

本文引用: 刘玉鑫, 韩迎香, 包爱玲, 等. 益生菌改善糖脂代谢紊乱机制的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(12): 1077-1084. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.12.011.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-12-1077-08

· 文献综述 ·

## 益生菌改善糖脂代谢紊乱机制的研究进展

刘玉鑫<sup>1</sup>, 韩迎香<sup>1</sup>, 包爱玲<sup>1</sup>, 王雅菲<sup>2</sup>, 托娅<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特市 010110; 2. 内蒙古医科大学附属医院检验科, 内蒙古呼和浩特市 010050)

[摘要] 糖脂代谢紊乱伴随一种长期的慢性低度炎症反应, 肠道菌群失调可能是导致该病发生发展和全身慢性炎症的主要原因之一。益生菌可通过调节肠道微环境, 纠正血糖和血脂稳态失衡的同时改善氧化应激和炎症水平。作为一种非药物降糖降脂法, 益生菌的应用旨在为改善代谢性疾病提供新视野, 并引起微生物制剂研发与利用方面的更多思考。

[关键词] 益生菌; 肠道菌群; 糖脂代谢

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress on the mechanism of probiotics improving glycolipid metabolism disorder

LIU Yuxin<sup>1</sup>, HAN Yingxiang<sup>1</sup>, BAO Ailing<sup>1</sup>, WANG Yafei<sup>2</sup>, TUO Ya<sup>2</sup>

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China; 2. Laboratory Department of Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

[ABSTRACT] Dysregulation of glucose and lipid metabolism is associated with a long-term chronic low-grade inflammatory reaction, and the dysregulation of intestinal flora may be one of the main reasons for the occurrence and development of this disease and the systemic chronic inflammatory reaction. Probiotics can improve oxidative stress and inflammation levels by regulating the intestinal microenvironment and correcting imbalances in blood glucose and lipid homeostasis. As a non-drug hypoglycemic and lipid lowering method, the application of probiotics aims to provide a new vision for improving metabolic diseases and arouse more thoughts on the research, development and utilization of probiotics.

[KEY WORDS] probiotics; intestinal flora; glycolipid metabolism

随着人口数量增长和老龄化加重, 糖脂代谢紊乱已成为世界范围内的一个主要问题, 对公共卫生、经济和社会福利造成多种影响, 其患病率在全世界范围内呈上升趋势, 其继发的糖尿病、心血管疾病等导致的死亡人数也令人瞩目<sup>[1-3]</sup>。最近已经阐明糖脂代谢调节病理生理学中肠道菌群的贡献<sup>[4]</sup>, 大多数与代谢相关的环境因素与肠道菌群会相互作用<sup>[5]</sup>。而益生菌治疗作为一种新的干预方式显示出较好的效果。现就益生菌在糖脂代谢紊乱发病机制中的潜在作用进行综述, 指出益生菌改善糖脂代谢稳态失衡的应用前景, 并提供理论依据和文献参考。

### 1 益生菌概述

世界卫生组织把益生菌定义为“活的微生物, 当给予足够的量时, 给宿主带来健康益处”<sup>[6]</sup>。乳酸杆菌和双歧杆菌是最常见的益生菌, 二者均为革兰氏阳性菌, 属于兼性厌氧菌。乳酸杆菌最主要的种类包括嗜乳酸杆菌、鼠李糖乳杆菌、保加利亚乳杆菌、罗伊氏乳杆菌和干酪乳杆菌。最常用的双歧杆菌包括动物双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、乳酸双歧杆菌和长双歧杆菌。但值得注意的是, 并非所有种类的益生菌都是健康人类肠道菌群的一部分<sup>[7]</sup>。2016 年国际益生菌和益生元科学协会更新了益生

[收稿日期] 2021-12-30

[修回日期] 2022-03-06

[基金项目] 内蒙古自治区科技计划项目(201702113); 内蒙古医科大学附属医院重大科研项目(NYFYZD005)

[作者简介] 刘玉鑫, 硕士研究生, 研究方向为机体免疫功能与疾病分子诊断, E-mail: yxin0997@163.com。通信作者托娅, 博士, 主任检验师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为机体免疫功能与疾病分子诊断, E-mail: antuoya@163.com。

