

· 论 著 ·

双歧杆菌四联活菌片对2型糖尿病胰岛素敏感性和肠道菌群及糖脂代谢的作用

杨晓玲, 马亮, 安敏, 李玥, 孙玮
唐山市协和医院内分泌科, 河北唐山 063000

摘要: **目的** 探讨双歧杆菌四联活菌片对2型糖尿病患者胰岛素敏感性和肠道菌群及糖脂代谢的影响。**方法** 选择2020年2月至2022年2月来唐山市协和医院就诊的2型糖尿病患者,随机分为对照组(43例)和观察组(42例)。对照组选用二甲双胍进行治疗,观察组在对照组的基础上加用双歧杆菌四联活菌片治疗。比较两组治疗前后胰岛功能、肠道菌群、糖脂代谢指标的变化。**结果** 治疗前,两组患者肠道各菌群菌落形成单位(CFU)对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组双歧杆菌、乳酸杆菌CFU较治疗前均升高,肠球菌、肠杆菌CFU较治疗前均降低($P<0.05$)。治疗后,两组患者的空腹胰岛素、胰岛 β 细胞功能指数均升高,胰岛素抵抗指数均下降,且观察组的空腹胰岛素、胰岛 β 细胞功能指数更高,而胰岛素抵抗指数更低($P<0.05$);两组患者的空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白均降低,且观察组各指标明显低于对照组($P<0.05$);两组患者总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油较治疗前降低,高密度脂蛋白胆固醇较治疗前上升,且观察组四指标优于对照组($P<0.05$)。**结论** 双歧杆菌四联活菌片能够增强2型糖尿病患者的胰岛素敏感性,改善肠道菌群及糖脂代谢。

关键词: 双歧杆菌四联活菌片; 2型糖尿病; 肠道菌群; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗; 胰岛素敏感性; 二甲双胍

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)12-1803-04

Effects of bifidobacterium tetragenous viable tablets on insulin sensitivity, intestinal microflora, glycolipid metabolism in type 2 diabetes mellitus

YANG Xiaoling, MA Liang, AN Min, LI Yue, SUN Wei

Department of Endocrinology, Tangshan Xiehe Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Corresponding author: MA Liang, E-mail: 516072665@qq.com

Abstract: Objective To explore the effect of bifidobacterium tetragenous viable tablets on insulin sensitivity, intestinal flora and glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** Patients with T2DM in Tangshan Xiehe Hospital from February 2020 to February 2022 were selected and divided into control group ($n=43$) and observation group ($n=42$) randomly. The control group was treated with metformin, and the observation group was treated with bifidobacterium tetragenous viable tablets on the basis of the control group. The changes of islet function, intestinal flora, glucose and lipid metabolism indexes were compared between the two groups before and after treatment. **Results** Before treatment, there was no significant difference in the colony-forming units (CFU) of bacterial groups between two groups ($P>0.05$). After treatment, The CFU of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* in the two groups were higher than that before treatment, and the CFU of *Enterobacteria* and *Enterococci* were lower than those before treatment. The CFU of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* in the observation group were higher than those in the control group, while The CFUs of *Enterobacteria* and *Enterococci* were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the fasting insulin and pancreatic islet β cell function index of the two groups increased and the insulin resistance index decreased. Compared with the control group, the fasting insulin and pancreatic islet β cell function index in the observation group were higher,

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.12.007

基金项目: 河北省医学科学研究项目(20220219)

通信作者: 马亮, E-mail: 516072665@qq.com

出版日期: 2023-12-20

but insulin resistance index was lower ($P < 0.05$). The fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose and glycosylated hemoglobin in the two groups decreased, and the indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triacylglycerol of the patients in the two groups decreased compared with those before treatment, and high-density lipoprotein cholesterol increased compared with that before treatment, and the four indexes in the observation group were better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bifidobacterium tetragenous viable tablets can enhance insulin sensitivity, improve intestinal flora and glucose and lipid metabolism in patients with T2DM.

