

· 论 著 ·

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^{*}

宋 琪, 夏木西卡玛尔·阿不都呼甫尔[△], 杨丽斌
乌鲁木齐市友谊医院内分泌科, 新疆乌鲁木齐 830000

摘 要:目的 探讨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指标、炎症指标以及氧化应激指标的影响。方法 将 2021 年 1 月至 2022 年 9 月于该院就诊的 96 例 2 型糖尿病患者纳入研究。按随机数字表法将其分为对照组和研究组各 48 例。对照组给予二甲双胍+那格列奈降糖治疗, 研究组在给予二甲双胍+那格列奈降糖治疗的基础上给予还原型谷胱甘肽+益生菌辅助治疗, 比较两组患者治疗前后糖脂代谢相关指标、炎症指标以及氧化应激指标水平。结果 两组糖脂代谢相关指标比较显示, 研究组患者治疗后总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、糖化血红蛋白(HbA1c)均较治疗前下降($P<0.05$), 并且低于对照组($P<0.05$)。血清炎症指标比较显示, 研究组患者治疗后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 及 C 反应蛋白(CRP)较治疗前下降($P<0.05$), 并且明显低于对照组($P<0.05$); 研究组患者治疗后 IL-10 较治疗前明显上升($P<0.05$), 并且明显高于对照组($P<0.05$)。氧化应激指标比较显示, 研究组患者治疗后丙二醛(MDA)较治疗前明显下降($P<0.05$), 并且明显低于对照组($P<0.05$); 研究组患者治疗后超氧歧化酶(SOD)以及总抗氧化能力(TAOC)较治疗前明显上升($P<0.05$), 并且明显高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 还原型谷胱甘肽联合益生菌辅助治疗明显改善 2 型糖尿病患者糖脂代谢、炎症以及氧化应激指标。

关键词: 2 型糖尿病; 还原型谷胱甘肽; 益生菌; 糖脂代谢; 炎症因子; 氧化应激

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.006

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2024)05-0539-06

文献标志码:A

Effects of reduced glutathione combined with probiotics on glucose and lipid metabolism, inflammatory factors and oxidative stress in type 2 diabetes patients^{*}

SONG Qi, Xiamuxikamaer Abuduhupuer[△], YANG Libin

Department of Endocrinology, Friendship Hospital in Urumqi, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of reduced glutathione combined with probiotics on glucose and lipid metabolism, inflammation and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 96 patients with type 2 diabetes mellitus who were treated in the hospital from January 2021 to September 2022 were enrolled in the study. According to the random number table method, they were divided into the control group and the study group, each with 48 cases. The control group was given metformin+nateglinide hypoglycemic treatment, and the study group was given reduced glutathione+probiotics adjuvant treatment on the basis of metformin+nateglinide hypoglycemic treatment. The levels of glucose and lipid metabolism related indicators, inflammatory indicators and oxidative stress indicators before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The comparison of glucose and lipid metabolism related indicators showed that the total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose (FBG), insulin resistance index (HOMA-IR) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) of the study group after treatment were lower than those before treatment ($P<0.05$), and were lower than those in the control group ($P<0.05$). The comparison of serum inflammatory indicators showed that tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 and C-reactive protein (CRP) in the study group after treatment were lower than those before treatment ($P<0.05$), and were significantly lower than those in the

^{*} 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01C503)。

作者简介:宋琪,女,主治医师,主要从事内分泌疾病诊疗方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: counn0@163.com。

control group ($P < 0.05$). The level of IL-10 in the study group after treatment was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The comparison of oxidative stress indicators showed that malondialdehyde (MDA) in the study group after treatment was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the superoxide dismutase (SOD) and total antioxidant capacity (TAOC) in the study group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Reduced glutathione combined with probiotics can significantly improve glucose and lipid metabolism, inflammation and oxidative stress in patients with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes; reduced glutathione; probiotics; glucose and lipid metabolism; inflammatory factors; oxidative

