾病的病因和发病机制尚未明确^[6]。良好的血糖控制是 T2DM 治疗的关键, 对防止靶器官损害具有重要意义。目前, 如何有效控制血糖仍然是临床上值得探讨的课题。

口服降糖药是 T2DM 的重要治疗手段。其中二甲双胍是临床上常用的降糖药物, 主要通过抑制肝脏葡萄糖输出、改善组织对胰岛素敏感性等机制发挥降糖作用^[7]。阿卡波糖属于 α -葡萄糖苷酶抑制剂, 可以有效抑制小肠 α -葡萄糖苷酶, 对葡萄糖吸收具有延迟效应, 从而减少葡萄糖吸收达到降糖目的^[8]。上述两种药物联合, 能够从不同作用机制发挥协同作用, 共同控制血糖, 在 T2DM 的治疗中可以取得良好效果, 但其疗效有待进一步提高^[9]。

随着 T2DM 基础研究的不断深入, T2DM 的治疗有了新的方向。研究表明, 肠道菌群在机体能量代谢过程中扮演重要角色, 当菌群失衡时, 肠道菌群会刺激机体产生细胞因子, 导致胰岛素敏感性降低, 促进糖尿病的发生^[10]。与健康人群相比, T2DM 患者杆菌数量减少, 促进有害物质产生, 出现代谢性内毒素血

症,引发胰岛素抵抗,加重病情^[11]。这些研究均为益生菌治疗 T2DM 提供了理论基础。但目前关于益生菌辅助治疗 T2DM 的研究甚少。口服降糖药是 T2DM 的重要治疗手段,而降糖之外的作用也日益受到关注。二甲双胍和阿卡波糖对肠道菌群的调节作用已经在相关研究中证实^[12-13]。双歧杆菌乳杆菌三联活菌片是由长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌组成的益生菌制剂,在任何环境条件下均能快速持久地生长,通过外源性补充,能够有效调节肠道菌群^[14]。本研究中,常规治疗基础上,与单纯口服降糖药物对照组相比,益生菌辅助治疗观察组患者 FPG、2 hPG、HbA1c 等血糖指标降低,粪便中 G⁺b、G⁻b 数量增多,c/b 降低,表明益生菌辅助治疗能够提高 T2DM 临床疗效,更有效控制血糖,这主要与益生菌通过外源性补充型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌等益生菌,纠正肠道菌群失调有关,从而改善胰岛 β 细胞功能,提高胰岛素敏感性,促进血糖控制^[15]。

脂联素是由脂肪细胞分泌的生物活性多肽或蛋白质,在脂肪组织中高度表达,在血浆中具有相对较高的浓度,浓度相对恒定,不受进餐等干扰因素影响,能够改善糖代谢及胰岛素抵抗^[16]。与健康人群相比,T2DM 患者脂联素水平降低,且合并动脉粥样硬化等并发症的 T2DM 患者降低更明显^[17]。因此,该指标可以作为 T2DM 疗效及预后的 1 个指标。本研究中,经过治疗,两组患者脂联素水平均有所升高,而益生菌辅助治疗观察组 T2DM 患者脂联素水平更高,从侧面反映益生菌能够提高 T2DM 疗效,这也可能是益生菌治疗 T2DM 的一个重要作用机制,但其具体机制尚需要进一步的研究。

综上所述,益生菌辅助口服降糖药物在 T2DM 中应用效果良好,能够改善血糖,调节肠道菌群,升高血浆脂联素水平,且不良反应轻微,临床上值得应用。

参 考 文 献:

[1] NIE Z, XU L, LI C, et al. Association of endothelial progenitor cells and peptic ulcer treatment in patients with type 2 diabetes

mellitus[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5): 1581-1586.

[2] 江美玲,许岸高. 2 型糖尿病患者肠道菌群特征分析[J]. *广东医学*, 2013, 34(13): 2006-2010.

[3] 刘璠,张趁儒,周慧敏,等. GLP-1 类似物对 2 型糖尿病患者血清 IL-6、TNF- α 、CRP 及脂联素的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(33): 27-30.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版)[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(18): 1227-1245.

[5] MALENICA M, PRNJAVORAC B, CAUSEVIC A, et al. Use of databases for early recognition of risk of diabetic complication by analysis of liver enzymes in type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Inform Med*, 201, 24(2): 90-93.

[6] 刘开平,沈国清,周晓芳,等. 地特胰岛素联合瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的临床对照研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(5): 330-332.

[7] 母义明,纪立农,宁光,等. 二甲双胍临床应用专家共识[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8): 673-681.

[8] 李玉静. 国产与进口阿卡波糖治疗 2 型糖尿病疗效及成本分析[J]. *山东医药*, 2014, 54(26): 76-77.

[9] 张其连. 阿卡波糖联合二甲双胍治疗初发 2 型糖尿病伴高脂血症疗效观察[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(23): 3995-3996.

[10] 黄旭东,郑晓鹏,郑赵利,等. 2 型糖尿病患者肠道菌群的研究[J]. *河北医学*, 2011, 17(8): 1041-1043.

[11] 姚旻,赵爱源,张宏,等. 肠道菌群与 2 型糖尿病[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2015, 35(1): 35-37.

[12] FORSLUND K, HILDEBRAND F, NIELSEN T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2015, 528(7581): 262-266.

[13] 刘海霞,李晶,刘奔,等. 阿卡波糖对 2 型糖尿病患者粪便中双歧杆菌数量的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(11): 928-931.

[14] 罗丽娟,万盛华,许增华,等. 儿泻停颗粒联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗小儿急性腹泻的疗效[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2015, 55(2): 83-84.

[15] 叶小爱,刘少敏. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对新诊断 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响[J]. *江西医药*, 2015, 50(4): 336-338.

[16] EISSA A. Investigate the relation between Adiponectin gene variants and cardiovascular comorbidities and diabetes[J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2016, 10(2): 183-189.

[17] 田士军. 脂联素与糖尿病心血管病变的研究现状[J]. *中国综合临床*, 2013, 29(8): 894-896.

(李科 编辑)