

益生菌对II型糖尿病影响的研究进展

闫芬芬, 李娜, 李柏良, 岳莹雪, 史佳鹭, 赵莉, 霍贵成*

(东北农业大学 乳品科学教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150030)

摘要: 肠道菌群在调节机体新陈代谢、维持人体健康和疾病发生中起着重要作用。近年来随着对肠道微生物研究的深入, 人们发现肠道菌群与代谢综合征、过敏、神经退行性疾病等疾病的发生和发展密切相关。目前, 肠道菌群与人体健康之间的联系成为研究热点, 但肠道菌群与这些疾病的关系以及相应的发病机制尚不清楚。对肠道菌群结构和代谢物的16S rRNA及宏基因组进行分析, 揭示了肠道菌群组成与糖尿病之间的相关性。益生菌作为人体肠道共生菌中一类特殊的菌群, 可以调节胃肠道稳态、营养物质代谢和能量平衡。因此, 以肠道微生物为靶点缓解或治疗糖尿病有其独特的优势。本文总结了益生菌在糖尿病防治中的研究进展, 为糖尿病的相关研究提供参考。

关键词: 肠道菌群; II型糖尿病; 益生菌; 作用机制

Recent Advances in Understanding of the Potential Impact of Probiotics on Type II Diabetes

YAN Fenfen, LI Na, LI Bailiang, YUE Yingxue, SHI Jialu, ZHAO Li, HUO Guicheng*

(Key Laboratory of Dairy Science, Ministry of Education, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: The gut microbiota play an important role in metabolism, maintaining human health and developing disease. In recent years, a series of studies on the gut microbiota have demonstrated that the intestinal flora is closely related to the occurrence and development of some metabolic syndromes (obesity, diabetes, and high blood pressure), allergic reactions, and neurodegenerative diseases. The relationship between the intestinal flora and human health has become a research hotspot, but the relationship between the gut microbiota and these diseases and the pathogenic mechanisms are still unclear. At present, 16S rRNA and macrogenomic analysis of intestinal flora structure and metabolites reveal the correlation between intestinal microorganisms and diabetes mellitus. As a special group of intestinal symbiotic bacteria, probiotics play an important role in regulating gastrointestinal homeostasis, nutrient metabolism and energy balance. Potential therapeutic strategies targeting the gut microbiota for diabetes have their unique advantages. This paper summarizes the recent progress in the application of probiotics in the prevention and treatment of diabetes, which will provide useful information for further research on diabetes.

Keywords: gut microbiota; type II diabetes; probiotics; mechanism

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20181029-331

中图分类号: Q939.99

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2019)21-0295-08

引文格式:

闫芬芬, 李娜, 李柏良, 等. 益生菌对II型糖尿病影响的研究进展[J]. 食品科学, 2019, 40(21): 295-302. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20181029-331. <http://www.spkx.net.cn>

YAN Fenfen, LI Na, LI Bailiang, et al. Recent advances in understanding of the potential impact of probiotics on type II diabetes[J]. Food Science, 2019, 40(21): 295-302. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20181029-331. <http://www.spkx.net.cn>

随着人们生活水平的提高和饮食结构的变化, 糖尿病发病率及其死亡率的迅速上升已成为一个严重的全球性健康问题, 被公认为世界第三大致死性疾病。国际糖

尿病联盟发布的*Diabetes Atlas*指出: 糖尿病分为I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病和其他类型的糖尿病4种类型^[1]。II型糖尿病是最常见的类型, 占糖尿病患者的90%

收稿日期: 2018-10-29

基金项目: “十三五”国家重点研发计划重点专项(2017YFD0400303)

第一作者简介: 闫芬芬(1993—)(ORCID: 0000-0002-3672-2721), 女, 博士研究生, 研究方向为食品科学。

E-mail: yffhouse6621@163.com

*通信作者简介: 霍贵成(1958—)(ORCID: 0000-0003-3744-3529), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品微生物与生物技术。

E-mail: guichenghuo@126.com

以上^[2]。根据世界卫生组织的数据显示,2015年全世界成人糖尿病患者人数达4.15亿,预计到2040年,人数将达6.42亿。中国已成为世界上糖尿病患者最多的国家,有超过1亿糖尿病患者。更令人担忧的是,糖尿病患者逐渐年轻化。2017年青少年糖尿病全球发病率为8%,预计到2040年将达到10%^[3]。II型糖尿病的发病机制复杂,影响因素众多,涉及复杂的遗传和环境因素。其中环境因素主要包括膳食结构及成分^[4]、吸烟、肥胖、久坐的生活方式等^[5-6],此外还与长期暴露于污染的空气有关^[7],目前尚无有效的预防措施。值得注意的是,目前有大量证据表明肠道菌群与II型糖尿病之间存在密切关系^[8-9]。

随着新一代测序技术的发展及广泛应用,人体各个部位微生物组成和功能逐渐被揭示,数量庞大、种类多样的肠道微生物也得到更为深入的研究。越来越多的研究表明,一些人类疾病与肠道菌群有关。在2013年12月出版的*Science*杂志上发表的十大科学进展中,肠道菌群与人体健康关系的研究被列入其中。饮食对于人体健康的重要性不言而喻,近期研究发现肠道微生物可能是联系二者的桥梁:饮食的改变可以影响肠道微生物的组成、结构和功能,而肠道微生物通过调节肠道中营养物质的代谢来影响宿主的生理状态。因此,通过膳食干预的方法为肠道微生物的调控和重构提供了新的方向和思路,也为膳食补充益生菌调节机体肠道菌群的结构,进而影响肠道菌群的新陈代谢提供了可能性。

目前,大量的动物和临床实验表明乳杆菌属和双歧杆菌属对II型糖尿病有一定的改善作用^[10-11]。这些益生菌或其代谢产物主要通过直接与肠道菌群相互作用,影响肠道微生物的代谢活动和生理功能,进而缓解肥胖、糖尿病等代谢综合症,影响人体健康。