元定义:一种被宿主微生物有选择性利用的具有健康益处的底物<sup>[8]</sup>。作为一种不可消化的食物成分,益生元能够选择性地促进肠道内多种有益菌繁殖并增强益生菌的稳定性和保护作用<sup>[9]</sup>。研究发现,摄入足够的益生菌和益生元可以通过改善肠道菌群的组成、保持肠道完整性和促进肠道有益菌的生长而对宿主健康产生积极影响<sup>[10]</sup>。近年来益生菌的多重作用引起诸多关注,其通过调节肠道菌群失调治疗肠道疾病、口腔疾病、代谢相关骨流失、神经性疾病以及改善宿主免疫功能等方面具有明显优势<sup>[11-13]</sup>。此外,益生菌还可通过增加酶的抗氧化性、降低血脂、体质指数、血压和血糖来预防和/或辅助治疗心血管疾病和其他慢性疾病<sup>[14-15]</sup>。故益生菌更广泛的临床应用和相关作用机制亟待探索。

## 2 益生菌与糖脂代谢相关

益生菌作为人类肠道微生物群落的一个组成部分,有助于维持健康的肠道菌群环境,调节微生物正常的代谢活动,表现出干预糖脂调节的潜在价值。乳杆菌和双歧杆菌可以抑制胰岛细胞的破坏,提高胰岛素的结合能力。发酵乳杆菌 ME-3 可减少肾脏中某些糖基化产物的形成或积累,具有减轻 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 相关并发症的潜力<sup>[16]</sup>。研究发现,益生菌发酵产物可促进肥胖小鼠白色脂肪组织米色样变,增加产热相关基因

及蛋白表达,减少棕色脂肪组织、肝脏组织脂质异位堆积<sup>[14]</sup>。有研究指出,一些益生菌可降低促炎因子肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (interleukin, IL) 6、IL-1 $\beta$  水平,同时增加抗炎因子转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 和 IL-10 表达<sup>[17-18]</sup>, TGF- $\beta$  和 IL-10 可参与血管重塑,抑制炎症细胞聚集或泡沫细胞形成,从发挥抗颈动脉斑块炎症反应的作用<sup>[19]</sup>。利用宏基因组学分析糖尿病和脂代谢紊乱相关性疾病患者肠道菌群显示,肠道菌群结构和功能紊乱,菌群丰富度和多样性明显减低,产脂多糖等致病菌数量增多,产丁酸等有益菌丰度下降<sup>[20-21]</sup>。肠道微生态与糖脂代谢形成互作关系。因此,益生菌成为调节肠道菌群稳态失衡最为直接和高效的方式,从而间接展现出对糖脂调节的积极作用。研究认为,多种益生菌联合使用表现出的临床参数改善可能优于单一菌株的作用<sup>[22]</sup>。但近期一项元分析显示,血压控制不良的糖尿病患者在补充益生菌后,收缩压和舒张压均有显著降低,且这种效应与治疗时间、剂量和受试者年龄有关,但与单菌株或复合菌株的使用无关<sup>[23]</sup>。以 T2DM 为研究对象,观察不同益生菌菌株在动物模型和临床试验中改善糖脂代谢的积极作用(表 1 和表 2),结果表明,不同益生菌对糖代谢指标、血脂谱种类的影响程度不尽相同,这可能是由于实验设计和研究参与者特征的差异造成的。

表 1. 不同益生菌菌株对糖脂代谢参数的影响(动物模型)

Table 1. Effects of different probiotics strains on glycolipid metabolism parameters (animal model)

