

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. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021010167

LIU Jia, XIA Yongjun, XIONG Zhiqiang, et al. Research Progress of Probiotics in Alleviating Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(1): 466-471. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021010167

益生菌对 2 型糖尿病缓解作用的研究进展

刘 佳, 夏永军, 熊智强, 宋 馨, 艾连中, 王光强*

(上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海食品微生物工程技术研究中心, 上海 200093)

摘 要: 糖尿病是由多因素引发的一种慢性代谢性疾病, 是 21 世纪全世界范围内的一种流行病。糖尿病患者的肠道菌群失调, 抗氧化能力降低并伴有低度炎症。而有关研究显示, 益生菌作为一种活的对肠道有益健康的微生物, 它可通过平衡肠道菌群、降低机体的氧化损伤和调节机体的免疫因子, 起到缓解糖尿病相关症状的作用。本文梳理了目前常用的以 α -葡萄糖苷酶和 DPP-IV 为靶点来筛选降糖菌株的两种方法, 并通过体内实验评价了益生菌的降糖作用。同时从肠道菌群、免疫反应、氧化应激、短链脂肪酸以及肠道屏障等五个方面进一步概括了益生菌缓解 2 型糖尿病的作用机制, 以期对 2 型糖尿病的相关研究提供一定的参考。

关键词: 益生菌, 2 型糖尿病, 血糖, 葡萄糖耐量实验

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)01-0466-06

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021010167



本文网刊:

Research Progress of Probiotics in Alleviating Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Jia, XIA Yongjun, XIONG Zhiqiang, SONG Xin, AI Lianzhong, WANG Guangqiang*

(Shanghai Engineering Research Center of Food Microbiology, School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

Abstract: Diabetes is a chronic metabolic disease caused by multiple factors, and it is an epidemic worldwide in the 21st century. The intestinal flora of diabetic patients is imbalanced, with reduced antioxidant capacity and low-grade inflammation. Relevant studies have shown that probiotics, as a kind of living microorganisms that are beneficial to the health of the intestine, can relieve the symptoms of diabetes by balancing the intestinal flora, reducing the body's oxidative damage and regulating the body's immune factors. This article combs the two commonly used methods for screening hypoglycemic strains with α -glucosidase and DPP-IV as targets, and evaluates the hypoglycemic effect of probiotics through *in vivo* experiments. At the same time, it further summarizes the mechanism of probiotics in alleviating type 2 diabetes from five aspects such as intestinal flora, immune response, oxidative stress, short-chain fatty acids and intestinal barrier, in order to provide a certain reference for related research on type 2 diabetes.

Key words: probiotics; type 2 diabetes; blood glucose; glucose tolerance test

糖尿病是一种以高血糖为特征的慢性代谢疾病, 由于老龄化、肥胖和生活方式的改变, 糖尿病患者的数量在日益增加, 据预测, 2030 年将有 5.78 亿人患有糖尿病, 2045 年这一数字将增加 51% (7 亿人)^[1]。糖尿病患者的死亡人数和治疗费用也相当大, 2017 年全球共有 500 万糖尿病患者死亡, 2017 年全球糖尿病医疗支出估计为 8500 亿美元^[2]。糖尿病成为当前世界各国共同面对的健康问题。糖尿病患者常伴有各种并发症, 是造成糖尿病患者致死、致

残的主要原因, 主要包括视网膜病变、肾病、周围神经病变、足部溃疡以及自主神经病变等^[3]。糖尿病主要分为 3 种类型: 1 型、2 型和妊娠型糖尿病, 其中 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 约占总数的 90%^[4], 所以 T2DM 的防治, 是糖尿病预防和治疗的 key 和重点。目前糖尿病患者主要依靠药物维持血糖的稳定, 但是药物会伴随着较大的副作用, 所以人们开始寻找“经济、天然、安全”的物质替代药物起到缓解糖尿病的作用。

收稿日期: 2021-01-21

基金项目: 上海市科技兴农项目 (2019-02-08-00-07-F01152); 上海食品微生物工程技术研究中心 (19DZ2281100)。

作者简介: 刘佳 (1995-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 益生菌对 2 型糖尿病的缓解作用, E-mail: 18817769039@163.com。

* 通信作者: 王光强 (1985-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 益生菌的功能评价及机理研究, E-mail: 1015wangqg@163.com。