1 肠道菌群与II型糖尿病的相关性研究

1.1 肠道菌群

自出生起,微生物便进入到人体内,之后随着年龄增长其多样性和数量逐渐增加,2~3岁时几乎成型^[12]。通过分析健康成人的粪便样品,发现成人肠道中(主要是结肠)定植着数量级约为 10^{14} 的细菌,其质量约为1~1.5 kg,编码的基因数量是人体基因的100~150倍^[13]。随着研究的深入,肠道菌群逐渐被认为是连接基因、环境和免疫系统的重要纽带^[14]。肠道内的益生菌在调节机体营养物质代谢、拮抗病原菌在肠道定植、维持肠道免疫屏障等方面发挥重要作用^[15]。但是,一旦肠道菌群失调,肠道内环境紊乱,益生菌减少,人体便开始出现各种不适症状甚至引发疾病^[16-17]。

1.2 肠道菌群与II型糖尿病的相关性

目前研究表明,与正常人群相比II型糖尿病患者的肠道微生物群发现显著变化,而且与临床指标存在一定的相关性(表1)。

1.2.1 肠道菌群通过改变炎症因子影响糖尿病发展

目前的研究发现,许多代谢相关疾病,如II型糖尿病、肥胖、心脑血管疾病等与低度慢性炎症密切相关。II型糖尿病和血脂异常患者血清脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)含量高于正常人^[21]。在正常情况下,人体肠道菌群处于动态平衡状态,革兰氏阴性菌与阳性菌友好相处,一旦肠道菌群失调,革兰氏阴性菌比例增加,LPS增多,后者通过肠道合成的乳糜颗粒吸收入血,激活TLR4/CD14信号通路,增加促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、

表1 II型糖尿病患者和正常人群肠道菌群结构差异

Table 1 Structural difference in intestinal microflora between patients with type 2 diabetes and normal people

受试群体	菌群结构的变化	菌群结构改变与临床指标的相关性	参考文献
53名II型糖尿病患者; 49名糖耐量受损患者; 43名正常欧洲妇女	1) 罗斯氏菌属、粪杆菌属↓ 2) 格氏乳杆菌、梭菌目、肠杆菌、梭状梭菌、红螺菌科和变形链球菌↑	1) 梭状梭菌数量与血清中甘油三酯和C肽水平呈正相关; 2) 格氏乳杆菌数量与空腹血糖和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平呈正相关; 3) 肠杆菌数量与胰岛素含量、腰围呈负相关	[18]
345名中国II型糖尿病患者和非糖尿病人群	1) 丁酸盐产生菌(梭菌目sp. SS3/4、直肠真杆菌、普拉梭菌、肠道罗斯拜瑞氏菌和食葡萄糖罗斯拜瑞氏菌)↓ 2) 机会致病菌(多形拟杆菌、哈氏梭菌、多枝梭菌、共生梭菌、迟缓埃格特菌和大肠杆菌)↑ 3) 副流感嗜血杆菌↓ 4) 嗜黏蛋白-艾克曼菌(黏蛋白降解)↑ 5) 脱硫弧菌sp. 3_1_syn3(硫酸盐还原菌)↑ 6) II型糖尿病患者肠道菌群出现一定的失调,但失调程度较低		[19]
36名丹麦成年男性,其中18名为II型糖尿病患者	1) 厚壁菌门和梭菌属↓ 2) 拟杆菌门和变形菌门↑ 3) 芽孢杆菌纲和乳杆菌↑ 4) β -变形菌纲↑ 5) 革兰氏阴性菌(拟杆菌门和变形菌门)↑ 6) 拟杆菌-普雷沃氏菌/梭菌属和拟杆菌-普雷沃氏菌	1) 拟杆菌门/厚壁菌门与葡萄糖耐量降低呈正相关; 2) 拟杆菌-普雷沃氏菌/球形梭菌-直肠真杆菌与血糖浓度呈正相关; 3) β -变形菌纲数量与血糖浓度呈正相关	[17]
50名日本II型糖尿病患者和50名正常人	1) 球形梭菌、奇异菌属和普雷沃氏菌属(专性厌氧菌)↓ 2) 乳杆菌(兼性厌氧菌)↑ 3) 罗伊氏乳酸杆菌和植物乳杆菌↑		[20]

注: ↑.上调; ↓.下调。下同。

白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-12等的释放,引发机体局部或全身一系列非特异性炎症反应,从而干扰胰岛素信号转导,引起胰岛素抵抗,导致高胰岛素血症^[22],同时引发胰岛细胞慢性低水平炎症反应和代谢性内毒素血症,导致胰岛 β 细胞的破坏和凋亡^[23-24],引发II型糖尿病。

1.2.2 肠道菌群通过短链脂肪酸影响糖尿病发展

肠道菌群,主要是结肠中的微生物,可以降解人体不能消化分解的碳水化合物,包括大分子植物多糖、部分寡糖和上皮细胞产生的内生黏液,产生碳链数少于或等于6的短链脂肪酸。短链脂肪酸在调节肠道菌群、维持体液平衡、抑制肠道炎症因子形成、促进肠道黏膜修复等方面发挥着重要的作用^[25]。作为备受关注的丁酸,它是结肠上皮细胞的能量来源,结肠上皮细胞获得的60%~70%的能量来自丁酸^[26]。此外,丁酸还可通过与G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPR)结合诱导肠道内分泌细胞合成分泌胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)和胃肠多肽酪酪肽(peptide YY, PYY),抑制胃液分泌和胃肠蠕动,延缓胃排空,同时作用于下丘脑等中枢神经系统,使人体产生饱胀感和食欲下降^[27-28]。丙酸和乙酸主要被肝细胞吸收,用于糖原和脂肪的合成^[29]。乙酸可通过与GPR43结合而增加GLP-1水平,从而促进胰岛素分泌;丙酸可通过与GPR41结合调节糖异生,影响人体糖代谢。