菌株类型	受试对象	干预过程	主要结果	参考文献
副干酪乳杆菌 NL41	8 周龄雄性 SD 大鼠,分为 3 组 ( $n=6$ ): 正常组、糖尿病组和糖尿病+NL41 组	$1 \times 10^{10}$ CFU/d, 持续 12 周	体质量 $\uparrow$ FBG、胰岛素、HOMA-IR $\downarrow$ FFA $\downarrow$ 脂多糖、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 $\downarrow$ IL-10 $\uparrow$	[24]
东京芽孢杆菌 SAU-19	5 周龄雄性昆明小鼠,分为 3 组 ( $n=10$ ): 正常组、糖尿病组和糖尿病+SAU-19 组	$1 \times 10^9$ CFU/L, 每日 1 mL, 持续 5 周	体质量 $\uparrow$ FBG、果糖胺、HOMA-IR $\downarrow$ 胰岛素、肝糖原 $\uparrow$ AST、ALT $\downarrow$ TC、TG、LDL $\downarrow$ HDL $\uparrow$ TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ $\downarrow$ IL-4、IL-10 $\uparrow$ 肝脏和血清 MDA $\downarrow$ SOD、GSH $\uparrow$	[25]
约翰逊乳杆菌 3121、 小鼠李糖乳杆菌 86、戊 糖乳杆菌 KID7	10 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠,分为 5 组 ( $n=6$ ): 正常组、高脂组、高脂+3121 组、高脂+86 组和高脂+KID7 组	$1 \times 10^{10}$ CFU/d, 持续 12 周	高脂+3121 组、高脂+86 组和高脂+KID7 组: 体质量、BMI、肝重、eWAT、iWAT $\downarrow$ TC、LDL/VLDL $\downarrow$ PPAR $\gamma$ $\downarrow$ 高脂+3121 组和高脂+86 组: C/EBP $\alpha$ 、LPL、 CD36 $\downarrow$	[26]

续表

菌株类型	受试对象	干预过程	主要结果	参考文献
副干酪乳杆菌 TD062	3 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠,分为 4 组( $n=8$ ):糖尿病组、TD062 高剂量组、TD062 中剂量组和 TD062 低剂量组	$1 \times 10^{12}$ CFU/L(高剂量组), $1 \times 10^{11}$ CFU/L(中剂量组), $1 \times 10^{10}$ CFU/L(低剂量组), 每日 10 mL/kg,持续 8 周	中、高剂量组: FBG、PBG、HbA1c、胰岛素 ↓ TC、TG、LDLC ↓ HDLC(仅高剂量组) ↑ SOD、GSH-Ps ↑ MDA ↓	[27]
罗伊氏乳杆菌 ADR-1	雄性斯拉格-道利大鼠,分为 3 组( $n=8$ ):正常饮食组、高果糖饮食组和高果糖+ADR-1 组	$2 \times 10^9$ CFU/d,持续 14 周	HbA1c ↓ TC、TG、LDLC/HDLC ↓ SOD、GPX ↓	[28]

注: ↑ 为上调, ↓ 为下调; HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数, AST 为谷草转氨酶, ALT 为谷丙转氨酶, LDLC 为低密度脂蛋白胆固醇, HDLC 为高密度脂蛋白胆固醇, TC 为总胆固醇, TG 为甘油三酯, FBG 为空腹血糖, MDA 为丙二醛, SOD 为超氧化物歧化酶, GSH 为谷胱甘肽, HbA1c 为糖化血红蛋白, FFA 为游离脂肪酸, BMI 为体质指数, eWAT 为附睾白色脂肪组织, iWAT 为腹股沟白色脂肪组织, PPAR $\gamma$  为过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ , C/EBP $\alpha$  为 CCAAT 增强子结合蛋白  $\alpha$ , LPL 为脂蛋白脂肪酶, CD36 为白细胞分化抗原 36, PBG 为餐后 2 h 血糖, GSH-Ps 为谷胱甘肽过氧化物酶, GPX 为谷胱甘肽还原酶。

表 2. 不同益生菌菌株对糖脂代谢参数的影响(临床试验)

Table 2. Effects of different probiotics strains on glycolipid metabolism parameters (clinical trials)