经过长期的研究发现益生菌在缓解糖尿病方面有着显著的作用。益生菌是指当摄入一定数量时,对机体发挥有益作用的活性微生物^[5]。益生菌可以通过调节肠道菌群、增强免疫力、降低胆固醇等,对高血脂、肥胖、糖尿病等慢性代谢疾病起到一定的改善作用。因此,本文以益生菌为研究对象,从体外快速筛选降糖菌株的方法,体内有效性的评价以及缓解 2 型糖尿病的机制三方面进行了梳理,以期缓解糖尿病相关机制的研究提供理论依据及相关功能性食品的开发提供有效指导。

1 体外降糖益生菌的筛选

目前有关体外筛选具有降糖潜力益生菌的方法主要包括两个,分别为抑制 α -葡萄糖苷酶的活性和抑制二肽基肽酶 IV(Dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)的活性。其中 α -葡萄糖苷酶位于小肠刷状缘处,其参与碳水化合物分解,将多糖、寡糖分解为单糖,促进其吸收并进入血液^[6]。 α -葡萄糖苷酶抑制剂通过抑制 α -葡萄糖苷酶活性来降低餐后血糖。 α -葡萄糖苷酶抑制剂结构类似于寡糖,主要是通过竞争性的结合 α -葡萄糖苷酶上的碳水化合物的结合位点,减少单糖的生成,降低血糖水平^[7]。二肽基肽酶 IV 是一种丝氨酸蛋白酶,其作用底物包括胰高血糖素样肽(Glucagonlike peptide, GLP)-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(Glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)^[8]。目前 DPP-IV 抑制剂是一种缓解 T2DM 的有效药物,主要是通过保护 GLP-1、GIP 不被 DPP-IV 灭活,延长肠降血糖素激素的作用,从而维持血糖稳态,有效控制 T2DM 患者血糖水平^[9]。

α -葡萄糖苷酶抑制剂和 DPP-IV 抑制剂都能有效的降低血糖,控制糖尿病的发展,目前已在临床上得到广泛应用,但是药物治疗常伴随着不良的反应和副作用,例如腹泻、腹胀和肝功能受损等。因此需要寻求安全可靠的方法以抑制 α -葡萄糖苷酶活性和 DPP-IV 的活性。大量研究发现益生菌能有效的抑制这两种酶的活性,具有降血糖的潜力,从而起到缓解糖尿病的作用。Zeng 等^[10]从 21 株益生菌筛选得出植物乳杆菌 ZF06-1, ZF06-3, IF2-14 和短乳杆菌 IF2-17 具有较高的 DPP-IV 和 α -葡萄糖苷酶抑制活性和益生菌特性,这也是首次表明乳酸杆菌能够抑制 DPP-IV 和 α -葡萄糖苷酶的活性。陈佩等^[11]测定了 7 株乳酸菌的 α -葡萄糖苷酶的抑制能力、抗氧化能力及其基本的益生特性,并以鼠李糖乳杆菌(*Lactocobacillus rhamnosus*)GG 为阳性对照菌株,发现干酪乳杆菌 CCFM0412 具有较好的 α -葡萄糖苷酶的抑制率(29.61%)及较高的抗氧化能力,具有潜在的降糖作用。闫芬芬等^[12]以 13 株乳酸杆菌为研究对象,通过测定菌株细胞代谢物(Cell-free excretory supernatants, CFS)和细胞内容物(Cell-free extracts, CFE)对 α -葡萄糖苷酶和 DPP-IV 活性的抑制率,来评定菌株的降糖作用,发现嗜酸乳杆菌

KLDS1.1003 的综合性能最佳:其对 α -葡萄糖苷酶的抑制率可达 10.29%,对 DPP-IV 的抑制率为 7.13%(CFS), 50.14%(CFE),具有良好的降糖潜力和益生特性,有助于抗糖尿病益生菌的应用。

体外降糖益生菌的筛选具有操作简单方便、周期短和成本费用低的优点,但需进一步利用动物和临床实验进行验证。目前体外降糖益生菌的筛选主要是以 α -葡萄糖苷酶和 DPP-IV 为靶点,期望探索更多的筛选靶点,更有利于糖尿病的防治。通过体外实验发现益生菌可能具有降糖的潜力,那么需要进一步通过体内实验来评价益生菌是否能起到降低血糖效果。