1.2.3 肠道菌群通过影响胆汁酸代谢影响糖尿病发展

人体内胆汁酸调节是一个非常复杂的过程,需要肝脏、肠道及肠道菌群的共同完成^[30]。肠道菌群参与胆汁酸的正常代谢、合成和再吸收。此外,胆汁酸与肠道菌群代谢产物——次级胆汁酸作为有效的信号分子参与机体的多种代谢途径。目前的研究发现,胆汁酸调节代谢与肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝病等疾病的发生和发展密切相关^[31]。胆汁酸可通过法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G-蛋白偶联受体5(Takeda G protein coupled receptor 5, TGR-5)这两种途径在葡萄糖代谢中发挥作用^[32]。胆汁酸与胰岛 β 细胞中的FXR结合并调节胰岛素的转录和分泌^[33];胆汁酸也可以与小肠某些细胞的FXR结合,激活成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)15/19,提高葡萄糖耐量并增加胰岛素敏感性^[34]。此外,FGF19还能够抑制cAMP的磷酸化从而减少肝糖异生^[35]。胆汁酸对糖代谢的调节也可以通过TGR-5介导来实现。胆汁酸可以激活小肠细胞表面TGR-5,促使肠内分泌细胞分泌GLP-1,进而促进胰岛素的合成与分泌,调节糖代谢稳态^[36];胆汁酸还可以直接激活胰岛细胞上的TGR-5并促进胰岛素的分泌^[37]。

1.2.4 其他与肠道菌群相关的发病机制

随着研究的进展,肠道菌群和II型糖尿病之间还存在其他机制,如支链氨基酸机制^[38]。一些研究结果显示血清中氨基酸、支链脂肪酸^[39]、低碳数和双键的三酰甘油^[40]以及特殊的膜磷脂^[41]与胰岛素抵抗有关。Pedersen等^[38]调查了291名非糖尿病和75名II型糖尿病成年患者,结果表明胰岛素抵抗患者血清中支链脂肪酸含量高于正常人群。此外,血液中支链氨基酸的水平与肠道菌群的组成和功能有关,人体普氏菌和普通拟杆菌是支链氨基酸合成的重要驱动力。进一步的研究发现,饲喂人体普氏菌的小鼠血液循环中支链氨基酸水平升高,并发生胰岛素抵抗。这也证实了奇数链脂肪酸和多不饱和脂肪酸与降低II型糖尿病发病风险的相关性^[40,42]。

1.3 目前针对糖尿病的防治策略

合理饮食和运动是控制糖尿病最原始的方法。但随着人们生活方式和饮食的改变,饮食和运动越来越难以控制糖尿病。目前主要通过药物来治疗II型糖尿病。鉴于药物的作用机制和功能不同,传统的抗糖尿病药物主要分为6类^[43]:双胍类、磺酰脲类、非磺酰脲类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、胰岛素;新型药物包括:肠促胰岛素类似物(GLP-1类似物、GLP-1受体激动剂和二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)抑制剂)、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂。但是这些药物在治疗II型糖尿病的同时也会给机体带来一定的副作用,不适合长期服用。

鉴于以上治疗药物的副作用以及糖尿病患者增加且偏向年轻化的现状,探索新的防治糖尿病措施就变得尤为重要。人们普遍认为,除了遗传等先天因素外,糖尿病发病率还与饮食密切相关。目前,许多预防和治疗方案都是基于控制饮食来改善这一症状。研究显示许多食物或成分能够缓解II型糖尿病症状,例如多糖^[44]、 γ -氨基丁酸^[45]、黄连素^[46]、乳糖^[47]、辣椒红素^[48]、益生菌及其发酵制品^[49]等。益生菌作为一种安全的膳食添加剂,已成为人们研究的热点。

2 益生菌与II型糖尿病的相关性研究

2.1 益生菌对II型糖尿病的影响

目前大量研究显示,无论是动物实验中的动物模型或者临床实验中的糖尿病患者,摄入益生菌或者益生菌发酵食品(如酸乳、发酵果蔬汁等)之后血糖浓度呈现不同程度的下降。但由于糖尿病发病机制复杂,加上益生菌个体差异、种类和治疗剂量不同,甚至益生菌自身生长状态的不同^[50],其对肠道菌群及宿主代谢的影响也有所差异(表2)。

表2 不同益生菌对II型糖尿病的影响
Table 2 Effect of probiotics on type II diabetes

益生菌及载体	动物/参与者	剂量/ (CFU/d)	干预 时间/周	研究结果	参考 文献
含有嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌的 Dahi酸乳	Wistar大鼠	—	8	口服糖耐量↑ FBG浓度、HbA1c浓度和胰岛素浓度↓ 肝糖原、血清总胆固醇和甘油三酯浓度↓	[51]
罗伊氏乳杆菌GMNL-263	高果糖诱导的II型 糖尿病雄性SD大鼠	2×10^9	14	FBG、胰岛素、瘦素、C-肽、HbA1c、 和肝损伤标志物浓度↓ 脂肪组织中IL-6和TNF- α 水平↓ PPAR- γ 和GLUT4的mRNA表达↓	[52]
植物乳杆菌NCU116及其 发酵胡萝卜汁	高脂饮食和链脲佐 菌素(30 mg/kg m_b) 诱导的II型糖尿病大鼠	—	5	FBG浓度↓ 胰岛素、胰高血糖素和瘦素浓度↓ 血清总胆固醇、总甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇浓度↓ 血清SOD、GSH-Px、CAT活力和TAC↑	[53]
植物乳杆菌CCFM0236	高脂饮食和链脲佐菌素 (100 mg/kg m_b) 诱导的 II型糖尿病C57BL/6J小鼠	2×10^9	7	FBG、血清中HbA1c、胰岛素和瘦素浓度↓ 口服糖耐量↑ 血清中GSH-Px和SOD活力↑	[54]
含有嗜酸乳杆菌La5和动物双歧 杆菌BB12的益生菌酸乳	30~60岁II型糖尿病患者	$6.04 \times 10^6 \sim 7.23 \times 10^6$	6	血清中HbA1c、FBG浓度↓ SOD、GSH-Px活力和TAC↑	[55]
嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳 杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚 种、干酪乳杆菌、嗜热链球菌、 长双歧杆菌和短双歧杆菌	35~70岁II型糖尿病患者	$0.2 \times 10^9 \sim 20 \times 10^9$	8	血清中HbA1c、FBG浓度↓ GSH-Px活力和TAC↑	[56]
嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌保加利 亚亚种、两歧双歧杆菌和干酪乳 杆菌	25~65岁II型 糖尿病患者	—	6	血清中FBG、胰岛素、MDA和IL-6浓度↓ 高密度脂蛋白胆固醇浓度↑	[57]
含有嗜酸乳杆菌La-5和动物双歧 杆菌BB-12的发酵乳	35~60岁的II型 糖尿病患者	10^9	6	血清中TNF- α 、抵抗素、HbA1c、果糖胺和总胆固醇 和低密度脂蛋白胆固醇浓度↓	[58]