2 型糖尿病是一种以胰岛素抵抗、全身低度炎症反应以及糖代谢紊乱为特征的慢性代谢疾病^[1-2]。随着我国国民经济水平的快速发展以及人口老龄化速度的加快,我国 2 型糖尿病的发病率呈逐年上升的趋势,相关流行病学调查结果显示,目前全世界 2 型糖尿病患者约有 1.5~2.0 亿,而中国的 2 型糖尿病患者近 1 亿,据预测,2030 年这一数字将增加 51%^[3]。2 型糖尿病患者常伴有血管病变、糖尿病肾病、周围神经病变等并发症,是 2 型糖尿病患者致死、致残的主要原因^[4-5]。目前 2 型糖尿病的治疗主要包括饮食控制、运动干预、药物降糖治疗以及并发症治疗,但是药物会带来较大的不良反应,因此临床上需要寻找“天然、安全”的药物起到辅助降血糖和治疗并发症的作用。研究显示,氧化应激损伤与慢性低度炎症反应可能与 2 型糖尿病的发生、发展密切相关^[6-7]。还原型谷胱甘肽在临床上被广泛应用于抗氧化应激损伤。还有研究发现,肠道菌群失调导致的肠道低度炎症反应以及胰岛素抵抗在 2 型糖尿病的发生、发展中发挥关键作用^[8-9]。而益生菌可以通过调节肠道微生态平衡、增强机体免疫力、改善糖脂代谢紊乱等,对高血压、冠心病、糖尿病等疾病起到一定的改善作用^[10-11]。本研究尝试探讨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,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2021 年 1 月至 2022 年 9 月于该院就诊的 96 例 2 型糖尿病患者纳入研究,其中男 66 例(68.8%),女 30 例(31.2%),年龄为 42~72 岁,平均(56.4 ± 7.4)岁,平均体重指数(BMI)为(24.2 ± 2.1)kg/m²。用随机数字表法将上述患者分为对照组和研究组各 48 例。纳入标准:首次诊断为 2 型糖尿病并接受降糖药物治疗,符合《中国 2 型糖尿病防治指南》糖尿病诊断标准。排除标准:(1)合并青光眼、视网膜病变等其他眼部疾病者;(2)合并酮症酸中毒、乳酸酸中毒

等糖尿病急性并发症者;(3)合并感染性疾病、血液性疾病、自身免疫性疾病者;(4)合并恶性肿瘤者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予饮食控制以及运动干预等常规治疗。对照组在常规治疗基础上给予二甲双胍(0.25 g/次,口服,3 次/天)和那格列奈片(120 mg/次,口服,3 次/天)降糖治疗;研究组在对照组治疗方案的基础上给予还原型谷胱甘肽片(400 mg/次,口服,3 次/天)及双歧杆菌四联活菌片(1.5 g/次,口服,3 次/天,杭州远大生物制药有限公司,国药准字 S20060010)。两组均治疗 6 个月。

1.2.2 临床资料收集 收集所有患者在本院就诊时的年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、非酒精性脂肪肝、脑梗死、冠心病病史等临床资料。

1.2.3 指标检测及计算 分别于治疗前和治疗 6 个月采集患者空腹静脉血,采用全自动生化仪检测患者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c)。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FBG(mmol/L) × 空腹胰岛素(IU/L)/22.5。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-1β、IL-6、IL-8 以及 IL-10 水平;采用免疫比浊法检测患者血清 C 反应蛋白(CRP)水平;采用比色法检测患者血清丙二醛(MDA)水平;采用黄嘌呤氧化酶法检测患者血清超氧化物歧化酶(SOD)水平;采用 Fe³⁺/Fe²⁺还原法检测血清总抗氧化能力(TAOC)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 两组患者年龄、性别、

