

• 内分泌系统疾病的实验室检测专题 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.14.002

益生菌联合度拉糖肽治疗对 T2DM 患者肠道菌群及血清 TNF- α 水平的影响^{*}

吴巧娟, 张孟宇, 田金霞

河北省张家口市第一医院内分泌科, 河北张家口 075000

摘要:目的 探讨益生菌联合度拉糖肽治疗对 2 型糖尿病(T2DM)患者肠道菌群及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。方法 选择 2022 年 7 月至 2023 年 12 月该院收治的 T2DM 患者 148 例为研究对象,经随机数字表法分为对照组、观察组,各 74 例。对照组在常规干预基础上皮下注射度拉糖肽,观察组在对照组基础上加用双歧杆菌四联活菌。比较 2 组血糖指标和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、肠道菌群、炎症因子、临床疗效、不良反应发生情况。结果 排除脱落病例,最终纳入观察组 68 例,对照组 72 例。治疗后,2 组空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平及 HOMA-IR 均降低,治疗后观察组肠球菌、酵母菌数量均降低,双歧杆菌、乳杆菌数量均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后观察组 FBG、2 h PG、HbA1c、IL-6、TNF- α 水平及 HOMA-IR、肠球菌、酵母菌均明显低于对照组,双歧杆菌、乳杆菌均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组总有效率(95.59%)明显高于对照组(76.39%),观察组不良反应发生率(4.41%)明显低于对照组(15.28%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 益生菌联合度拉糖肽治疗能够有效改善 T2DM 患者的肠道菌群情况,减轻血清 TNF- α 水平。

关键词: 2 型糖尿病; 度拉糖肽; 益生菌; 肠道菌群; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R587.1; R977.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)14-1878-05

Impacts of probiotics combined with dulaglutide on gut microbiota and serum tumor TNF- α level in patients with T2DM^{*}

WU Qiaojuan, ZHANG Mengyu, TIAN Jinxia

Department of Endocrinology, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of probiotics combined with dulaglutide on gut microbiota and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 148 patients with T2DM admitted to Zhangjiakou First Hospital from July 2022 to December 2023 were selected as the research objects, and divided into the control group and the observation group, with 74 cases in each group by the random number table method. The control group received subcutaneous injection of dulaglutide on the basis of routine intervention, while the observation group received Quadruple live bifidobacteria on the basis of the control group. The blood glucose indicators, insulin resistance index (HOMA-IR), intestinal flora, inflammatory factors, clinical efficacy and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Ultimately, exclude dropped cases, 68 cases were included in the observation group and 72 cases in the control group. After treatment, the levels of fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA1c), 2-hour postprandial blood glucose (2 h PG), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), HOMA-IR in both groups decreased, and Enterococcus, Yeast numbers in the observation group decreased, while Bifidobacterium and Lactobacillus numbers increased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of FBG, HbA1c, 2-hour PG, IL-6, TNF- α , HOMA-IR, Enterococcus and Yeast numbers in the observation group were significantly lower than those in the control group, while Bifidobacterium and Lactobacillus numbers were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the total effective rate of the observation group (95.59%) was significantly higher than that of the control group (76.39%), and the rate of adverse reactions in the observation group (4.41%) was significantly lower than that in the control group (15.28%), the differences

* 基金项目: 河北省 2023 年度医学科学研究课题计划项目(20232063)。

作者简介: 吴巧娟, 女, 副主任医师, 主要从事内分泌疾病方向研究。

were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of probiotics combined with dulaglutide can improve effectively the gut microbiota of T2DM patients and reduce serum TNF- α level.

Key words: type 2 diabetes mellitus; dulaglutide; probiotics; gut microbiota; tumor necrosis factor- α