2 益生菌改善糖尿病作用的体内评价

糖尿病又被称为是无形的杀手,因为高血糖对人体有害,但是人体毫无感觉。所以血糖的评价是预防和治疗糖尿病的重要手段。其中 T2DM 的诊断包括以下 3 点:一天中任一时间血糖水平 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($200 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$);空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)水平 $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($126 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$);口服葡萄糖耐量实验 2 h 血糖水平 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($200 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)^[13]。并且有关报道指出空腹血糖和葡萄糖耐量实验(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)可用来评定胰岛素敏感性^[14]。相关报道也显示糖尿病患者心脏衰竭的概率大于非糖尿病患者,并且血糖越高,心脏衰竭的概率越大^[15]。新型冠状病毒(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)在糖尿病患者的死亡率高于非糖尿病患者,FBG $> 7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的死亡率高于 FBG $< 7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[16]。可见血糖控制和改善葡萄糖耐量对于糖尿病患者的重要性。要研究益生菌对糖尿病的缓解作用,那么前提必须明确益生菌能否起到降血糖的作用。目前有许多研究表明益生菌能起到很好的降血糖的效果。Chen 等^[17]研究鼠李糖乳杆菌 CCFM0528 对 T2DM 小鼠的血糖耐受性的改善作用,经过 12 周的干预,相对于模型组,鼠李糖乳杆菌 CCFM0528 血糖降低近 43%,葡萄糖曲线下的面积(Area under the curve of blood glucose, AUC)达 35%。Sabico 等^[18]以阿拉伯国家的 T2DM 患者为研究对象,8 株益生菌组合干预 6 个月,空腹血糖从基线 $11.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $7.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,下降了 38.5%。Cardinali 等^[19]报道了对常规药物二甲双胍治疗无效的两例 T2DM 患者,纳豆枯草芽孢杆菌 DG101 干预 4 个月后,两例患者的血糖都恢复正常水平(95 mg/dL)。同时也有比如干酪乳杆菌 K11^[20],副干酪乳杆菌 NL41^[21],动物双歧杆菌 01^[22],副干酪乳酸杆菌副干酪亚种 NTU101^[23]等也能在不同程度上降低血糖,起到缓解 T2DM 的作用。这说明来源不同的益生菌即使在不同的条件下,也能在一定程度上降低血糖,改善葡萄糖耐量,缓解 T2DM 的相关症状,所以有必要探讨一下益生菌缓解 T2DM 的机制。

3 益生菌缓解糖尿病的机制

体内评价确定了益生菌确实会对 2 型糖尿病患

者的血糖、餐后血糖、葡萄糖耐有一定的改善作用,那么有必要从分子的角度出发,更深入总结概括益生菌对2型糖尿病的作用机制。许多研究表明益生菌在一定程度能对T2DM起缓解作用,主要机制包括改善肠道菌群,调整免疫炎症反应,改善肠道屏障功能,减少氧化应激,增加短链脂肪酸的分泌等。并且各个机制之间是相互关联共同缓解T2DM的发生和发展(表1)。

3.1 改善肠道菌群

肠道菌群与人类的健康息息相关,肠道菌群是由 10^{14} 种细菌组成,是人类细胞总数的10倍以上,所有肠道微生物的基因组被称为“微生物组”,比人类核基因组大100多倍^[29]。肠道菌群失调,肠道内环境紊乱,人体便开始出现各种不适,甚至引发疾病。有关研究报道,与非糖尿病患者相比,T2DM患者粪便中普氏杆菌的浓度明显低于正常组^[30]。Larsen等^[31]发现糖尿病组厚壁菌门和梭状芽孢杆菌的比例显著降低($P=0.03$)。目前肠道菌群是治疗T2DM的靶点之一。益生菌可以在人体肠道定植,改善人体肠道菌群,调节代谢,维护肠道系统平衡。王艳明等^[32]发现复合益生菌组显著降低厚壁菌门、放线菌门和大肠埃希菌属水平、增加拟杆菌门和双

歧杆菌属水平,从而降低空腹血糖,改善葡萄糖耐受能力。张海平等^[33]给T2DM大鼠喂食碧悠益生菌发酵乳,与模型组对比,发现大鼠粪便中的大肠杆菌数量显著降低且嗜酸乳杆菌、长双歧杆菌和柔嫩梭菌的数量均显著升高,空腹血糖显著低于模型组。以上结果表明T2DM患者的肠道微生物的动态平衡被破坏,补充益生菌能改善肠道菌群结构,抑制有害菌繁殖,对T2DM的形成和发展有一定的预防作用。