菌株类型	受试对象	干预过程	主要结果	参考文献
干酪乳杆菌	20 名 30 ~ 50 岁 T2DM 患者(7 名男性和 13 名女性)	$1 \times 10^8$ CFU/粒, 每日 1 粒, 持续 8 周	体质量、BMI、腰围 ↓ FBG、HOMA-IR、胰岛素 ↓ 胎球蛋白 A ↓	[29]
双歧杆菌 W23、乳酸双歧杆菌 W52、嗜酸乳杆菌 W37、短乳杆菌 W63、干酪乳杆菌 W56、唾液乳杆菌 W24、乳酸乳球菌 W19 和乳酸乳杆菌 W58	31 名 30 ~ 60 岁 T2DM 患者(14 名男性和 17 名女性)	$2.5 \times 10^9$ CFU/g, 每日 2 g, 持续 24 周	FBG、C 肽、胰岛素、HOMA-IR ↓ TC、TG、TC/HDLC ↓ 脂多糖、TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP ↓ 脂联素、抵抗素 ↓	[30]
乳杆菌、乳球菌、双歧杆菌、丙酸杆菌、醋杆菌等 14 种活性益生菌	31 名 18 ~ 75 岁 T2DM 患者	$6 \times 10^{10}$ CFU/g(乳酸菌+乳球菌), $1 \times 10^{10}$ CFU/g(双歧杆菌), $3 \times 10^{10}$ CFU/g(丙酸杆菌), $1 \times 10^6$ CFU/g(醋杆菌), 每日 10 g, 持续 8 周	腰围 ↓ HOMA-IR ↓ TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 ↓	[22]
活性罗伊氏乳杆菌 ADR-1 热致死罗伊氏乳杆菌 ADR-3	46 名 25 ~ 70 岁 T2DM 患者	ADR-1 组: $4 \times 10^9$ CFU/d, ADR-3 组: $2 \times 10^{10}$ CFU/d, 均持续 36 周	ADR-1 组: HbA1c ↓ TC、TG、LDL/HDL ↓ AST、ALT ↓ GPX、SOD ↓ 罗伊氏乳杆菌 ↑ ADR-3 组: IL-1 $\beta$ ↓ 收缩压、平均血压 ↓ 罗伊氏乳杆菌、双歧杆菌 ↑	[28]
副干酪乳杆菌 HII01	18 名 20 ~ 70 岁 T2DM 患者(6 名男性和 12 名女性)	$5 \times 10^{10}$ CFU/d, 持续 12 周	FBG ↓ LDL ↓ HDL ↑ 脂多糖、TNF- $\alpha$ 、IL-6、hs-CRP ↓ 免疫球蛋白 A、SCFA ↑ 乳酸菌、粪杆菌、双歧杆菌 ↑	[31]

注: ↑ 为上调, ↓ 为下调; BMI 为体质指数, HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数, TC 为总胆固醇, HDLC 为高密度脂蛋白胆固醇, LDLC 为低密度脂蛋白胆固醇, hs-CRP 为高敏 C 反应蛋白, HbA1c 为糖化血红蛋白, AST 为谷草转氨酶, ALT 为谷丙转氨酶, GPX 为谷胱甘肽还原酶, SOD 为超氧化物歧化酶, SCFA 为短链脂肪酸。

### 3 益生菌调控糖脂代谢相关病理生理机制

目前研究肠道菌群与能量代谢的关系发现,诱发糖脂代谢紊乱相关病理生理机制可能有短链脂肪酸学说、胆汁酸学说、内毒素学说和循环支链氨基酸学说等<sup>[32-33]</sup>。多组学研究发现,糖尿病和高脂血症患者具有相似的代谢状态,其共同表现为肠道菌群结构失衡、短链脂肪酸产生能力下降、胆汁酸合成、修饰和信号转导功能受限以及肠道屏障破坏造成的血清内毒素负荷加重等,不同途径的代谢异

常都将引起机体多器官慢性低水平炎症,进而引起胰岛素抵抗,脂质失衡,诱发或加速其发展进程<sup>[20,34]</sup>(图1)。而食用特定的益生菌菌株可为人体健康带来多种益处,涉及强化肠道黏膜屏障和改善通透性、抗氧化应激、降低脂多糖水平,从而防止肠道渗漏和内毒素血症、减轻慢性炎症反应和调节免疫系统。但由于血糖和血脂代谢调节网络复杂,益生菌的摄入可认为具有缓解糖脂代谢紊乱的潜力,而与其发生发展之间的关系以及涉及的机制尚未完全阐明。