注: FBG.空腹血糖(fasting blood glucose); PPAR- γ .过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ); GLUT4.葡萄糖转运蛋白4(glucosetrans porter type 4); SOD.超氧化物歧化酶(superoxide dismutase); GSH-Px.谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase); CAT.过氧化氢酶(catalase); TAC.总抗氧化能力(total antioxidant capacity); MDA.丙二醛(malondialdehyde)。

Li Chuan等^[53]使用植物乳杆菌NCU116和该菌株发酵的胡萝卜汁干预II型糖尿病大鼠,结果表明,饲喂植物乳杆菌NCU116及其发酵胡萝卜汁可有效调节糖尿病大鼠的血糖浓度、激素水平和脂质代谢,同时增加结肠中的短链脂肪酸浓度,并且恢复了胰腺和肾脏的抗氧化能力和形态,上调了糖脂代谢相关基因的表达。这些结果表明植物乳杆菌NCU116及其发酵胡萝卜汁具有改善大鼠II型糖尿病的潜力。

Moroti等^[59]对20名年龄在50~60岁志愿者进行了一项随机双盲实验,以安慰剂为对照组。在30 d实验期间,实验组每天饮用200 mL饮料(含有 10^8 CFU/mL嗜酸乳杆菌、 10^8 CFU/mL双歧杆菌和2 g低聚果糖),而安慰剂组每日饮用相同体积的不含任何共生细菌的饮料。结果显示,实验组血清高密度脂蛋白胆固醇水平显著升高($P<0.05$),空腹血糖浓度显著降低($P<0.05$),安慰剂组无明显变化,证明益生菌对II型糖尿病有一定的缓解作用。

Ivey等^[60]选择含嗜酸乳杆菌LA5和动物双歧杆菌乳亚种BB12菌粉及其发酵酸乳进行随机对照临床实验。对156名超重自愿者进行为期6周的调查研究,结果显示相对于牛乳对照组,两种益生菌酸乳引起HOMA胰岛素抵抗(homeostasis model assessment insulin resistance,

HOMA-IR)指数显著升高,对空腹血糖、HbA1c和胰岛素水平没有显著影响;与安慰剂胶囊相比,两种益生菌胶囊显著提高空腹血糖浓度,对空腹血糖、HbA1c和胰岛素水平没有显著影响。该研究表明,嗜酸乳杆菌LA5和动物双歧杆菌乳亚种BB12无论是分离形式还是作为整体食物(酸乳)的一部分,均不能有效地控制血糖。

2.2 益生菌可改善II型糖尿病的相关机制

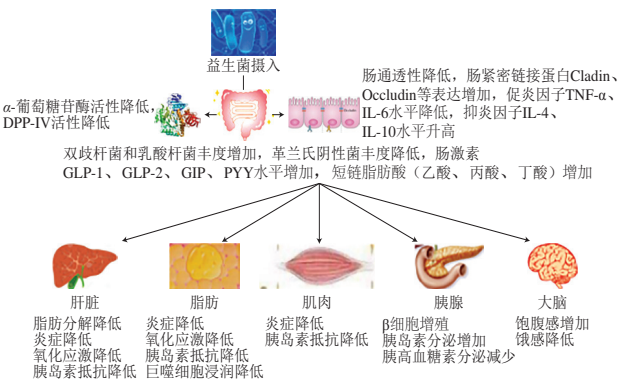


图1 益生菌对II型糖尿病的影响
Fig. 1 Effect of probiotics on type II diabetes

尽管目前的研究结果存在差异,但并不能排除益生菌通过调节肠道微生物的生理活动缓解糖尿病的潜力。

但由于糖尿病发病机制复杂, 益生菌的摄入与糖尿病发生、发展之间的关系以及其中所涉及的机制目前尚未完全阐明, 还需进一步研究进行解释。目前, 研究表明益生菌可通过多种途径改善II型糖尿病, 如图1所示。

2.2.1 抑制体内糖代谢相关酶活力

人体摄取的大部分营养物质都在小肠内以小分子形式被吸收。淀粉等多糖物质首先被唾液和胰 α -淀粉酶降解生成寡糖及二糖, 然后经位于肠腔及刷状缘膜的 α -葡萄糖苷酶水解被人体吸收。因此, α -葡萄糖苷酶活力的抑制和葡萄糖吸收的减少已成为临床上治疗糖尿病的有效靶点。市场上该类降糖药主要有阿卡波糖、伏格列波糖等。但这类药物有一些胃肠道副作用, 例如腹胀、腹泻等。目前, 大量的体外研究表明, 一些乳酸菌对 α -葡萄糖苷酶具有抑制作用。Panwar等^[61]对来自婴儿粪便的15株乳杆菌进行研究, 结果显示15株乳杆菌经加热和超声处理后的无细胞提取物对 α -葡萄糖苷酶具有抑制作用。王芬等^[62]以77株益生菌为研究对象, 分别测定其菌体细胞代谢物和细胞内容物对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性, 并综合胃肠环境的适应性指标, 从中筛选出一株具有降糖潜力的乳酸菌植物乳杆菌BLP12。