3.2 调节免疫反应

正常情况下,肠道菌群处于动态平衡中,但是当肠道菌群失调时,革兰氏阳性细菌减少,革兰氏阴性细菌增多,会导致内毒素(Lipopolysaccharide, LPS)分泌增多,可能引发内毒素血症,导致胰岛 β 细胞破坏或凋亡^[34];同时炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素(Interleukin, IL)-6的释放增加以及抗炎细胞因子IL-10的减少,引发全身一系列的非特异性炎症反应,干扰胰岛信号传导,引发胰岛素抵抗,从而引发T2DM的发生^[35]。卢彩霞^[36]研究显示与健康对照组相比,T2DM患者体内IL-6、TNF- α 和IL-1 β 显著升高,导致患者免疫功能衰弱,加重病情的发展。有报道显示益生菌可以通过调节机体免疫功能,促进抗炎

表1 不同益生菌对T2DM的影响

Table 1 Effect of different probiotics on type 2 diabetes mellitus

分类	菌株	周期	剂量(CFU/d)	对象	作用	参考文献
干酪乳杆菌 副干酪乳杆菌	Q14 G15	6周	8×10^9	高脂喂养和STZ(35 mg/kg)诱导的T2DM Wistar大鼠	改善葡萄糖耐量 IL-1 β 、IL-6、IL-8下降 丁酸盐、乙酸盐上升GLP-1、PYY上升 结肠ZO-1、Muc2、Occludin上升	[24]
沙克乳酸杆菌	OK67	4.5周	10^9	C57BL/6J小鼠	FBG、insulin和 结肠中LPS、TNF- α 、IL-1 β 下降、IL-10上升 结肠ZO-1、occludin和claudin-1上升	[25]
副干酪乳杆菌	NL14	12周	10^{10}	高脂喂养和STZ(30 mg/kg)诱导的T2DM SD大鼠	FBG、瘦素、HbA1c和肝脏中MDA下降 肝脏中GSH上升 GSH-PX上升、CAT上升、SOD上升 保护胰岛 β 细胞的功能	[21]
干酪乳杆菌	CCFM0412	12周	4×10^9	高脂喂养和STZ(100 mg/kg)诱导的T2DM C57BL/6J小鼠	FBG、HbA1c和TC、TG、LDL-C下降 肝脏中GSH上升、GSH-PX上升、SOD上升、血清中TNF- α 下降、IL-10上升	[26]
双歧双歧杆菌 乳酸双歧杆菌 嗜酸乳杆菌 短乳杆菌 干酪乳杆菌 唾液乳杆菌 乳酸乳球菌 乳酸乳杆菌	W23 W52 W37 W63 W56 W24 W19 W58	6个月	5×10^9	30~60岁的T2DM患者	FBG、insulin和 TC、TG下降 Adiponectin上升 血清中TNF- α IL-6下降	[18]
罗伊氏乳杆菌	ADR-1 ADR-3	6个月	4×10^9 2×10^{10}	25~70岁的T2DM患者	ADR-1降低HbA1c、胆固醇的含量,增加罗伊氏乳杆菌的数量 ADR-3减少IL-1 β ,增加罗伊氏乳杆菌和双歧杆菌的数量	[27]
副干酪乳杆菌	NTU101	9周	10^7 10^8 10^9	高脂高果糖喂养的SD大鼠	FBG、insulin下降 血清LPS、IL-6、TNF- α 下降 结肠occludin上升 肝脏GLUT2、GLUT4上升 脂肪组织Adiponectin上升	[23]
植物乳杆菌	NCU116	5周	10^9	高脂和STZ(30 mg/kg)诱导T2DM Wistar大鼠	FBG、GLP-1、PYY下降 TC、TG、LDL-C下降 SOD和GSH-PX上升、MDA下降 乙酸、丙酸、丁酸上升	[28]

因子的分泌和减少促炎因子的分泌,从而预防和控制 T2DM 的发生。Lim 等^[25]研究表明小鼠口服乳酸杆菌 sakei OK67,可以通过减少促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达改善 HFD 诱导的高血糖。Chen 等^[17]研究显示,鼠李糖乳杆菌 CCFM0528 增加血清中抗炎因子 IL-4 和 IL-10 的表达,减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的表达,进一步在脾脏中测定了这些炎症因子的表达情况,更好的证实鼠李糖乳杆菌 CCFM0528 对糖尿病的保护作用是通过调节宿主免疫反应来实现的。