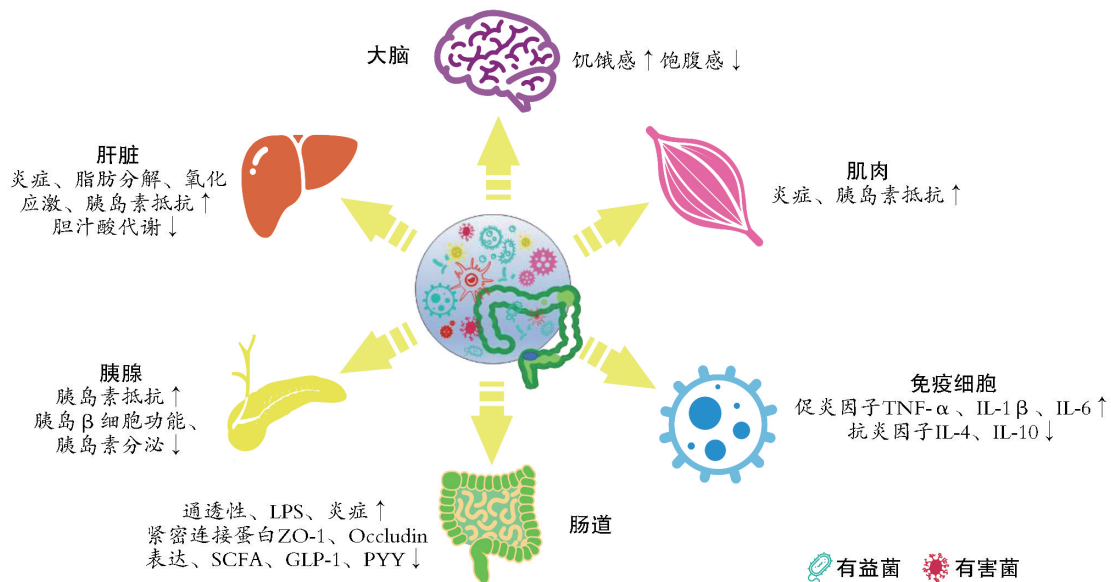


图1. 能量代谢紊乱发病机制与肠道失衡的关系

Figure 1. Relationship between the pathogenesis of energy metabolism disorder and intestinal imbalance

#### 3.1 益生菌改善肠道屏障功能和氧化应激

糖脂代谢失衡的致病特征之一是肠道通透性增加和长期慢性低水平炎症。肠道菌群失衡是引起全身系统性炎症的主要因素。致病菌增加破坏肠道屏障,引起肠上皮细胞间紧密连接蛋白功能减退,而导致细菌内毒素入血引发炎症,造成胰岛素抵抗和血糖、血脂异常增高。益生菌可通过改善肠道黏膜完整性,减少细菌入侵和脂多糖引起的炎症反应,进而降低患糖尿病和高脂血症的风险。如大肠杆菌 Nissle1917 菌株增强了紧密连接的完整性。乳酸杆菌通过影响上皮细胞钙黏蛋白的表达和功能以及调节上皮细胞钙黏蛋白/ $\beta$ -连环蛋白复合物来稳定肠上皮,从而增强胃肠道上皮细胞的屏障功能<sup>[35]</sup>。植物乳杆菌 Lp91 和发酵乳杆菌 Lf1 似乎可以改善肠道完整性、降低全身脂多糖水平、增加胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 水

平、减弱内质网应激来达到改善外周胰岛素敏感性的效果<sup>[36]</sup>。研究发现,乳酸球菌 420 可通过抑制细菌从肠道向组织的转移而避免糖尿病早期代谢性菌血症的发生<sup>[36]</sup>。此外,长期高血糖和高血脂状态都将刺激机体产生大量自由基,激活氧化应激信号通路,诱发胰岛素分泌功能受损和胰岛素抵抗,促发心血管并发症。高脂大鼠给予植物乳杆菌 LP67 连续干预 6 周后,血清谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、总超氧化物歧化酶 (total superoxide dismutase, T-SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC) 水平显著升高,丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平显著降低,从不同途径清除体内自由基,防止脂质过氧化<sup>[37]</sup>。一项体外抗氧化检测和体内实验研究发现,发酵乳杆菌 RS-2 给药显著改善抗氧化状态,有效调节血糖、血脂、血清尿素和肌酐等生