DPP-IV是一种细胞表面的多功能高特异性丝氨酸蛋白酶, 在哺乳动物组织中广泛表达, 在肠上皮细胞中高表达, 部分以可溶形式存在于循环血液中^[63]。可溶性的DPP-IV具有酶活力, 其主要作用是优先通过剪切去除丙氨酸(Ala)或脯氨酸(Pro)寡肽氨基末端的前两个氨基酸。DPP-IV在人体内作用的生理底物主要包括GLP-1、PYY、抑胃肽-42、神经肽以及胰多肽家族等^[63]。GLP-1是由肠道细胞分泌的荷尔蒙, 它可以通过刺激胰岛素分泌、抑制升糖素、延缓胃排空和让胰岛细胞重生的方式来降低血糖。DPP-IV抑制剂已成为治疗糖尿病的主要方向之一。目前已应用于临床研究的DPP-IV抑制剂包括西格列汀、维格列汀、沙格列汀等。有研究显示乳酸菌具有抑制DPP-IV的作用。Zhu Zeng等^[64]以21株乳杆菌为研究对象, 发现3株植物乳杆菌(ZF06-1、ZF06-3和IF2-14)和1株短乳杆菌对DPP-IV酶具有高抑制率, 但还需通过动物实验和临床实验进一步验证; 之后其又从婴儿粪便中分离出两株能够抑制DPP-IV的双歧杆菌(两歧双歧杆菌IF3-211和青春双歧杆菌IF1-11)^[65]。

2.2.2 益生菌对糖代谢相关基因表达的影响

目前大量研究表明益生菌的摄入可以上调或下调与糖代谢相关基因的表达。Li Chuan等^[53]将植物乳杆菌NCU116饲喂高脂饮食和低剂量药物诱导的II型糖尿病大鼠, 结果表明, 与改善炎症和维持葡萄糖稳态相关基因(*GLUT-4*、*PPAR- α* 和*PPAR- γ*)表达上调, 糖尿病大鼠的葡萄糖稳态得到调节和胰岛素敏感性增加。张勇^[66]研究发现*Lactobacillus casei* Zhang可减少7 α -脱羟基活性菌的

数量, 使粪便中总胆汁酸水平增加, 进而促成体内胆汁酸与氯离子的交换, 阻止氯离子流失以及上调氯离子依赖性基因(*ClC1-7*、*GlyRa1*等)表达, 进而预防II型糖尿病的发生与发展。其次, 益生菌还可增加*pp-1*(糖原合成相关酶基因)、*GLUT-4*(葡萄糖摄取相关基因)和*PPAR- γ* (胰岛素敏感性相关基因)并降低*GSK-3 β* (糖原合成相关酶基因)和*G6PC*(糖异生相关酶基因)mRNA的表达^[67]。有研究表明益生菌干预可减轻骨骼肌中的脂毒性和内质网应激基因表达, 从而改善葡萄糖耐量^[68-69]。

2.2.3 益生菌对糖尿病相关炎症和免疫反应的影响

II型糖尿病是一种慢性全身性低度炎症^[70]。II型糖尿病患者体内的一些炎症介质如急性期蛋白、细胞因子和内皮激活标记物水平升高^[71]。有研究指出益生菌可增强肠屏障功能, 减少微生物及其衍生物如LPS的易位^[67,72]。LPS受体TLR4的激活诱导胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍^[73]。此外, LPS抑制胰岛 β 细胞的胰岛素分泌和胰岛素基因表达^[74]。在LPS处理小鼠中, 当血浆葡萄糖水平保持在正常值时, 炎症发生率和死亡率降低, 这表明适当的血糖控制是产生该结果的主要决定因素。葡萄糖控制异常是否是由于内毒素损伤导致尚不清楚, 所涉及的分子机制尚不清楚。副干酪乳杆菌副干酪亚种NTU101冷冻干燥粉饲喂糖耐受大鼠可提高大鼠粪便中双歧杆菌水平, 改善肠道环境, 保持肠道完整性并防止LPS进入体循环, 进而降低II型糖尿病的风险^[75]。副干酪乳杆菌G15和干酪乳杆菌Q14在肠道中通过改变肠道微生物群, 降低肠黏膜通透性和改善上皮屏障功能, 降低LPS、IL-1 β 和IL-8等炎性细胞因子循环水平, 从而减轻炎症状态和胰岛 β 细胞功能障碍^[76]。

2.2.4 氧化应激

人体在高血糖和高游离脂肪酸的刺激下产生大量自由基, 激活氧化应激信号通路, 使机体发生胰岛素抵抗、胰岛素分泌受损和糖尿病血管病变。II型糖尿病的主要特征是氧化应激的系统性增加^[77], 如果不加干预会使糖尿病病情恶化。

人们可以通过膳食补充酚类物质等平衡机体内活性氧的增加。此外, 肠道细菌如双歧杆菌属以及体外摄入益生菌也可改善II型糖尿病患者的葡萄糖耐量和总抗氧化状态^[55]。不同的乳酸菌显示出不同的抗氧化活性, 临床实验比较常见的有嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、干酪乳杆菌、保加利亚乳杆菌和植物乳杆菌^[29]。动物实验和临床研究表明, 益生菌的摄入可以减少糖尿病机体氧化应激, 具有缓解糖尿病的作用^[55,78]。

Kumar等^[79]通过体外抗氧化方法检测和动物实验证明单纯饲喂发酵乳杆菌RS-2和该菌发酵乳均能显著延缓糖尿病病程, 与模型组相比肝脏和血液中抗氧化参数(SOD、CAT、GSH-Px活力)显著升高。Ejtahed等^[55]

进行一项针对64名II型糖尿病患者的随机双盲研究,以安慰剂组为对照,结果显示,与对照组相比,摄入含益生菌(嗜酸乳杆菌La5和乳酸双歧杆菌BB12)酸乳的糖尿病患者空腹血糖($P<0.01$)和HbA1c水平($P<0.05$)显著降低,红细胞SOD、GSH-Px活力和TAC显著增加($P<0.05$)。目前益生菌及其饮品对血糖控制作用的确切机制可以部分地解释为抑制抗坏血酸自动氧化、金属离子螯合,降低超氧阴离子和过氧化氢的活性并促进其排泄^[80]。