BMI、吸烟史、饮酒史及高血压、非酒精性脂肪肝、脑梗死、冠心病病史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 治疗前后两组患者糖脂代谢相关指标比较 两组患者治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C、FBG、HOMA-IR、HbA1c 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者治疗后 TC、TG、LDL-C、FBG、HOMA-IR 以及 HbA1c 较治疗前下降($P<0.05$),并且低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 治疗前后两组患者血清炎症指标比较 两组患者治疗前 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 以及 CRP 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者治疗后 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 以及 CRP 较治疗前下降($P<0.05$),并且低于对照组($P<0.05$);研究组

患者治疗后 IL-10 较治疗前升高($P<0.05$),并且高于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组患者临床资料比较($n=48$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 n/n)				
项目	对照组	研究组	t/χ^2	P
年龄(岁)	56.1 $\pm$ 7.3	56.6 $\pm$ 7.5	0.245	0.743
男/女	35/13	31/17	1.189	0.289
BMI(kg/m ²)	24.1 $\pm$ 2.1	24.3 $\pm$ 2.2	0.139	0.884
有/无吸烟史	26/22	29/19	0.457	0.556
有/无饮酒史	18/30	14/34	0.694	0.432
有/无高血压	33/15	34/14	0.176	0.847
有/无非酒精性脂肪肝病史	30/18	32/16	0.256	0.791
有/无脑梗死病史	8/40	6/42	0.292	0.743
有/无冠心病病史	15/33	17/31	0.278	0.764

表 2 治疗前后两组患者糖脂代谢相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		LDL-C(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	6.3 $\pm$ 0.7	6.0 $\pm$ 0.5	2.0 $\pm$ 0.3	1.8 $\pm$ 0.2	3.6 $\pm$ 0.4	3.3 $\pm$ 0.3
研究组	48	6.4 $\pm$ 0.5	5.3 $\pm$ 0.4 [*]	2.0 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.1 [*]	3.5 $\pm$ 0.3	2.9 $\pm$ 0.2 [*]
t		0.175	3.986	0.156	3.765	0.123	1.896
P		0.811	<0.001	0.794	<0.001	0.884	0.042

组别	n	HDL-C(mmol/L)		FBG(mmol/L)		HOMA-IR		HbA1c(%)	
		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	48	1.0 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.2	7.8 $\pm$ 1.1	7.0 $\pm$ 1.0	2.4 $\pm$ 0.3	2.0 $\pm$ 0.3	6.7 $\pm$ 0.8	6.1 $\pm$ 0.6
研究组	48	1.0 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.3 [*]	7.9 $\pm$ 1.0	6.3 $\pm$ 0.9 [*]	2.4 $\pm$ 0.4	1.8 $\pm$ 0.2 [*]	6.8 $\pm$ 0.7	5.6 $\pm$ 0.5 [*]
t		0.187	0.234	0.145	1.926	0.102	2.589	0.134	2.334
P		0.821	0.778	0.876	<0.001	0.934	0.019	0.871	0.024

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 3 治疗前后两组患者血清炎症指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/L)		IL-1 β (pg/mL)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	12.2 $\pm$ 2.3	11.3 $\pm$ 2.2	59.7 $\pm$ 5.1	55.2 $\pm$ 5.0	18.7 $\pm$ 3.3	16.5 $\pm$ 3.1
研究组	48	12.7 $\pm$ 2.5	9.1 $\pm$ 2.1 [*]	58.8 $\pm$ 5.9	44.0 $\pm$ 4.7 [*]	17.8 $\pm$ 3.5	11.1 $\pm$ 3.4 [*]
t		1.098	2.124	0.145	3.785	0.224	3.896
P		0.229	0.027	0.867	<0.001	0.765	<0.001

组别	n	IL-8(μ g/L)		IL-10(ng/mL)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	24.4 $\pm$ 5.3	22.3 $\pm$ 5.2	18.7 $\pm$ 3.1	19.2 $\pm$ 3.4	9.2 $\pm$ 1.7	9.0 $\pm$ 1.5
研究组	48	25.3 $\pm$ 5.5	17.1 $\pm$ 3.6 [*]	17.8 $\pm$ 3.5	25.6 $\pm$ 4.4 [*]	9.4 $\pm$ 1.8	8.1 $\pm$ 1.2 [*]
t		1.148	2.525	0.875	2.731	0.367	1.987
P		0.189	0.018	0.295	0.014	0.684	0.034