Keywords: Bifidobacterium tetragenous viable tablets; Type 2 diabetes mellitus; Intestinal flora; Glycolipid metabolism; Insulin resistance; Insulin sensitivity; Metformin

Fund program: Hebei Medical Science Research Project (20220219)

糖尿病是一种由遗传和环境因素引发的代谢性疾病,主要分为1型糖尿病和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),随着全球经济水平的发展,生活、工作方式和饮食习惯的改变,人们对高热量和高脂饮食的摄入导致患糖尿病的风险大为上升^[1]。中国糖尿病患者约为1.14亿,发病率约为10%,其中以T2DM为主^[2]。T2DM是由于胰岛素分泌相对不足,无法满足机体的正常需要,从而导致血糖升高的一种疾病^[3]。临床上对于T2DM的药物治疗,在取得了良好疗效的同时也伴随着一系列的不良反应,因此寻找一种安全有效、经济的治疗方法十分必要^[4]。研究表明,肠道菌群在T2DM发生发展过程中起着至关重要的作用,所以维持肠道微生物与机体和谐的共生关系,对机体的健康十分有益^[5]。而益生菌T2DM在调节肠道菌群、改善人体的糖脂代谢状况、提高肠道免疫力及抑制过敏反应等方面具有显著功效^[6]。因此本研究探讨益生菌对T2DM患者胰岛素敏感性及肠道菌群、糖脂代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年2月至2022年2月于唐山市协和医院就诊的T2DM患者85例,按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组。观察组43例,男性20例,女性23例;年龄38~71(49.7±8.1)岁;病程4~10(5.41±2.15)年。对照组患者42例,其中男性22例,女性20例;年龄37~72(50.26±7.4)岁;病程3~12(6.28±2.47)年。两组患者的基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入标准 (1)空腹血糖 >7 mmol/L;(2)对本研究选用药物无过敏且耐受;(3)能正常沟通,无精神疾病且愿意配合研究;(4)符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[7]中诊断标准;(5)患者及其家属已知晓知情同意书内容并签署,且相关研究内容已经伦理委员会批准。

1.3 排除标准 (1)妊娠期或哺乳期的女性患者;(2)严重肝肾功能不全者;(3)近期服用维生素或益生菌的患者;(4)合并其他重要器官功能障碍者;(5)1型糖尿病患者。

1.4 治疗方法 在调节患者饮食、生活习惯并适当加强运动的基础上,对照组选用T2DM常用药盐酸二甲双胍片(北京海王中新药业,国药准字H13020586,生产批号190121,规格0.25 g/片)进行治疗,口服,0.50 g/次,3次/d,10日后根据疗效逐渐增加或减少剂量;治疗组在对照组的基础上采用双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药,国药准字S20060010,生产批号S20190712,规格0.5 g/片)进行治疗,餐后温水送服,3片/次,3次/d。2周为1个疗程,两组患者均治疗2个疗程。

1.5 观察指标 对两组患者治疗前后的胰岛功能、肠道菌群、糖脂代谢变化等指标进行检测和对比。

1.5.1 肠道菌群检测 采集患者治疗前和治疗后4周的粪便,约3 g,放入专用冷藏箱保存,以备检测使用。将患者的粪便样本放入ATB自动细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司)进行菌落检查,结果以每1 g粪便湿重中菌落形成单位(colony-forming units, CFU)数的对数值表示,即lg(CFU)。

1.5.2 胰岛功能指标检测 采用AU5800型全自动生化分析仪(美国贝克曼公司)测定空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、胰岛β细胞功能指数。

1.5.3 糖脂代谢指标检测 入院后,叮嘱患者在早晨用餐之前进行肘静脉血抽取,抽取其静脉血液4 mL,使用美国贝克曼AU5800型全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、餐后2小时血糖(2-hour plasma glucose, 2hPG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、三酰甘油(tri-

glyceride, TG)。在 T2DM 患者用餐 2 h 后再进行 1 次血糖检查。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肠道菌群对比 治疗前, 两组患者肠道各菌群对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组双歧杆菌、乳酸杆菌较治疗前均升高, 肠杆菌、肠球菌较治疗前均降低, 且观察组各菌群改善情况优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组胰岛素功能指标对比 治疗前, 各胰岛素功

能指标相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者的胰岛素功能指标均得到改善, 与对照组相比, 观察组胰岛素功能指标改善更明显 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组糖代谢指标对比 两组患者治疗前 FPG、2hPG、HbA1c 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者的 FPG、HbA1c、2hPG 均降低, 且观察组降低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组脂代谢指标对比 两组治疗前的 HDL-C、TC、LDL-C、TG 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后 TC、LDL-C、TG 较治疗前降低, HDL-C 较治疗前上升 ($P < 0.05$), 观察组的各脂代谢指标改善情况优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组肠道菌群的比较 [lg(CFU), $\bar{x} \pm s$]