3.3 减少氧化应激反应

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内的氧化和抗氧化系统失衡,大量的自由基产生并聚合,导致组织损伤,引发各种疾病^[37]。氧化应激和糖尿病及糖尿病的并发症关系密切,主要通过损伤胰岛 β 细胞,降低组织对胰岛素的敏感性,引起血糖升高,导致糖尿病的发生和发展。付建芳等^[38]研究表明相对于健康对照组, T2DM 患者空腹和餐后 2 h 的 SOD 水平显著降低,MDA 水平显著增加。而报道显示抗氧化剂可以通过清除自由基中间产物终止链式反应,并通过中和自由基来抑制其他氧化反应^[39],逆转氧化应激对机体造成的损害,缓解糖尿病及其并发症的发展。益生菌被认为是一种新兴的有效抗氧化剂来源,Zheng 等^[40]报道摄入益生菌和合生元可显著增加糖尿病患者的血清抗氧化指标如:总抗氧化能力(Total antioxidant capacity, TAC)和谷胱甘肽(Glutathione, GSH),并降低丙二醛(Malondialdehyde, MDA)的表达。Zhang 等^[22]表明动物双歧杆菌 01 可显著恢复糖尿病大鼠肝脏超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)和 GSH 活性,降低 MDA 水平,同时增加 Nrf2 的表达,减少 Keap1 的表达,起到抗糖尿病的作用。Zhu 等^[21]研究发现与 T2DM 大鼠相比,喂养副干酪乳杆菌 NL41 能显著性的增加肝脏中 GSH、CAT、SOD 的水平,降低 MDA 的含量,使血糖恢复至正常水平,保护了胰岛 β 细胞的功能进而缓解 T2DM 的发展。

3.4 增加短链脂肪酸的含量

短链脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFAs)是肠道微生物发酵膳食纤维的主要产物,主要有乙酸、丙酸和丁酸,在宿主内发挥着相应的作用^[41]。研究表明,SCFAs 在调节宿主代谢中起着关键作用,SCFAs 主要通过 G 蛋白质偶联受体(G protein-coupled receptor, GPR)43 和 41 发挥生物效应^[42]。SCFAs 和 GPRs 的结合将刺激下游肠道激素 GLP-1 和胃肠多肽酪酪肽(Peptide YY, PYY)的分泌^[43],这两种激素都能起到降低血糖的作用,从而缓解糖尿病的发生。潘虹等^[44]研究发现高脂膳食大鼠的血糖显著升高,粪便短链脂肪酸水平显著降低,加速了 2 型糖尿

病的发病进程。朱晓振等^[45]研究表明灌胃丙酸钠可以显著降低 T2DM 小鼠的血糖水平和胰岛素抵抗。可见短链脂肪酸和 2 型糖尿病的发展密切相关,而补充益生菌会增加短链脂肪酸的含量,起到降低血糖水平的作用。Li 等^[24]研究发现乳酸菌 G15 和 Q14 显著增加了 SCFAs 细菌的产生(柔嫩梭菌和普氏拟杆菌),并且上调了乙酸盐和丁酸盐的浓度,同时结肠中 GPR43 mRNA 表达增加了 1.5 倍,激素 GLP-1 和 PYY 的浓度也显著增加($P<0.05$),起到修复 2 型糖尿病小鼠葡萄糖不耐受的作用。许女等^[46]报道植物乳杆菌 173 可以促进 SCFAs 的产生,并且可以显著提高大鼠肠道中 GPR43 和 GPR41 基因的表达量,显著改善了大鼠血糖、血脂和激素水平。白璐等^[20]将干酪乳杆菌 K11 饲喂高脂饮食和 STZ 诱导的 2 型糖尿病小鼠,结果表明,与模型组大鼠相比,干酪乳杆菌 K11 治疗显著提升了乙酸、丙酸和丁酸的含量水平(69.61%、16.07% 和 52.69%),并且显著增加了 GLP-1 的分泌,降低了 T2DM 小鼠的血糖。