糖尿病为临床常见代谢系统疾病,以 2 型糖尿病(T2DM)最为常见,约占糖尿病患者群体的 90%^[1-2]。T2DM 不仅能使患者机体长期处于内分泌代谢紊乱状态,而且随着病情进展,可诱发包括心血管系统疾病、神经系统疾病、视网膜病变等在内的多种并发症,严重影响患者的身体健康和生活质量^[3-4]。相关调查研究显示,截至 2021 年,世界范围内的 T2DM 患者数量超过了 4.19 亿,且仍呈逐年增加趋势^[5]。目前针对 T2DM 患者的治疗主要以合理饮食和运动干预为基础,加用降糖药物进行治疗^[6]。度拉糖肽作为美国糖尿病协会^[7]和中华医学会糖尿病学分会^[8]推荐的新型强效降糖药物,可降低血糖而不增加低血糖风险、减少心血管疾病发生和胰岛素抵抗、减轻 T2DM 患者体质量,但具有较高的胃肠道不良反应发生率。肠道菌群参与机体能量代谢过程,能够有效调控糖类物质、脂质、蛋白质水平,与 T2DM 发生、发展具有密切联系^[9-10]。益生菌是一种有益于宿主的生物活性成分,具有抗感染、改善炎症和增强免疫等作用,在炎症性肠病、高血压、T2DM 等多种疾病的治疗中均有良好疗效^[11]。肠道菌群种类较多,有益菌,如双歧杆菌、乳杆菌等可以改变肠道微生物菌群,维持有益菌的菌群平衡,有助于维持机体肠道微生物平衡,调节机体糖脂代谢,减少有害菌繁殖。但有关益生菌和度拉糖肽联合应用于 T2DM 的研究临床较少见,故本研究探讨该方案在 T2DM 患者中的应用效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本量计算通过 $n = \frac{\pi_1(100-\pi_1) + \pi_2(100-\pi_2)}{(\pi_1 - \pi_2)^2} f(\alpha, \beta)$ 进行,其中 n = 单组样本数量, π_1 、 π_2 分别代表观察组、对照组预期有效率,根据预试验结果记为 $\pi_1 = 95$ 、 $\pi_2 = 76$, α 、 β 分别表示 I、II 类错误,研究中取 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$,查 $f(\alpha, \beta)$ 数值表查出 $f(0.05, 0.10) = 10.5$,计算得到 $n = 67$,考虑存在 10% 脱落情况,则 n 应取 74, $2n = 148$ 例。选取 2022 年 7 月至 2023 年 12 月本院收治的 148 例 T2DM 患者为研究对象。纳入标准:符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[8] 相关诊断标准;年龄 35~75 岁;T2DM 病程 > 1 年;患者经口服降糖药(二甲双胍/磺胺类)治疗后血糖仍难以得到稳定控制;糖化血红蛋白(HbA1c)水平 $\geq 7.0\%$;临床资料完整。排除标准:合并重要脏器功能不全、内分泌或免疫系统疾病、恶性肿瘤;患者入组前 1 个月内曾用过抗菌药物或微生物制剂;存在消化系统疾病或有胃肠道手术史;其他类型糖尿病或合并严重的糖尿病急性并发症;存在精神疾病或认知障碍;对受试药物

过敏。脱落标准:失访患者;未按医嘱中规定疗程、剂量用药,或自行服用其他药物;患者因个人原因不愿继续接受治疗。通过随机数字表法将 148 例研究对象分为观察组、对照组,每组 74 例。所有患者及家属均签署知情同意书,本研究获得本院医学伦理委员会批准(20220643)。

1.2 治疗方法 2 组患者入组后均继续接受原有口服降糖药物治疗和饮食、运动、健康教育等常规干预。对照组皮下注射度拉糖肽(Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG; 国药准字 SJ20190021; 0.75 mg/0.5 mL),1 次/周,根据患者血糖控制程度,调整注射剂量,0.75~1.50 mg/次。观察组在常规干预和度拉糖肽治疗基础上加用双歧杆菌四联活菌(杭州远大生物制药有限公司; 国药准字 S20060010; 0.5 g/片)口服,1.5 g/次,3 次/d。2 组均进行为期 12 周治疗。嘱患者治疗结束后到院复查。

1.3 检测方法

1.3.1 血糖指标检测和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)计算 治疗前、治疗 12 周后采集 2 组空腹静脉血 5 mL,经离心半径 10 cm 的 BCS16 离心机(西安铭朗医疗设备有限公司; 国械注准 20233100689)以 3 500 r/min 离心 15 min 后取血清标本分装于 2 支试管中。使用全自动生化分析仪(生产厂家:重庆润康生物科技有限公司; 注册证编号:渝械注准 20192220170; 型号规格:RC-480)检测一份血清标本中空腹血糖(FBG)、HbA1c、空腹胰岛素水平。采集患者餐后 2 h 指尖血,使用血糖仪(生产厂家:杭州微策生物技术股份有限公司; 注册证编号:浙械注准 20232221715; 型号规格:VGM84)检测餐后 2 h 血糖(2 h PG)。HOMA-IR = FBG(mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素(U/L)/22.5。