3 结 语

目前的研究已证实,II型糖尿病患者具有不同于正常人群的肠道微生物群组成。肠道菌群可能在II型糖尿病发生和发展中起重要作用,但由于缺乏足够的科学证据支持这一健康声明,需要进一步探究益生菌在葡萄糖代谢中的潜在作用。虽然大量动物实验已证实益生菌具有显著的降糖作用,但在临床实验中,使用益生菌控制II型糖尿病个体存在不一致的结果,这可能是由于人类存在太多的不可控因素如饮食特征、药物使用、体质量指数等因素。因此,未来的研究应综合考虑这些因素,更好地了解益生菌对II型糖尿病个体代谢的影响以及涉及这种复杂关系的主要机制。目前,益生菌的研究主要针对乳酸菌,有必要扩大益生菌的范围。此外,益生菌的很多功效都因菌株不同而有所差异,所以务必选择适合II型糖尿病患者的益生菌菌株,还可以考虑复合益生菌或者益生元产品的开发,使不同的菌种间或者菌株与益生元之间相互协同进而发挥出更突出的糖尿病防治效果。

参考文献:

- [1] 李向菲. 产胞外多糖乳酸菌对2型糖尿病的干预及其机制研究[D]. 无锡: 江南大学, 2016: 1-4.
- [2] CHAKRABARTI R, RAJAGOPALAN R. Diabetes and insulin resistance associated disorders: disease and the therapy[J]. *Current Science*, 2002, 83(12): 1533-1538. DOI:10.1038/nature01326.
- [3] LASCAR N, BROWN J, PATTISON H, et al. Type 2 diabetes in adolescents and young adults[J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017, 6(1): 69-80. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30186-9.
- [4] VELMURUGAN G, RAMPRASATH T, GILLES M, et al. Gut microbiota, endocrine-disrupting chemicals, and the diabetes[J]. *Epidemic Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2017, 28(8): 612-625. DOI:10.1016/j.tem.2017.05.001.
- [5] SHERWIN R S, ANDERSON R M, BUSE J B, et al. Prevention or delay of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(4): 742-749. DOI:10.2337/dc17-S008.
- [6] KIM Y A, KEOGH J B, CLIFTON P M. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity[J]. *Nutrition Research Reviews*, 2017, 31(1): 1-17. DOI:10.1017/S095442241700018X.
- [7] WOLF K, POPP A, SCHNEIDER A, et al. Association between long-term exposure to air pollution and biomarkers related to insulin resistance, subclinical inflammation and adipokines[J]. *Diabetes*, 2016, 65(11): 3314-3326. DOI:10.2337/db15-1567.
- [8] RABOT S, MEMBREZ M, BRUNEAU A, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism[J]. *FASEB Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2010, 24(12): 4948-4959. DOI:10.1096/fj.10-164921.
- [9] LINDSAY K, MAGUIRE O, SMITH T, et al. A randomized controlled trial of probiotics to reduce maternal glycaemia in obese pregnancy[J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2014, 210(1): S342. DOI:10.1016/j.ajog.2013.10.728.
- [10] ZHANG Qingqing, WU Yucheng, FEI Xiaoqiang. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicina*, 2016, 52(1): 28-34. DOI:10.1016/j.medic.2015.11.008.
- [11] SAMAH S, RAMASAMY K, LIM S M, et al. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2016, 118: 172-182. DOI:10.1016/j.diabres.2016.06.014.
- [12] VOREADES N, KOZIL A, WEIR T L. Diet and the development of the human intestinal microbiome[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5: 494. DOI:10.3389/fmicb.2014.00494.
- [13] QIN Junjie, LI Ruiqiang, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464: 59-65. DOI:10.1038/nature08821.
- [14] RAJPAL D K, BROWN J R. The microbiome as a therapeutic target for metabolic diseases[J]. *Drug Development Research*, 2013, 74(6): 376-384. DOI:10.1002/ddr.21088.
- [15] PRAKASH S, RODES L, COUSSA-CHARLEY M, et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics[J]. *Biologics*, 2011, 5: 71-86. DOI:10.2147/BTT.S19099.
- [16] HOLMES E, LI J, ATHANASIOU T, et al. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease[J]. *Trends in Microbiology*, 2011, 19(7): 349-359. DOI:10.1016/j.tim.2011.05.006.
- [17] LARSEN N, VOGENSEN F K, VAN DER BERG F W, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(2): e9085. DOI:10.1371/journal.pone.0009085.
- [18] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. *Nature*, 2013, 498: 99-103. DOI:10.1038/nature12198.
- [19] QIN Junjie, LI Yingrui, CAI Zhiming, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490: 55-60. DOI:10.1038/nature11450.
- [20] SATO J, KANAZAWA A, IKEDA F, et al. Gut dysbiosis and detection of "Live Gut Bacteria" in blood of Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2343-2350. DOI:10.2337/dc13-2817.
- [21] LASSENIUS M I, PUSSINEN P J, FORSLÖM C, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity and chronic inflammation[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8): 1809-1815. DOI:10.2337/dc10-2197.
- [22] CRUZ N G, SOUSA L P, SOUSA M O, et al. The linkage between inflammation and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 2013, 99(2): 85-92. DOI:10.1016/j.diabres.2012.09.003.