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.4 治疗前后两组患者血清氧化应激指标水平比较 两组患者治疗前 MDA、SOD 以及 TAOC 比较,差

异均无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者治疗后 MDA 较治疗前下降($P<0.05$),并且低于对照组

($P<0.05$), 研究组患者治疗后 SOD 以及 TAOC 较治疗前明显升高 ($P<0.05$), 并且高于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 治疗前后两组患者血清氧化应激指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MDA(nmol/mL)		SOD(U/mL)		TAOC(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	7.2±1.4	7.0±1.3	78.1±7.8	80.2±7.5	10.4±2.5	11.2±2.8
研究组	48	7.3±1.5	6.3±1.2*	76.4±7.6	104.3±8.9*	10.5±2.3	16.9±2.8*
t		0.189	2.884	0.234	3.945	0.113	3.787
P		0.835	0.009	0.768	<0.001	0.894	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 两组患者治疗期间不良反应发生率比较 两组患者治疗期间恶心呕吐、腹泻、腹胀、便秘、体重增加、贫血以及低血糖发生率比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗期间不良反应发生率比较 (n/n)

项目	对照组(n=48)	研究组(n=48)	χ^2	P
恶心呕吐(是/否)	8/40	9/39	0.138	0.867
腹泻(是/否)	8/40	7/41	0.126	0.875
腹胀(是/否)	6/42	8/40	0.345	0.692
便秘(是/否)	5/43	7/41	0.338	0.715
体重增加(是/否)	10/38	8/40	0.376	0.674
贫血(是/否)	8/40	9/39	0.179	0.793
低血糖(是/否)	14/34	11/37	0.568	0.538

3 讨 论

目前氧化应激损伤与 2 型糖尿病的关系越来越受到临床工作者的关注。有研究报道,机体氧化及抗氧化系统失衡与糖尿病及糖尿病并发症密切相关,氧化应激损伤可能发生在高血糖和高胰岛素出现之前,主要通过损伤胰岛 β 细胞功能,增加胰岛素抵抗,引起机体血糖升高,而机体长期的高血糖在引发炎症反应的同时,又会使机体抗氧化系统活性下降,释放大量的活性氧自由基,加剧氧化应激反应,长期的氧化应激损伤对患者各脏器产生损害,二者形成恶性循环,导致 2 型糖尿病及其并发症的发生、发展^[12]。相较于健康人群,2 型糖尿病患者体内的氧化应激损伤指标 MDA 水平明显升高,而抗氧化应激损伤指标 SOD 和 TAOC 明显下降,推测氧化和抗氧化失衡可能参与了 2 型糖尿病的发病机制^[13-14]。还原性谷胱甘肽是自由基清除剂,可清除因氧化应激产生的自由基,抑制脂质过氧化反应,修复受损的细胞。而本研究结果显示,研究组患者治疗后 MDA 较治疗前明显下降,并且明显低于对照组,研究组患者治疗后 SOD 以及 TAOC 较治疗前明显上升,并且明显高于对照组,提示还原型谷胱甘肽联合益生菌辅助治疗可明显