Tab. 1 Comparison of intestinal flora between the two groups [lg(CFU), $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	双歧杆菌		乳酸杆菌		肠球菌		肠杆菌	
		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	43	4.75±0.49	6.62±0.72 ^a	4.16±0.38	6.20±0.43 ^a	7.25±0.63	6.14±0.37 ^a	6.95±0.53	5.58±0.34 ^a
观察组	42	4.91±0.28	7.48±1.10 ^a	4.37±0.12	7.15±0.72 ^a	7.35±0.46	5.13±0.39 ^a	6.98±0.48	5.07±0.61 ^a
t 值		1.842	4.275	0.651	7.873	0.834	12.251	0.298	6.306
P 值		0.069	<0.001	0.517	<0.001	0.407	<0.001	0.766	<0.001

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组胰岛素功能指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of islet function indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹胰岛素 (mU/L)		胰岛 β 细胞功能指数 (%)		胰岛素抵抗指数 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	8.26±1.05	8.73±0.65 ^a	37.11±2.51	55.86±3.10 ^a	2.98±0.31	2.12±0.12 ^a
观察组	42	8.45±0.85	10.09±0.56 ^a	37.21±2.05	68.25±2.78 ^a	3.01±0.24	1.51±0.19 ^a
t 值		0.771	6.149	0.201	19.384	0.498	17.741
P 值		0.443	<0.001	0.841	<0.001	0.620	<0.001

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组糖代谢指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of glucose metabolism indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)		HbA1c (%)		2hPG (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	7.63±0.69	6.02±0.41 ^a	8.25±0.29	6.54±0.45 ^a	14.10±1.41	11.02±1.18 ^a
观察组	42	7.60±0.51	5.32±0.51 ^a	8.20±0.49	5.63±0.42 ^a	13.63±1.45	8.96±1.21 ^a
t 值		0.228	6.982	0.574	9.633	1.515	6.154
P 值		0.821	<0.001	0.568	<0.001	0.134	<0.001

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组脂代谢指标比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of lipid metabolism indicators between the two groups (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC		HDL-C		LDL-C		TG	
		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	43	5.56±0.32	4.74±0.38 ^a	0.94±0.11	1.22±0.15 ^a	2.96±0.25	2.26±0.21 ^a	2.28±0.31	2.09±0.34 ^a
治疗组	42	5.51±0.42	4.21±0.25 ^a	0.86±0.16	1.51±0.12 ^a	2.89±0.31	2.11±0.19 ^a	2.24±0.29	1.52±0.32 ^a
t 值		0.618	7.576	1.562	4.753	1.147	5.751	0.614	7.955
P 值		0.598	<0.001	0.122	<0.001	0.255	<0.001	0.541	<0.001

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

T2DM 主要是由于人体胰岛功能减退、胰岛素分泌或作用缺陷而形成的一种内分泌代谢性疾病^[8]。暂无根治 T2DM 的有效医学手段,不过患者可以通过调节饮食、改善生活习惯、服用降糖药物对病情进行控制^[9]。陈晔等^[10]发现复合益生菌组能够显著降低 T2DM 患者厚壁菌门、放线菌门和大肠埃希菌属水平,具有改善肠道菌群、降低血糖的作用。

本研究结果显示,两组患者治疗后双歧杆菌、乳酸杆菌较治疗前升高,肠杆菌和球杆菌与治疗前相比降低。在白璐等^[11]的研究中,肠道菌群与 T2DM 有着紧密关联,食用过多的高热量食物且存在胰岛素抵抗的小鼠肠道里厚壁菌、双歧杆菌、拟杆菌数量减少。由此推测服用益生菌对体内肠道各菌群的改善有帮助,对糖尿病病情控制有一定效果。本研究两组患者治疗后的 FPG、2hPG、HbA1c 较治疗前降低,且观察组优于对照组;TC、LDL-C、TG 较治疗前降低,HDL-C 较治疗前升高,观察组的各项指标均优于对照组。双歧杆菌四联活菌片是一种口服的复方制剂,其中所含的蜡样芽胞杆菌可以在肠道中定植,消耗肠道中的氧气,为双歧杆菌等厌氧菌营造厌氧环境,促进其生长繁殖。两组患者治疗后胰岛功能各项指标和治疗前相比均有改善,且观察组优于对照组。有研究表明一种新型益生菌有助于降低 T2DM 患者的血糖,改善胰岛素的敏感性,降低胆固醇的合成^[12]。