1.3.2 炎症因子水平检测 采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购自武汉默沙克生物有限公司)检测另一份血清标本中白细胞介素-6(IL-6, 产品编号 BA23047)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α , 产品编号 kt98069)水平。

1.3.3 肠道菌群检测 收集 2 组治疗前、治疗 12 周后的新鲜粪便 5 g,加入甘油以 10 倍法连续稀释至 1×10^{-8} ,使用滴注法将稀释后粪便标本接种于培养皿内。肠球菌(培养基为 Slanetz and Bartley 琼脂)、酵母菌(培养基为 Sabouraud 葡萄糖琼脂)采用 90 mm 无菌塑料培养皿培养,在 37 $^{\circ}$ C 普通需氧温箱内培育 24 h。双歧杆菌(培养基为改良 MRS 琼脂)、乳杆菌(培养基为改良 MRS 琼脂)采用厌氧专用培养皿培养,在 37 $^{\circ}$ C 厌氧箱内培育 45 h,直至肉眼观察可见菌落(不需要放大)培养结束。对单克粪便内含菌数量进行计算,菌落数(CFU/g) = 平均菌落数 $\times$ 稀释倍

数 $\times 10$, 并使用对数值 $\lg\text{CFU/g}$ 表示最终结果。

1.3.4 资料收集 收集患者性别、年龄、体质量指数、T2DM 病程等资料。

1.4 临床疗效判断 参考《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[12] 进行临床疗效判断。显效: 患者临床症状消失或有明显改善, FBG 降低 $>40\%$, HbA1c 恢复正常; 有效: 患者临床症状有所好转, FBG 降低 $20\% \sim 40\%$, HbA1c 降低 $>10\% \sim 20\%$; 无效: 患者临床症状和相关指标未达上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 不良反应 记录 2 组治疗过程中不良反应发生情况。

1.6 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组一般资料比较 研究过程中观察组脱落 6 例, 对照组脱落 2 例, 故最终纳入观察组 68 例, 对照

组 72 例。观察组中男 36 例, 女 32 例, 平均年龄 (56.47 ± 8.63) 岁; 平均 T2DM 病程 (3.65 ± 1.02) 年; 平均体质量指数 $(26.46 \pm 2.15) \text{ kg/m}^2$ 。对照组中男 45 例, 女 27 例, 平均年龄 (57.28 ± 8.14) 岁; 平均 T2DM 病程 (3.75 ± 0.96) 年; 平均体质量指数 $(26.68 \pm 2.07) \text{ kg/m}^2$ 。2 组一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 2 组血糖指标和 HOMA-IR 比较 治疗前, 2 组 FBG、2 h PG、HbA1c 水平及 HOMA-IR 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 2 组 FBG、2 h PG、HbA1c 水平及 HOMA-IR 均降低, 且观察组明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 2 组肠道菌群比较 治疗前, 2 组肠球菌、酵母菌、双歧杆菌、乳杆菌数量比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组肠球菌、酵母菌数量均降低, 双歧杆菌、乳杆菌数量均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组肠球菌、酵母菌数量明显低于对照组, 双歧杆菌、乳杆菌数量明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组血糖指标和 HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)		HbA1c(%)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	68	10.12 $\pm$ 0.66	6.27 $\pm$ 0.61*	12.89 $\pm$ 1.44	7.44 $\pm$ 1.12*	8.11 $\pm$ 1.04	6.48 $\pm$ 0.62*	3.23 $\pm$ 0.28	1.76 $\pm$ 0.18*
对照组	72	10.04 $\pm$ 0.69	7.38 $\pm$ 0.72*	12.75 $\pm$ 1.38	8.83 $\pm$ 1.27*	8.04 $\pm$ 1.13	7.10 $\pm$ 0.83*	3.18 $\pm$ 0.31	2.11 $\pm$ 0.23*
<i>t</i>		0.700	−9.814	0.587	−6.853	0.381	−4.985	1.000	−9.988
<i>P</i>		0.485	<0.001	0.558	<0.001	0.704	<0.001	0.319	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 2 组肠道菌群比较($\bar{x} \pm s, \lg\text{CFU/g}$)