减少 2 型糖尿病患者氧化应激损伤,增强其机体抗氧化作用,清除活性氧自由基。

糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗以及全身持续低度的炎症反应是 2 型糖尿病的主要临床病理特征^[15-16]。相关研究表明,肠道菌群参与能量代谢过程,肠道微生态失调与心血管疾病、肥胖症、胰岛素抵抗以及 2 型糖尿病的发生、发展密切相关^[17-20]。WANG 等^[21]的研究结果显示,2 型糖尿病发生是营养过剩而破坏肠道微生物平衡的结果,其特点是肠道有益菌群减少,条件致病菌群增加,诱发肠道慢性低度炎症反应,导致胰岛素抵抗和 2 型糖尿病发生,而长期的胰岛素抵抗和高血糖可进一步加剧肠道菌群失调,使肠道通透性增加,肠道屏障功能损坏,黏膜免疫反应能力减弱,促进 2 型糖尿病进展或恶化。ZHAI 等^[22]的研究结果显示,与健康人群相比,2 型糖尿病患者肠道内乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌群丰度降低,而大肠埃希菌等致病菌群丰度增加。提示补充益生菌,调节肠道微生态平衡可能有利于治疗 2 型糖尿病。本研究结果显示,还原型谷胱甘肽联合益生菌辅助治疗可明显降低 2 型糖尿病患者血糖、血脂水平,改善胰岛素抵抗。其可能机制与调节肠道微生态平衡有关,改善肠道菌群失调可降低 2 型糖尿病患者体内炎症因子水平,清除活性氧自由基,减少氧化应激和炎症反应损伤,增强肠道免疫屏障功能,改善胰岛素抵抗^[23]。

相关研究显示,相较于健康人群,2 型糖尿病患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 以及 CRP 水平明显升高,而 IL-10 明显下降,提示高炎症因子水平与 2 型糖尿病的发生、发展密切相关^[24]。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 以及 CRP 是临床研究最多的促炎因子,可诱发机体炎症级联反应,损伤胰岛 β 细胞功能,增加胰岛素抵抗。此外,炎症因子还可刺激血管内皮细胞产生氧自由基,增加脂质过氧化产物的释放,损害血管内皮细胞功能,加重 2 型糖尿病患者病情^[25-26]。本研究选用的双歧杆菌四联活菌片由双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡样芽孢杆菌组成,KIM 等^[27]的研究

结果显示,双歧杆菌四联活菌胶囊能够通过抑制肠上皮细胞核因子 NF- κ B 途径的激活,从而增加 IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)等抗炎因子的表达和分泌,从而降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 以及 IL-8 等炎症因子表达水平,改善 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗。本研究结果提示,还原型谷胱甘肽联合益生菌辅助治疗可明显降低 2 型糖尿病患者血清促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 以及 CRP 水平,提高患者血清抗炎因子 IL-10 表达。其可能机制还应考虑还原型谷胱甘肽联合益生菌治疗对 2 型糖尿病患者能发挥其协同抗炎作用,两者通过抑制 NF- κ B 途径的激活,可能产生抑菌物质、诱导肠上皮细胞产生热休克蛋白,从而增加 IL-10、细胞因子信号转导抑制蛋白等抗炎因子的生成,降低干扰素- γ 、TNF- α 等促炎因子的分泌和表达,从而减少炎症因子进入肝脏,进而改善 2 型糖尿病患者体内氧化应激损伤和胰岛素抵抗水平,但其具体调控机制还需进一步研究探讨。