3.5 调节肠道屏障

肠道屏障是机体防御功能的一道重要防线,肠道屏障功能主要是由肠黏膜屏障来实现的,肠黏膜屏障最为重要的是机械屏障,正常情况下能有效阻止细菌及 LPS 等有害物质透过肠粘膜进入血液,维持机体内环境的稳定^[47]。当肠道屏障功能损坏,肠黏膜屏障受损,肠道通透性增加,细菌内毒素进入血液,诱发炎症和胰岛素抵抗是导致 2 型糖尿病发生的重要原因^[48]。Horton 等^[49]首次证明 T2DM 患者肠道通透性的变化,结果显示 T2DM 患者肠道通透性显著增加,并与炎症因子 TNF- α 和 IL-6 水平的增加相关。因此,保护肠上皮紧密连接、维护黏膜屏障在糖尿病的防治中有着重要意义。Hung 等^[23]用副干酪乳杆菌亚种 NTU101 喂养高脂高果糖诱导的 2 型糖尿病大鼠,结果表明,9 周副干酪乳杆菌亚种 NTU101 的治疗可恢复结肠中紧密连接蛋白 Occludin mRNA、肝脏 GLUT2 mRNA 和脂肪组织 GLUT4 mRNA 的表达,增加血清中 LPS 的分泌,明显降低了大鼠的空腹血糖。许女等^[46]研究表明给高脂饮食及注射 STZ 诱导的 2 型糖尿病大鼠喂食植物乳杆菌 173,可以显著上调肠道紧密连接蛋白 ZO-1、Claudin、Occludin 及黏蛋白 MUC2 基因的表达,增强肠道黏膜屏障功能,从而起到降低血糖作用。

4 结语

本文阐述了体外具有降糖潜力益生菌的筛选方法,体内评价益生菌的降糖效果和降糖机制,更好的为探索开发具有缓解甚至治疗糖尿病的益生菌提供方向。但是糖尿病机制复杂多样,个体之间存在着特异性,加之不同益生菌的作用机制及其效果也有所不同。因此,未来应在综合考虑以上各因素的基础上探寻更多的降糖靶点,做到“对症下药”来更好的缓解糖尿病。同时还可以考虑复合益生菌产品的开发,通

过不同菌株之间的协同作用更好的起到缓解糖尿病的作用。此外,目前体外筛选降糖菌株的方法比较单一,可以与更多的体内降糖靶点相结合,在体外寻找更多筛选降糖菌株的方法,为具有缓解糖尿病作用的益生菌产品的研发奠定一定的基础。