组别	<i>n</i>	肠球菌		酵母菌		双歧杆菌		乳杆菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	68	9.82 $\pm$ 1.07	8.27 $\pm$ 0.53*	5.77 $\pm$ 0.73	4.22 $\pm$ 0.43*	7.83 $\pm$ 0.82	9.24 $\pm$ 0.96*	5.72 $\pm$ 0.56	7.38 $\pm$ 0.64*
对照组	72	9.71 $\pm$ 1.11	9.69 $\pm$ 0.75	5.68 $\pm$ 0.76	5.60 $\pm$ 0.59	7.78 $\pm$ 0.87	7.90 $\pm$ 0.85	5.69 $\pm$ 0.59	5.82 $\pm$ 0.63
<i>t</i>		0.596	−12.869	−0.714	−15.739	0.349	8.755	0.308	14.531
<i>P</i>		0.552	<0.001	0.477	<0.001	0.727	<0.001	0.758	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 2 组炎症因子水平比较 治疗前, 2 组 IL-6、TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 IL-6、TNF- α 水平均降低, 且观察组明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 2 组临床疗效比较 观察组总有效率(95.59%) 明显高于对照组(76.39%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.528, P = 0.001$)。见表 4。

2.6 2 组不良反应发生情况比较 观察组不良反应发生率(4.41%) 明显低于对照组(15.28%), 差异有

统计学意义 ($\chi^2 = 4.588, P = 0.032$)。见表 5。

表 3 2 组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	<i>n</i>	IL-6		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	68	45.67 $\pm$ 5.16	19.62 $\pm$ 2.85*	15.88 $\pm$ 3.26	7.68 $\pm$ 1.47*
对照组	72	44.82 $\pm$ 5.23	29.43 $\pm$ 3.68*	15.34 $\pm$ 3.45	12.10 $\pm$ 2.08*
<i>t</i>		0.967	−17.563	0.951	−14.443
<i>P</i>		0.335	<0.001	0.343	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 2 组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	68	42(61.77)	23(33.82)	3(4.44)	65(95.59)
对照组	72	35(48.61)	20(27.78)	17(23.61)	55(76.39)*

注:与观察组比较,*P<0.05。

表 5 2 组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	恶心	腹泻	腹胀	呕吐	合计
观察组	68	2(2.94)	0(0.00)	1(1.47)	0(0.00)	3(4.41)
对照组	72	4(5.56)	2(2.78)	3(4.17)	2(2.78)	11(15.28)*

注:与观察组比较,*P<0.05。

3 讨 论

T2DM 是指由于多种因素共同作用引起的胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗、机体血糖水平升高,常见于中老年群体^[13-14]。随着生活习惯的改变和人口老龄化进程加快,T2DM 发病率呈现逐年升高趋势^[15]。T2DM 初期无症状,随着疾病发展,血糖水平升高,患者可出现多饮、多食、多尿,体质量下降的典型症状,并可合并心脑血管疾病、糖尿病足、神经系统病变等多种并发症,对患者生活质量和预期寿命造成严重影响^[16]。由于 T2DM 需长期用药,因此,选择合适的治疗方式对患者控制血糖、减少并发症、提高生活质量意义重大。

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是由肠道 L 细胞分泌的肽类激素,可通过激活胰岛 β 细胞上的 GLP-1 受体和抑制胰岛 β 细胞凋亡来达到保护 T2DM 患者胰岛功能,延缓疾病进展,减少并发症发生的目的^[17]。度拉糖肽作为近年来临床常用的 GLP-1 受体激动剂之一,与内源性人类 GLP-1 片段结构同源性达 90%,且作为长效 GLP-1 受体激动剂,每周仅需给药 1 次即可达到治疗效果,得到了较多患者的青睐^[18]。此外,肠道作为机体重要代谢器官,在维护宿主生理健康方面作用重大,而肠道菌群又在很大程度上参与了宿主的营养、免疫、代谢功能,被认为是 T2DM 治疗的潜在重要靶点^[19-20]。双歧杆菌四联活菌片作为一种微生态制剂,可促进肠道微生态平衡,抑制致病菌繁殖^[21]。基于此,本研究通过双歧杆菌四联活菌和度拉糖肽的联合应用,探讨其在 T2DM 患者中的应用效果。

胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、机体炎症反应是 T2DM 患者的主要病理特征,而肠道微环境失调又与 T2DM 发生、发展及胰岛素抵抗具有密切联系^[22-23]。本研究结果显示,治疗后观察组 FBG、2 h PG、HbA1c 水平及 HOMA-IR 均低于对照组,IL-6、TNF-α 水平低于对照组,肠球菌、酵母菌数量低于对照组,双歧杆菌、乳杆菌数量高于对照组,观察组总有效率明显高于对照组,不良反应发生率低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。提示益生菌联合度拉糖肽能够有效改善 T2DM 患者的糖脂代谢和胰岛素抵抗,改善

肠道微环境,减轻机体炎症反应和胃肠道不适症状,提高临床疗效。分析其原因:(1)超重患者脂肪细胞脂毒性可损伤胰岛 β 细胞功能,加重胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱,度拉糖肽不仅能够刺激胰岛素释放;还可减少胰高血糖素分泌;抑制胃肠蠕动,减缓胃排空速率及葡萄糖吸收速度,进而降低血糖,避免过量摄入,降低体质量,因此,2 组患者血糖均较治疗前改善^[24]。(2)T2DM 患者存在肠道菌群结构性失衡,益生菌数量急剧下降,机体大量分泌内毒素,处于微炎症状态,最终破坏胰岛 β 细胞,导致患者代谢功能失常。益生菌辅助治疗可补充肠道双歧杆菌、乳杆菌等,改善肠道微生物环境,促进有益菌大量繁殖,有助于机体恢复正常营养代谢功能,同时,益生菌连续服用可有效阻断胰岛 β 细胞功能减弱所致的恶性循环,进而改善胰岛素抵抗及相关代谢紊乱,进一步促进胰岛素合成,控制血糖、血脂水平^[25]。(3)双歧杆菌四联活菌经口服后可直接到达肠道,附着在肠道内进行大量繁殖,补充有益菌,调节肠道菌群;还可与肠道黏液层、上皮细胞进行相互作用,形成菌膜结构,增强肠道黏膜屏障功能;此外,口服益生菌定植肠道后可通过消耗肠道内氧气来提供厌氧环境,抑制致病菌繁殖,加快恢复肠道内生态平衡。(4)益生菌可提高机体免疫力,所含肽聚糖、脂磷壁酸可激活免疫系统,促进免疫激活剂分泌,增强免疫细胞活性,降低炎症反应及应激反应的发生率,益生菌还可抑制 Toll 样受体信号,抑制激活肠上皮细胞核因子(NF)-κB 途径,从而调控促炎信号通路,降低促炎性细胞因子水平,增加抗炎性细胞因子水平,减轻机体炎症反应^[26]。

综上所述,益生菌联合度拉糖肽可有效改善 T2DM 患者的糖脂代谢和胰岛素抵抗,减轻机体炎症反应,促进肠道微环境和胃肠道症状改善,提高临床疗效。

参考文献

[1] HAGI K,NITTA M,WATADA H,et al. Efficacy,safety and tolerability of imeglimin in patients with type 2 diabetes mellitus;a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Diabetes Investig,2023,14(11):1246-1261.

[2] 张杰,丁祥龙,龙妍,等. 1990—2019 年中国 2 型糖尿病发病趋势及 2020—2030 年预测[J]. 华中科技大学学报(医学版),2024,53(3):315-320.

[3] 程光慧,李新军,李迎婕,等. 恩格列净与利格列汀治疗 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(8):1131-1135.

[4] 刘永菊,李瑞,郝娜娜,等. 司美格鲁肽与沙格列汀分别联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病伴腹型肥胖患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(10):1400-1404.

[5] 陶丽宇,陆灏. 肠道菌群与 2 型糖尿病关系的两样本孟德尔随机化研究[J]. 现代预防医学,2024,51(12):2152-2158.

[6] SASAKO T, YAMAUCHI T, UEKI K. Intensified multi-factorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(2):185-197.

[7] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment standards of medical care in diabetes—2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (Suppl 1): S111-S124.

[8] 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.

[9] 张维亮, 吕蕾, 焦云红, 等. 不同中医证型 2 型糖尿病患者肠道菌群的差异性及其与血糖的相关性[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(6):53-57.

[10] ZHOU Z, SUN B, YU D S, et al. Gut microbiota: an important player in type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:834485.

[11] 李永振, 张甜甜, 王俊贤, 等. 益生菌在血糖调控中的作用[J]. *微生物学通报*, 2024, 51(1):17-35.