综上所述,还原型谷胱甘肽联合益生菌辅助治疗明显改善 2 型糖尿病患者糖脂代谢、炎症以及氧化应激指标,且不良反应发生率低,安全有效,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 熊丹,刘丽君,贺佩祥,等. 2 型糖尿病患者内脏脂肪与骨密度及骨折风险的相关性研究[J]. 中国全科医学,2022,25(6):682-688.
- [2] GURUNG M,LI Z,YOU H,et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. EBioMedicine,2020,51:102590.
- [3] ZHENG Y,LEY S H,HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol,2018,14(2):88-98.
- [4] 胡佳琪,徐慧君,刘超,等. HbA1C 变异性的影响因素及其对 2 型糖尿病视网膜病变的作用[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(5):381-386.
- [5] 于莹,张功,韩涛,等. 基于网络药理学与分子对接方法研究菟丝子对 2 型糖尿病的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(7):813-817.
- [6] 玉山江·艾克木,哈丽达·木沙,地丽尼嘎尔. 西红康联合还原型谷胱甘肽治疗 2 型糖尿病肾病Ⅲ期气阴两虚夹瘀证疗效及对患者微炎症状态、抗氧化的影响[J]. 陕西中医,2020,41(3):338-341.
- [7] 龙敏,程伟,王波,等. 阿魏酸哌嗪联合谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国药房,2016,20(35):4988-4990.
- [8] SONDERGARD S D,CINTIN I,KUHLMAN A B,et al. The effects of 3 weeks of oral glutathione supplementation on whole body insulin sensitivity in obese males with and without type 2 diabetes: a randomized trial[J]. Appl Physiol Nutr Metab,2021,46(9):1133-1142.
- [9] MA H,WANG X,ZHANG W,et al. Melatonin suppresses ferroptosis induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,20(12):9067610.
- [10] PAUL P,KAUL R,HARFOUCHE M,et al. The effect of microbiome-modulating probiotics, prebiotics and synbiotics on glucose homeostasis in type 2 diabetes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of clinical trials[J]. Pharmacol Res,2022,185(12):106520.
- [11] ABDOLLAHI S,MESHKINI F,CLARK C C T,et al. The effect of probiotics/synbiotics supplementation on renal and liver biomarkers in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Br J Nutr,2022,128(4):625-635.
- [12] KIM Y A,KEOGH J B,CLIFTON P M. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity[J]. Nutr Res Rev,2018,31(1):35-51.
- [13] SALGACO M K,OLIVEIRA L G S,COSTA G N,et al. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus[J]. Appl Microbiol Biotechnol,2019,103(23/24):9229-9238.
- [14] 孙听,加勒哈斯别克·塞力克,王艳明,等. 乳源性复合益生菌对 2 型糖尿病大鼠 GLP-1 的影响及调控机制[J]. 中国微生态学杂志,2020,32(4):384-391.
- [15] 冉锐. 益生菌制剂治疗 2 型糖尿病的临床疗效[J]. 系统医学,2020,5(3):54-56.
- [16] 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.
- [17] ZHANG Y,GU Y,REN H,et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTEST study)[J]. Nat Commun,2020,11(1):5015.
- [18] BORDALO TONUCCI L,DOS SANTOS K M,DE LUCES FORTES FERREIRA C L,et al. Gut microbiota and probiotics: focus on diabetes mellitus[J]. Crit Rev Food Sci Nutr,2017,57(11):2296-2309.
- [19] 朱丽丽,薛静,王振,等. 益生菌制剂治疗 2 型糖尿病临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国微生态学杂志,2019(2):141-145.
- [20] DAVIDSON S J,BARRETT H L,PRICE S A,et al. Probiotics for preventing gestational diabetes[J]. Cochrane Database Syst Rev,2021,4(4):CD009951.
- [21] WANG Y,DILIDAXI D,WU Y,et al. Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice[J]. Biomed Pharmacother,2020,125(5):109914.
- [22] ZHAI L,WU J,LAM Y Y,et al. Gut-microbial metabolites, probiotics and their roles in type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci,2021,22(23):12846.

(下转第 548 页)

织及其微环境与机体循环中的分子信号变化存在显著不同。下一步需要在相关的细胞及 SLE 动物模型中对上核心基因进行功能验证。

参考文献

[1] 王建,孙静静,李振军,等.狼疮性肾炎的临床病理特点及影响肾脏病理损害的危险因素分析[J].国际泌尿系统杂志,2020,40(4):672-675.

[2] TRIZZINO M,ZUCCO A,DELIARD S,et al. EGR1 is a gatekeeper of inflammatory enhancers in human macrophages[J]. Sci Adv,2021,7(3):eaaz8836.

[3] KUMAR S U,KUMAR D T,SIVA R,et al. Dysregulation of signaling pathways due to differentially expressed genes from the B-cell transcriptomes of systemic lupus erythematosus patients-a bioinformatics approach [J]. Front Bioeng Biotechnol,2020,8:276.