参考文献

- [1] POUYA S, INGA P, PARASKEVI S, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2019(157): 1–10.
- [2] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018(138): 271–281.
- [3] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): 62–69.
- [4] LI B Y, XU X Y, GAN R Y, et al. Targeting gut microbiota for the prevention and management of diabetes mellitus by dietary natural products[J]. Foods, 2019, 440(8): 1–10.
- [5] LUTFIYE Y E, TULAY O, ARZU A B. Assessment of socio-demographic factors, health status and the knowledge on probiotic dairy products[J]. Food Science and Human Wellness, 2020: 1–8.
- [6] 李洪梅. α -葡萄糖苷酶抑制剂的临床应用[J]. 中国医刊, 2007, 42(10): 19–21. [LI H M. Clinical application of α -glucosidase inhibitor[J]. Chinese Journal of Medicine, 2007, 42(10): 19–21.]
- [7] 顾觉奋, 陈紫娟. A-葡萄糖苷酶抑制剂的研究及应用[J]. 药科学进展, 2009, 33(2): 62–67. [GU J F, CHEN Z J. The studies and applications of α -glucosidase inhibitors[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2009, 33(2): 62–67.]
- [8] 张群子, 范瑛, 汪年松. 二肽基肽酶 4 抑制剂在糖尿病肾病患者中的应用和疗效评价[J]. 世界临床药物, 2020, 41(10): 758–763. [ZHANG Q Z, FAN Y, WANG N S. Application and efficacy evaluation of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor inpatients with diabetic nephropathy[J]. World Clinical Drugs, 2020, 41(10): 758–763.]
- [9] 陈卓, 张庆文. DPP-4 抑制剂研究进展[J]. 上海医药, 2013, 34(7): 50–54. [CHEN Z, ZHANG Q W. Research progress in dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2013, 34(7): 50–54.]
- [10] ZENG Z, LUO J Y, ZUO F L, 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.
- [11] 陈佩, 党辉, 张秋香, 等. 1 株具有潜在降糖作用的益生菌的筛选[J]. 中国食品学报, 2014, 14(11): 27–33. [CHEN P, DANG H, ZHANG Q X, et al. Screening of a probiotic with potential hypoglycemic effect[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2014, 14(11): 27–33.]
- [12] 闫芬芬, 史佳鹭, 李娜, 等. 具有 α -葡萄糖苷酶和二肽基肽酶 IV 抑制作用降糖益生菌的筛选[J]. 食品科学, 2019, 40(20): 152–158. [YAN F F, SHI J L, LI N, et al. Screening for potential novel probiotic lactobacillus strains with high dipeptidyl peptidase IV and α -glucosidase inhibitory activity[J]. Food Science, 2019, 40(20): 152–158.]
- [13] YUTAKA S, KISHIO N, NAKO T, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2010, 1(5): 212–228.
- [14] MIGUEL A, ERIKA S, SARA W. Optimized fasting and OGTT-based simple surrogate methods for assessing insulin sensitivity[J]. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2019(13): 2683–2687.
- [15] AUNE D, SCHLESINGER S, NEUENSCHWANDER M, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 2018(28): 1081–1091.
- [16] LI J Y, YOU Z, WANG Q, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future[J]. Microbes and Infection, 2020(22): 80–85.
- [17] CHEN P, ZHANG Q X, DANG H, et al. Oral administration of *Lactobacillus rhamnosus* CCFM0528 improves glucose tolerance and cytokine secretion in high-fat-fed, streptozotocin-induced type 2 diabetic mice[J]. Journal of Functional Foods, 2014(10): 318–326.
- [18] SHAUN S, AYAH A M, NASSER M A D, et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clinical Nutrition, 2019(38): 1561–1569.
- [19] NÉSTOR C, CARLOS B, FACUNDO R A, et al. Two cases of type 2 diabetes mellitus successfully treated with probiotics[J]. Clinical Case Reports, 2020(8): 3119–3124.
- [20] 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 J, LIANG X, et al. Administration of probiotics on type 2 diabetes mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2020, 41(19): 339–346.]
- [21] ZENG Z, YUAN Q P, YU R, et al. Ameliorative effects of probiotic *Lactobacillus paracasei* NL41 on insulin sensitivity, oxidative stress, and beta-cell function in a type 2 diabetes mellitus rat model[J]. Molecular Nutrition Food Research, 2019: 1–9.
- [22] ZHANG J L, WANG S B, ZENG Z, et al. Anti-diabetic effects of *Bifidobacterium animalis* 01 through improving hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic rat model[J]. Journal of Functional Foods, 2020(67): 1–10.
- [23] SZU C H, WEI T T, TZU M P. *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, 2014(24): 472–481.
- [24] LI K K, TIAN P J, WANG S D, et al. Targeting gut microbiota: *Lactobacillus* alleviated type 2 diabetes via inhibiting LPS secretion and activating GPR43 pathway[J]. Journal of Functional Foods, 2017(38): 561–570.
- [25] SU M L, JIN J J, KYUNG H W, et al. *Lactobacillus sakei* OK67 ameliorates high-fat diet-induced blood glucose intolerance and obesity in mice by inhibiting gut microbiota lipopolysaccharide production and inducing colon tight junction protein expression[J]. Nutrition Research, 2016(36): 337–348.
- [26] CHEN P, ZHANG Q X, DANG H, et al. Antidiabetic effect