物化学指标<sup>[38]</sup>,但对临床指标的影响仍存在一些争议。而不同乳杆菌显示的抗氧化性不同,较常见的有嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、保加利亚乳杆菌和植物乳杆菌<sup>[39]</sup>。益生菌干预增加了抗氧化生物标志物,包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和 GSH-Px<sup>[40]</sup>,这是益生菌调节糖脂代谢显示有益效果的重要因素。故可认为补充益生菌可改善肠道屏障功能和减少氧化应激以控制糖尿病进程,改善血脂谱,减少心血管等相关并发症。但就不同菌种的抗氧化机制以及作用效果尚需更多研究。

### 3.2 益生菌调节宿主免疫和慢性炎症

益生菌在改善和维持人体免疫系统方面起重要作用。肠道和肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)是免疫防御的重要组成部分,保护机体免受外来抗原和病原体侵袭,同时耐受共生细菌和饮食抗原。有证据表明,特定益生菌菌株刺激并调节自然和获得性免疫反应的几个方面,益生菌可以通过激活巨噬细胞、自然杀伤细胞、抗原特异性细胞毒性 T 淋巴细胞,以及以菌株特异性和剂量依赖性方式释放多种细胞因子来增强非特异性免疫反应<sup>[41]</sup>。而适应性免疫功能缺陷可能是由于糖尿病患者肠道存在有害菌群,而阻碍 GALT 先天免疫的正常应答,导致适应性免疫无法启动<sup>[18]</sup>。在多数研究中,共生菌和益生菌与抗原提呈细胞表面的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)相互作用,导致与炎症信号通路相关的促炎基因下调,而其他抗炎基因上调。益生菌介导的 TGF- $\beta$  和 IL-10 表达增加有助于解释这些微生物介导的免疫耐受过程<sup>[42]</sup>。事实上,益生菌或其代谢产物与不同免疫细胞相互作用,如抗原提呈细胞、B 细胞和 T 细胞等,诱导非特异性和特异性免疫应答,促分泌型免疫球蛋白分泌,从而通过平衡促炎和抗炎作用来维持免疫稳态<sup>[43]</sup>。在脂质代谢方面,调节免疫过程在抗动脉粥样硬化及稳定易损斑块的治疗中可能具有巨大潜力<sup>[44]</sup>。益生菌的主要功能在于调节肠道微生态的平衡,肠道菌群与机体自身免疫系统的相互作用可能不仅受到宿主遗传学的影响,甚至包括环境等多重因素的叠加,因此需要更多集中于细胞和分子层面的研究加以阐明,为益生菌在免疫角度应用于临床相关疾病的预防、治疗和改善预后提供思路。

### 3.3 益生菌影响器官葡萄糖和脂质代谢

糖代谢的调节在糖尿病的发生发展过程中极为重要。益生菌代谢产物短链脂肪酸,可作为信号

转导分子,通过激活肠道表面 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPR) 41 和 GPR43,促进 GLP-1 和胃肠多肽酪酪肽(peptide YY, PYY)释放,以改善胰岛细胞的生存和功能,增加胰岛素和瘦素分泌,间接刺激机体血糖水平下降<sup>[45]</sup>。肠道 L 细胞负责 GLP-1 和相关肠道激素的分泌,且已有研究称益生菌或益生元可能会增加胃肠道 L 细胞的丰度<sup>[36]</sup>。因此,益生菌对 GLP-1 的调节可能是葡萄糖稳态的调节机制之一。乳酸乳杆菌 HY8101 通过胰岛素信号通路 AKT 和 IRS-1(Tyr)改善葡萄糖摄取和葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)的转运。同时,多组学技术分析显示,益生菌可调节与糖代谢相关基因的表达,肠道菌群与宿主 miRNA 相互调控在维持肠道稳态和预防相关代谢性疾病方面发挥重要作用<sup>[46]</sup>。HY8101 可增加骨骼肌组织中糖原合成相关基因 pp-1 和 GLUT4 的 mRNA 水平,并降低肝脏糖异生调节基因(PCK1 和 G6PC)的 mRNA 水平<sup>[41]</sup>。目前,抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性和减少葡萄糖吸收已经成为临床上治疗糖尿病的有效靶点。有体外研究证实,一些乳酸菌对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶有抑制作用,且不会引起阿卡波糖等药物所导致的胃肠道症状<sup>[47]</sup>。