[4] KOPEC A K,SULLIVAN B P,KASSEL K M,et al. Toxicogenomic analysis reveals profibrogenic effects of trichloroethylene in autoimmune-mediated cholangitis in mice[J]. Toxicol Sci,2014,141(2):515-523.

[5] LEAMAN D W,CHAWLA-SARKAR M,VYAS K,et al. Identification of X-linked inhibitor of apoptosis-associated factor-1 as an interferon-stimulated gene that augments TRAIL Apo2L-induced apoptosis[J]. J Biol Chem,2002,277(32):28504-28511.

[6] GAIPL U S,MUNOZ L E,GROSSMAYER G,et al. Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. J Autoimmun,2007,28(2/3):114-121.

[7] TAS S W,QUARTIER P,BOTTO M,et al. Macrophages from patients with SLE and rheumatoid arthritis have defective adhesion in vitro, while only SLE macrophages have impaired uptake of apoptotic cells[J]. Ann Rheum Dis,2006,65(2):216-221.

[8] YAO Q M,SONG Z Y,WANG B,et al. Identifying key genes and functionally enriched pathways in Sjögren's syndrome by weighted gene co-expression network analy-

sis[J]. Front Genet,2019,10:1142.

[9] BRKIC Z,MARIA N I,VAN HELDEN-MEEUWSEN C G,et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression[J]. Ann Rheum Dis,2013,72(5):728-735.

[10] SERRANO-FERNÁNDEZ P,MÖLLER S,GOERTSCHES R,et al. Time course transcriptomics of IFNB1b drug therapy in multiple sclerosis [J]. Autoimmunity,2010,43(2):172-178.

[11] XIANG M,CHEN Q,FENG Y,et al. Bioinformatic analysis of key biomarkers and immune filtration of skin biopsy in discoid lupus erythematosus[J]. Lupus,2021,30(5):807-817.

[12] KHAMASHTA M,MERRILL J T,WERTH V P,et al. Sifalimumab,an anti-interferon-α monoclonal antibody,in moderate to severe systemic lupus erythematosus:a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. Ann Rheum Dis,2016,75(11):1909-1916.

[13] DEEKS E D. Anifrolumab: first approval [J]. Drugs,2021,81(15):1795-1802.

[14] LEE Y H,SONG G G. Anifrolumab for the treatment of active systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Z Rheumatol,2021,80(10):988-994.

[15] CHATHAM W W,FURIE R,SAXENA A,et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: results of a phase II open-label extension study [J]. Arthritis Rheumatol,2021,73(5):816-825.

[16] MORAND E F,FURIE R,TANAKA Y,et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med,2020,382(3):211-221.

(收稿日期:2023-07-09 修回日期:2023-10-15)

(上接第 543 页)

[23] SAEZ-LARA M J,ROBLES-SANCHEZ C,RUIZ-OJEDA F J,et al. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease:a review of human clinical trials[J]. Int J Mol Sci,2016,17(6):928.

[24] VITACOLONNA E,MASULLI M,PALMISANO L,et al. Inositols,probiotics,and gestational diabetes:clinical and epigenetic aspects[J]. Nutrients,2022,14(8):1543.

[25] CALLAWAY L K,MCINTYRE H D,BARRETT H L,et al. Probiotics for the prevention of gestational diabetes

mellitus in overweight and obese women: findings from the SPRING double-blind randomized controlled trial[J]. Diabetes Care,2019,42(3):364-371.

[26] SUN Z,SUN X,LI J,et al. Using probiotics for type 2 diabetes mellitus intervention: advances, questions, and potential[J]. Crit Rev Food Sci Nutr,2020,60(4):670-683.

[27] KIM Y A,KEOGH J B,CLIFTON P M. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity [J]. Nutr Res Rev,2018,31(1):35-51.

(收稿日期:2023-09-12 修回日期:2023-11-28)