- [23] CANI P D, AMAR J, IGLESIA M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772. DOI:10.2337/db06-1491.
- [24] EVERARD A, CANI P D. Diabetes, obesity and gut microbiota[J]. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2013, 27(1): 73-83. DOI:10.1016/j.bpg.2013.03.007.
- [25] TOLHURST G, HEFFRON H, YU S L, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 364-371. DOI:10.2337/db11-1019.
- [26] LOUIS P, FLINT H J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2009, 294(1): 1-8. DOI:10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
- [27] YADAV H, LEE J H, LLOYD J, et al. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(35): 25088-25097. DOI:10.1074/jbc.M113.452516.
- [28] CLAUS S P. Will gut microbiota help design the next generation of GLP-1-based therapies for type 2 diabetes[J]. *Cell Metabolism*, 2017, 26(1): 6-7. DOI:10.1016/j.cmet.2017.06.009.
- [29] TONUCCI L B. Gut microbiota and probiotics: focus on diabetes mellitus[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2017, 57(11): 2296-2309. DOI:10.1080/10408398.2014.934438.
- [30] 冯静, 魏亚聪, 宋光耀. 肠道菌群与胆汁酸代谢[J]. *国际消化病杂志*, 2016, 36(4): 237-239. DOI:10.3969/j.issn.1673-534X.2016.04.012.
- [31] 何逸飞, 王奇金. 胆汁酸与糖脂代谢疾病[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(6): 780-784. DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.06.0780.
- [32] HOUTEN S M, WATANABE M, AUWERX J. Endocrine functions of bile acids[J]. *The EMBO Journal*, 2006, 25(7): 1419-1425. DOI:10.1038/sj.emboj.7601049.
- [33] DÜ FER M, HÖ RTH K, WAGNER R, et al. Bile acids acutely stimulate insulin secretion of mouse β -cells via farnesoid X receptor activation and K_{ATP} channel inhibition[J]. *Diabetes*, 2012, 61(6): 1479-1489. DOI:10.2337/db11-0815.
- [34] CICIONE C, DEGIROLAMO C, MOSCHETTA A. Emerging role of fibroblast growth factors 1519 and 21 as metabolic integrators in the liver[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2404-2411. DOI:10.1002/hep.25929.
- [35] POTTHOFF M J, BONEY-MONTOYA J, CHOI M, et al. FGF1519 Regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PGC-1 α pathway[J]. *Cell Metabolism*, 2011, 13(6): 729-738. DOI:10.1016/j.cmet.2011.03.019.
- [36] POTTOFF M J, POTTS A, HE T T, et al. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal & Liver Physiology*, 2013, 304(4): G371-G380. DOI:10.1152/ajpgi.00400.2012.
- [37] KUMAR D P, RAJAGOPAL S, MAHAVADI S, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 stimulates insulin secretion in pancreatic β cells[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2012, 427(3): 600-605. DOI:10.1016/j.bbrc.2012.09.104.
- [38] PEDERSEN H K, GUDMUNSDOTTIR V, NIELSEN H B, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity[J]. *Nature*, 2016, 535: 376-381. DOI:10.1038/nature18646.
- [39] LEE C C, WATKINS S M, LORENZO C, et al. Branched-chain amino acids and insulin metabolism: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS)[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(4): 582-588. DOI:10.2337/dc15-2284.
- [40] RHEE E P, CHENG S, LARSON M G, et al. Lipid profiling identifies a triacylglycerol signature of insulin resistance and improves diabetes prediction in humans[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(4): 1402-1411. DOI:10.1172/JCI44442.
- [41] FLOEGEL A, STEFAN N, YU Z, et al. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach[J]. *Diabetes*, 2013, 62(2): 639-648. DOI:10.2337/db12-0495.
- [42] FOROUHI N G, KOULMAN A, SHARP S J, et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-inter act case-cohort study[J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2014, 2(10): 810-818. DOI:10.1016/S2213-8587(14)70146-9.
- [43] PHUNG O J, BAKER W L, TONGBRAM V, et al. Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: a meta-analysis[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2012, 46(4): 469-476. DOI:10.1345/aph.1Q554.
- [44] WU Jianjun, SHI Songshan, WANG Huijun, et al. Mechanisms underlying the effect of polysaccharides in the treatment of type 2 diabetes: a review[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 144: 474-494. DOI:10.1016/j.carbpol.2016.02.040.
- [45] TIAN J, DANG H N, JING Y, et al. Oral treatment with γ -aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(9): e25338. DOI:10.1371/journal.pone.0025338.
- [46] YU Yunli, LIU Li, WANG Xinting, et al. Modulation of glucagon-like peptide-1 release by berberine: *In vivo* and *in vitro* studies[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2010, 79(7): 1000-1006. DOI:10.1016/j.bcp.2009.11.017.
- [47] STAHEL P, KIM J J, Xiao C T, et al. Of the milk sugars, galactose, but not prebiotic galacto-oligosaccharide, improves insulin sensitivity in male Sprague-Dawley rats[J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(2): e172260. DOI:10.1371/journal.pone.0172260.
- [48] SONG Junxian, REN Hui, GAO Yuanfeng, et al. Dietary capsaicin improves glucose homeostasis and alters the gut microbiota in obese diabetic ob/ob mice[J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 602. DOI:10.3389/fphys.2017.00602.
- [49] LI Chuan, NIE Shaoping, ZHU Kexue, et al. *Lactobacillus plantarum* NCU116 fermented carrot juice evokes changes of metabolites in serum from type 2 diabetic rats[J]. *Food Research International*, 2016, 80: 36-40. DOI:10.1016/j.foodres.2015.12.025.
- [50] TOSHIMITSU T, OZAKI S, MOCHIZUKI J, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* strain OLL2712 culture conditions on the anti-inflammatory activities for murine immune cells and obese and type 2 diabetic mice[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2017, 83(7): e3001-e3016. DOI:10.1128/AEM.03001-16.
- [51] YADAV H, JAIN S, SINHA P R. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats[J]. *Nutrition*, 2007, 23(1): 62-68. DOI:10.1016/j.nut.2006.09.002.
- [52] HSIEH F C, LEE C L, CHAI C Y, et al. Oral administration of *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 improves insulin resistance and ameliorates hepatic steatosis in high fructose-fed rats[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2013, 10(1): 35-35. DOI:10.1186/1743-7075-10-35.
- [53] LI Chuan, DING Qiao, NIE Shaoping, et al. Carrot juice fermented with *Lactobacillus plantarum* NCU116 ameliorates type 2 diabetes in rats[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62(49): 11884-11891. DOI:10.1021/jf503681r.