对于脂质代谢方面,益生菌的降脂机制是胆汁酸的酶解偶联、益生菌细胞膜对胆固醇的同化作用,更重要的是益生菌发酵时产生的短链脂肪酸可减少胆固醇的合成<sup>[40]</sup>。最新研究发现,动物双栖杆菌亚种、乳酸菌 F1-7 和阴道乳杆菌 FN3 能有效改善高脂饮食引起的高脂血症,缓解肝脏脂肪聚积。这些菌株可以降低肠道中法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)来调节胆汁酸代谢,降低 NPC1L1 来减少肠道对膳食胆固醇吸收。乳酸菌 F1-7 可以作用于 FXR/FGF15 途径,逆转 CYP7A1 在肝脏中的表达,促进胆固醇在肝脏中的分解<sup>[48]</sup>。另外,乳双歧杆菌 V9 分别通过 AMPK 和 TLR/NF- $\kappa$ B 途径调节新生脂质合成和抑制炎症,从而改善非酒精性脂肪性肝病,进一步证实了益生菌调控血脂代谢的积极作用<sup>[49]</sup>。不同菌株的降脂价值及作用机制仍需更多的研究进行进一步探讨,为非药物治疗调控机体代谢提供新的潜在干预靶点。

## 4 结论和展望

糖尿病、高脂血症及代谢相关疾病的发生可能是由于肠道菌群介导下遗传、免疫以及生活方式等多因素的共同作用。与其他多种控制糖脂水平的

方法相比,摄入益生菌是一种很有前景的策略。大量的动物实验和临床研究已经证明益生菌能够显著改善糖脂相关参数,强调其对糖脂代谢性疾病的预防、进展、症状缓解的重要意义。益生菌通过强化肠道屏障,改善因肠道渗漏造成的脂多糖等致炎因子易位,纠正全身长期慢性低水平炎症环境下诱发或加剧的胰岛素抵抗、血脂代谢异常,并减少糖脂代谢紊乱导致的不良心血管事件。与此同时,益生菌的使用所带来的问题值得关注。作为食品微生物,益生菌通常与其他食品结合使用,对含有益生菌的食品的定期质量验证是必要的。然而,当益生菌用于糖脂紊乱干预时,使用哪种菌株,以何种形式给药所产生的效果更佳,尚无确切答案;总体来说,多种益生菌联合应用可能比单一菌种更有效。尽管益生菌通常被认为是安全的,但也有益生菌在危重患者中使用引起不良反应的报道<sup>[50]</sup>。随益生菌的临床应用日趋广泛,相关负面报道预计在未来会增加。所以,进一步研究益生菌的毒力因子,将有助于了解其致病机制,以更好地预防和治疗相关并发症。

因此,未来有必要通过分析糖脂代谢性疾病涉及的肠道菌群和宿主转录组、代谢组和蛋白质组的相关通路,进一步研究特定环境下益生菌等生态制剂在预防和调节糖脂代谢中的作用和功能。不可避免需要进一步的实验和可能长期的临床研究来识别和比较不同益生菌菌株和剂量产生的影响。