- of *Lactobacillus casei* CCFM0412 on mice with type 2 diabetes induced by a high-fat diet and streptozotocin[J]. *Nutrition*, 2014(30): 1061–1068.
- [27] MING C H, WAN H T, YU P J, et al. The beneficial effects of *Lactobacillus reuteri* ADR-1 or ADR-3 consumption on type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. *Scientific Reports*, 2018(8): 1–11.
- [28] LI C, DING Q, NIE S P, et al. Carrot juice fermented with *Lactobacillus plantarum* NCU116 ameliorates type 2 diabetes in rats[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62: 11884–11891.
- [29] MA Q T, LI Y Q, LI P F, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019(117): 1–11.
- [30] FATEMEH NM, MANSOUR S, MOHAMMAD E K, et al. The association of type II diabetes with gut microbiotacomposition[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2017(110): 630–636.
- [31] NADJA L, FINN K V, FRANS W J, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. *Plos One*, 2010, 5(2): 1–10.
- [32] 王艳明, 妮尔热·阿布都外力, 迪娜热尔·迪力达西, 等. 驼乳源益生菌对 db/db 鼠肠道菌群的调节作用[J]. *中国微生物学杂志*, 2019, 31(12): 1365–1371. [WANG Y M, NIGARE A B D W L, DINAREER D L D X, et al. Effects of composite probiotics isolated from fermented camel milk on intestinal microbiota in db/db diabetic mice[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2019, 31(12): 1365–1371.]
- [33] 张海平, 李微, 李瑞英, 等. 益生菌发酵乳对糖尿病大鼠血糖水平和肠道菌群的影响[J]. *营养学报*, 2018, 40(5): 454–458. [ZHANG H P, LI W, LI R Y, et al. Effects of probiotic fermented milk on blood glucose levels and intestinal microbiota in diabetic rats[J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2018, 40(5): 454–458.]
- [34] PATRICE D C, JACQUES A, MIGUEL A I, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56: 1761–1772.
- [35] NATHALIA G C, LIRLANDIA P S, MARINEZ O S, et al. The linkage between inflammation and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2013(99): 85–92.
- [36] 卢彩霞. 2 型糖尿病患者内分泌有关指标的紊乱及临床意义研究[J]. *当代医学*, 2021, 27(1): 180–181. [LU C X. Study on the disturbance and clinical significance of endocrine related indexes in type 2 diabetes[J]. *Contemporary Medicine*, 2021, 27(1): 180–181.]
- [37] 王全伟, 凡文博, 王智昊, 等. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(1): 270–273. [WANG Q W, FAN W B, WANG Z H, et al. Research progress on the relationship between oxidative stress and cardiovascular diseases[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2014, 34(1): 270–273.]
- [38] 付建芳, 姬秋和, 张锐, 等. 2 型糖尿病患者血糖和氧化应激水平相关性研究[J]. *实用预防医学*, 2011, 18(4): 604–605. [FU J F, JI Q H, ZHANG R, et al. Study on correlation between plasma glucose and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Practical Preventive Medicine*, 2011, 18(4): 604–605.]
- [39] VIJENDRA M, CHANDNI S, NARENDRA M, et al. Probiotics as potential antioxidants: A systematic review[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015(63): 3615–3626.
- [40] ZHENG H J, GUO J, QI J, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pharmacological Research*, 2019: 1–36.
- [41] DIPEEKA K M, SRIRAM S. Short chain fatty acids, pancreatic dysfunction and type 2 diabetes[J]. *Pancreatology*, 2019: 1–11.
- [42] MYUNG H K, SEUNG G K, JEONG H P, et al. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013: 1–27.
- [43] 李琳琳, 杨浩, 王辉. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与 2 型糖尿病的关系[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(12): 1517–1521. [LI L L, YANG H, WANG Y. The relationship between short-chain fatty acids, metabolites of intestinal flora and type 2 diabetes[J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2017, 40(12): 1517–1521.]
- [44] 潘虹, 王俏梅. 高脂膳食所致大鼠高血糖及其与肠道菌群、代谢产物的相关性实验研究[J]. *药物分析杂志*, 2019, 39(2): 280–285. [PAN H, WANG Q M. Experimental study on hyperglycemia induced by high-fat diet in rats and its correlation with intestinal flora and metabolites[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2019, 39(2): 280–285.]
- [45] 朱晓振, 张菡菡, 孟现尧, 等. 短链脂肪酸改善 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗和胰腺损伤[J]. *现代食品科技*, 2020, 36(8): 1–7. [ZHU X Z, ZHANG H H, MENG X Y, et al. Short-chain fatty acids reduced insulin resistance and pancreatic damage in type 2 diabetic mice[J]. *Modern Food Science and Technology*, 2020, 36(8): 1–7.]
- [46] 许女, 郭宏萍, 杨光, 等. 山西老陈醋源植物乳杆菌 173 对 II 型糖尿病大鼠的降血糖机制[J/OL]. *中国食品学报*. 2020: 1–14. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4528.TS.20201119.0957.002.html>. [XU N, GUO H P, YANG G, et al. Hypoglycemic mechanism of *Lactobacillus plantarum* 173 isolated from Shanxi aged vinegar on type II diabetes rats[J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2020: 1–4. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4528.TS.20201119.0957.002.html>.]
- [47] 胡红莲, 高民. 肠道屏障功能及其评价指标的研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2012, 48(17): 78–82. [HU H L, GAO M. Research progress of intestinal barrier function and its evaluation index[J]. *Chinese Journal of Animal Husbandry*, 2012, 48(17): 78–82.]
- [48] 朱宗涛, 韩冰, 万峰, 等. 益生菌对糖尿病干预作用的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2017, 38(21): 321–324, 330. [ZHU Z T, HAN B, WAN F, et al. Research progress on the interventional effects of probiotics on diabetes[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2017, 38(21): 321–324, 330.]
- [49] HORTON F, WRIGHT J, SMITH L, et al. Increased intestinal permeability to oral chromium (51 Cr)-EDTA in human type 2 diabetes[J]. *Diabetic Medicine*, 2013, 31(5): 559–563.