- [54] LI Xiangfei, WANG Na, YIN Boxing, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* CCFM0236 on hyperglycaemia and insulin resistance in high-fat and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice[J]. Journal of Applied Microbiology, 2016, 121(6): 1727-1736. DOI:10.1111/jam.13276.
- [55] EJTAHED H S, MIHTADI-NIA J, HOMAYOUNI-RAD A, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients[J]. Nutrition, 2012, 28(5): 539-543. DOI:10.1016/j.nut.2011.08.013.
- [56] ASEMI Z, ZARE Z, SHAKERI H, et al. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes[J]. Annals of Nutrition and Metabolism, 2013, 63(1/2): 1-9. DOI:10.1159/000349922.
- [57] ZOHREH M, ABBAS Y, HOSSEIN D M. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial[J]. Iranian Journal of Medical Sciences, 2013, 38(1): 38-43.
- [58] TONUCCI L B, SANTOS K M O D, OLIVEIRA L L D, et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Clinical Nutrition, 2017, 36(1): 85-92. DOI:10.1016/j.clnu.2015.11.011.
- [59] MOROTI C, SOUZA M L, DE REZEBDE C M, et al. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus[J]. Lipids in Health & Disease, 2012, 11(1): 29-29. DOI:10.1186/1476-511X-11-29.
- [60] IVEY K L, HODGSON J M, KERR D A, et al. The effects of probiotic bacteria on glycaemic control in overweight men and women: a randomised controlled trial[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2014, 68(4): 447-452. DOI:10.1038/ejcn.2013.294.
- [61] PANWAR H, CALDERWOOD D, GRANT I R, et al. *Lactobacillus* strains isolated from infant faeces possess potent inhibitory activity against intestinal alpha- and beta-glucosidases suggesting anti-diabetic potential[J]. European Journal of Nutrition, 2014, 53(7): 1465-1474. DOI:10.1007/s00394-013-0649-9.
- [62] 王芬, 刘鹭, 李函彤, 等. 具有 α -葡萄糖苷酶抑制作用益生菌的筛选及特性分析[J]. 食品科学, 2018, 39(16): 192-200. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201816028.
- [63] MENTLEIN R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides[J]. Regulatory peptides, 1999, 85(1): 9-24. DOI:10.1016/S0167-0115(99)00089-0.
- [64] ZHU Zeng, LUO Junyi, ZUO Fanglei, et al. Screening for potential novel probiotic *Lactobacillus* strains based on high dipeptidyl peptidase IV and α -glucosidase inhibitory activity[J]. Journal of Functional Foods, 2016, 20: 486-495. DOI:10.1016/j.jff.2015.11.030.
- [65] ZHU Zeng, LUO Junyi, ZUO Fanglei, et al. Bifidobacteria possess inhibitory activity against dipeptidyl peptidase-IV[J]. Society for Applied Microbiology, 2016, 62(3): 250-255. DOI:10.1111/lam.12510.
- [66] 张勇. 益生菌*Lactobacillus casei* Zhang对大鼠糖耐量受损改善作用和II型糖尿病预防作用[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2013: 32-55.
- [67] BALAKUMAR M, PRABHU D, SATHISHKUMAR C, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL6J mice[J]. European Journal of Nutrition, 2018, 57(1): 279-295. DOI:10.1007/s00394-016-1317-7.
- [68] PARK K Y, KIM B, HYUN C K. *Lactobacillus rhamnosus* GG improves glucose tolerance through alleviating ER stress and suppressing macrophage activation in db/db mice[J]. Journal of Clinical Biochemistry & Nutrition, 2015, 56(3): 240-246. DOI:10.3164/jcbs.14-116.
- [69] NAVAB M, GHARAVI N, WATSON A D. Inflammation and metabolic disorders[J]. Nature, 2006, 11(4): 459-464. DOI:10.1097/MCO.0b013e32830460c2.
- [70] KOLB H, MANDRUP-POULSEN T. An immune origin of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2005, 48(6): 1038-1050. DOI:10.1007/s00125-005-1882-4.
- [71] CANI P D, NEYRINCK A M, 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. DOI:10.1007/s00125-007-0791-0.
- [72] TSUKUMO D M, CARVAHOFIKHO M A, CARVALHEIRA J B, et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56(8): 1986-1998. DOI:10.2337/db06-1595.
- [73] GARAYMALPARTIDA H M, MOURÃO R F, MANTOVANI M, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) expression in human and murine pancreatic beta-cells affects cell viability and insulin homeostasis[J]. BMC Immunology, 2011, 12(1): 1-8. DOI:10.1186/1471-2172-12-18.
- [74] NGUYEN A T, MANDARD S, DRAY C, et al. Lipopolysaccharides-mediated increase in glucose-stimulated insulin secretion: involvement of the GLP-1 pathway[J]. Diabetes, 2014, 63(2): 471-471. DOI:10.2337/db13-0903.
- [75] HUNG S, TSENG W, PAN T. *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 ameliorates impaired glucose tolerance induced by a high-fat, high-fructose diet in Sprague-Dawley rats[J]. Journal of Functional Foods, 2016, 24: 472-481. DOI:10.1016/j.jff.2016.04.033.
- [76] RAINS J L, JAIN S K. Oxidative stress, insulin signaling and diabetes [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2011, 50(5): 567-575. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006.
- [77] YADAV H, JAIN S, SINHA P R. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats[J]. Nutrition, 2007, 23(1): 62-68. DOI:10.1016/j.nut.2006.09.002.
- [78] HARISA G I, TAHA E I, KHALIL A F, et al. Oral administration of *Lactobacillus acidophilus* restores nitric oxide level in diabetic rats[J]. Australian Journal of Basic & Applied Sciences, 2009, 3(3): 2963-2969.
- [79] KUMAR N, TOMAR S K, THAKUR K, et al. The ameliorative effects of probiotic *Lactobacillus fermentum* strain RS-2 on alloxan induced diabetic rats[J]. Journal of Functional Foods, 2017, 28: 275-284. DOI:10.1016/j.jff.2016.11.027.
- [80] WANG Xia, BAO Wei, LIU Jun, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2013, 36(1): 166-175. DOI:10.2337/dc12-0702.