综上所述,益生菌在一定程度上能够增强 T2DM 患者的胰岛素敏感性,且能改善肠道菌群及糖脂代谢,可以成为一种辅助治疗方法。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 刘瑞芳,赵华,史红娟,等.益生菌与 2 型糖尿病心血管疾病的研究进展[J].医学信息,2019,32(18):29-31.
Liu RF,Zhao H,Shi HJ, et al. Advances in research on probiotics and cardiovascular diseases in type 2 diabetes[J]. Medical Information, 2019, 32(18): 29-31.
- [2] 乐忠宏,崔婷婷,王舳舳,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.
Le ZH, Cui TT, Wang FF, et al. The effect of probiotics on the intestinal flora and insulin sensitivity of type 2 diabetic patients[J]. Chin J Diabetes, 2022, 30(7): 491-495.
- [3] 徐颖.沙格列汀和二甲双胍缓释片治疗 2 型糖尿病的研究进展[J].实用糖尿病杂志,2020,16(4):7.
Xu Y. Research progress of saxagliptin and metformin sustained-release tablets in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. J Pract Diabetol, 2020, 16(4): 7.
- [4] 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.
Liu J, Xia YJ, Xiong ZQ, et al. Research progress of probiotics in alleviating type 2 diabetes mellitus[J]. Sci Technol Food Ind, 2022, 43(1): 466-471.
- [5] 刘成国,邵伟,刘金耀,等.低脂饮食治疗的 2 型糖尿病患者肠道菌群结构变化规律研究[J].中国糖尿病杂志,2020,28(12):916-920.
Liu CG,Shao W,Liu JY, et al. Study on the changes of intestinal flora structure in patients with type 2 diabetes mellitus during low-fat diet therapy[J]. Chin J Diabetes, 2020, 28(12): 916-920.
- [6] 王彤,龙明智.益生菌与高血压、血脂异常及心血管疾病关系的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(7):7-10.
Wang T, Long MZ. Progress on correlations of probiotics with hypertension, dyslipidemias and cardiovascular disease[J]. Pract J Cardiac Cereb Pneumal Vasc Dis, 2017, 25(7): 7-10.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J].China J Diabetes Mellitus, 2021, 13(4): 315-409.
- [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.
Jiang L, Chen G, Gao CL, et al. Curative efficacy of probiotics on intestinal microflora and adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. China J Mod Med, 2018, 28(11): 84-87.
- [9] 连明珠,陈琰,赵莹,等.双歧杆菌四联活菌片对初诊超重 2 型糖尿病患者糖脂代谢和 Toll 样受体 4 的影响[J].临床与病理杂志,2020,40(8):1967-1972.
Lian MZ, Chen Y, Zhao Y, et al. Effect of bifidobacterium tetrage-nous viable bacteria tablets on newly diagnosed overweight type 2 diabetes on glucose and lipid metabolism and Toll-like receptor 4[J]. J Clin Pathol Res, 2020, 40(8): 1967-1972.
- [10] 陈晔,王彦杰,尤利军,等.益生菌 Probio-Fit 联合二甲双胍对 II 型糖尿病患者疗效及肠道菌群结构的影响[J].中国食品学报,2019,19(4):16-26.
Chen Y, Wang YJ, You LJ, et al. Effect of combination treatment with metformin and probiotics probio-fit (R) on clinical symptoms and gut microbiota structure in type 2 diabetes[J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2019, 19(4): 16-26.
- [11] 白璐,张喆,梁曦,等.益生菌对 2 型糖尿病小鼠的调节作用[J].食品工业科技,2020,41(19):339-346.
Bai L, Zhang Z, Liang X, et al. Administration of probiotics on type 2 diabetes mice[J]. Sci Technol Food Ind, 2020, 41(19): 339-346.
- [12] 李玥,杨晓玲,马亮,等.GLP-1 受体激动剂联合益生菌对糖尿病患者肠道菌群、氧化应激和糖脂代谢的影响[J].河北医药,2021,43(4):522-526.
Li Y, Yang XL, Ma L, et al. Effects of GLP-1 receptor agonist combined with probiotics on intestinal flora, oxidative stress, glycolipid metabolism of patients with diabetes mellitus[J]. Hebei Med J, 2021, 43(4): 522-526.

收稿日期: 2023-05-12 修回日期: 2023-06-23 编辑: 王海琴