[12] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010:362-366.

[13] 杨会芳, 袁璐, 吴结凤, 等. 基于国家基本公共卫生服务体检的中老年人 2 型糖尿病风险预测模型构建[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(3):662-670.

[14] 李子悦, 方珈文, 林凯程. 1990—2019 年中国归因于高体质指数的 2 型糖尿病疾病负担分析与预测研究[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(9):1126-1133.

[15] LIU W, LUO Z, ZHOU J, et al. Gut microbiota and antidiabetic drugs: perspectives of personalized treatment in type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 31(12):771-853.

[16] 谢泽宇, 李梦婷, 胡佳, 等. 5 种 GLP-1RAs 治疗二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病的成本-效用分析[J]. *中国药房*, 2024, 35(6):718-723.

[17] 刘翠结, 容影秀, 曾嘉慧, 等. 不同 GLP-1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病的临床效果及安全性比较[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(18):92-95.

[18] 张云轩, 欧阳义峰, 周海峰, 等. 2 型糖尿病患者度拉糖肽降糖疗效的影响因素回顾性分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(8):911-915.

[19] 蔡淑珍, 梁婷婷, 张菊梅, 等. 基于肠道微生态改善的益生菌抗糖尿病作用机制研究进展[J]. *微生物学报*, 2023, 63(1):59-75.

[20] WU J Q, YANG K P, FAN H C, et al. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1114424.

[21] 孔繁玲, 马常娥. 双歧杆菌四联活菌辅助治疗对 2 型糖尿病患者肠道菌群及血清网膜素-1 的影响[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2023, 29(3):494-497.

[22] 宋琪, 夏木西卡玛尔·阿不都呼甫尔, 杨丽斌. 还原型谷胱甘肽联合益生菌辅助治疗对 2 型糖尿病患者糖脂代谢、炎症以及氧化应激指标的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(5):539-543.

[23] SHAHISAVANDI M, WANG K, GHANBARI M, et al. Exploring metabolomic patterns in type 2 diabetes mellitus and response to Glucose-Lowering Medications-Review[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(7):1464.

[24] ZHOU L S, DING C F, WU J, et al. Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: a Meta-analysis[J]. *Prim Care Diabetes*, 2021, 15(6):937-947.

[25] 史晓霞, 社会英, 朱晓明, 等. 益生菌不同用药时机对妊娠合并糖尿病患者胰岛素抵抗及妊娠结局的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(10):1037-1040.

[26] 徐康, 王哲, 薛志朋, 等. 益生菌缓解或治疗炎症性肠病的作用及机制研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(20):414-420.

(收稿日期:2024-11-11 修回日期:2025-04-16)

(上接第 1877 页)

[16] 李艳, 任俊红. 超声诊断颈动脉粥样硬化斑块的方法和规范化应用[J]. *中华全科医师杂志*, 2022, 21(2):105-108.

[17] 李京畅, 姜敏. 2 型糖尿病老年患者淋巴细胞比值与估算肾小球滤过率的相关性[J]. *宁夏医科大学学报*, 2021, 43(8):782-786.

[18] 吴春燕, 余思韵, 李觉, 等. 2 型糖尿病患者伴慢性肾脏病和外周动脉疾病对全因死亡和心血管疾病死亡的影响[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2018, 39(5):88-93.

[19] SLIEKER R C, VAN DER HEIJDEN A A, SIDDIQUI M K, et al. Performance of prediction models for nephropathy in people with type 2 diabetes: systematic review and external validation study[J]. *BMJ*, 2021, 374:n2134.

[20] 谭峥, 耿学斌, 宋玉新, 等. 超声技术评价老年心血管病患者颈动脉粥样硬化的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(12):2467-2470.

[21] SHARAFI M, AMIRI Z, PEZESHKI B, et al. Predictive value of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride glycemic index for diabetes incidence in pre-diabetes patients: a prospective cohort study[J]. *J Health Popul Nutr*, 2023, 42(1):67.

[22] SALAZAR M R, CARBAJAL H A, ESPECHE W G, et al. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria[J]. *J Intern Med*, 2013, 273(6):595-601.

[23] CHE B Z, ZHONG C K, ZHANG R J, et al. Triglyceride-glucose index and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio as potential cardiovascular disease risk factors: an analysis of UK biobank data[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1):34.

(收稿日期:2024-11-03 修回日期:2025-03-22)