综上,充分的研究、足够的样本和科学合理的研究方法是形成益生菌干预糖脂代谢循证治疗指南的重中之重。

#### [参考文献]

- [1] SAEEDI P, SALPEA P, KARURANGA S, et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: results from the International Diabetes Federation diabetes atlas, 9(th) edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162: 108086.
- [2] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES J D, HUANG Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.
- [3] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 56.
- [4] CHÁVEZ-CARBAJAL A, PIZANO-ZÁRATE M L, HERNÁNDEZ-QUIROZ F, et al. Characterization of the gut microbiota of individuals at different T2D stages reveals a complex relationship with the host[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(1): 94.
- [5] AYA V, FLÓREZ A, PEREZ L, et al. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0247039.
- [6] MORELLI L, CAPURSO L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(Suppl): S1-S2.
- [7] ISLAM S U. Clinical uses of probiotics[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(5): e2658.
- [8] GIBSON G R, HUTKINS R, SANDERS M E, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 491-502.
- [9] ESMAEILNEJAD M B, KEIVANINAH R, FOULADI M, et al. Inulin addition to yoghurt: prebiotic activity, health effects and sensory properties[J]. *Int J Dairy Technol*, 2019, 72(2): 183-198.
- [10] ARDESHIRLARIJANI E, TABATABAEI-MALAZY O, MOHSENI S, et al. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis of randomized trials[J]. *Daru*, 2019, 27(2): 827-837.
- [11] 张倩霞, 王胜朝. 益生菌与口腔微生态调控的研究进展[J]. *微生物学通报*, 2021, 48(6): 2195-2202. ZHANG Q X, WANG S C. Probiotics and regulation of oral microecology: a review[J]. *Microbiol Chin*, 2021, 48(6): 2195-2202.
- [12] RIZZOLI R, BIVER E. Are probiotics the new calcium and vitamin D for bone health[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(3): 273-284.
- [13] 张闻桐, 郭亮, 李杰, 等. 益生菌与宿主疾病关系的研究进展[J]. *微生物学杂志*, 2020, 40(4): 90-97. ZHANG W T, GUO L, LI J, et al. Advances in relationship between probiotics and host diseases[J]. *J Microbiol*, 2020, 40(4): 90-97.
- [14] 田也, 麦旭东, 马凯, 等. 肠道菌群调控代谢性疾病发生和发展[J]. *科学通报*, 2021, 66(13): 1602-1613. TIAN Y, MAI X D, MA K, et al. Intestinal flora regulating the occurrence and development of metabolic diseases[J]. *Chin Sci Bull*, 2020, 66(13): 1602-1613.
- [15] 韩冰清, 白春林. 肠道菌群代谢产物与心肌纤维化关系的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 87-92. HAN B Q, BAI C L. Research progress on the relationship between metabolites of intestinal microflora and myocardial fibrosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(1): 87-92.
- [16] GUILBAUD A, HOWSAM M, NIQUET-LÉRIDON C, et al. The effect of lactobacillus fermentum ME-3 treatment on glycation and diabetes complications[J]. *Mol Nutr*

- Food Res, 2020, 64(6): e1901018.
- [17] SALGAÇO M K, OLIVEIRA L, 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.
- [18] MISHRA S P, WANG S, NAGPAL R, et al. Probiotics and prebiotics for the amelioration of type 1 diabetes: present and future perspectives [J]. Microorganisms, 2019, 7(3): 67.
- [19] 袁萌, 刘露露, 董红霖. 常见炎症因子与颈动脉粥样斑块的相关性研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(3): 258-261.
- YUAN M, LIU L L, DONG H L. Correlation analysis of common inflammatory factors and carotid atherosclerotic plaque[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(3): 258-261.
- [20] JIA X, XU W, ZHANG L, et al. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 634780.
- [21] SEDIGHI M, RAZAVI S, NAVAB-MOGHADAM F, et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals [J]. Microb Pathog, 2017, 111: 362-369.
- [22] KOBYLIAK N, FALALYEYEVA T, MYKHALCHYSHYN G, et al. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(5): 617-624.
- [23] CHI C, LI C, WU D, et al. Effects of probiotics on patients with hypertension: a systematic review and Meta-analysis[J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 22(5): 34.
- [24] ZENG Z, GUO X, ZHANG J, et al. Lactobacillus paracasei modulates the gut microbiota and improves inflammation in type 2 diabetic rats[J]. Food Funct, 2021, 12(15): 6809-6820.
- [25] OKYERE S K, XIE L, WEN J, et al. Bacillus toyonensis SAU-19 ameliorates hepatic insulin resistance in high-fat diet/streptozocin-induced diabetic mice [J]. Nutrients, 2021, 13(12): 4512-4527.
- [26] LEE C S, PARK M H, KIM B K, et al. Antiobesity effect of novel probiotic strains in a mouse model of high-fat diet-induced obesity [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2021, 13(4): 1054-1067.
- [27] DANG F, JIANG Y, PAN R, et al. Administration of lactobacillus paracasei ameliorates type 2 diabetes in mice [J]. Food Funct, 2018, 9(7): 3630-3639.
- [28] HSIEH M C, TSAI W H, JHENG Y P, 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]. Sci Rep, 2018, 8(1): 16791.
- [29] KHALILI L, ALIPOUR B, JAFAR-ABADI J M, et al. The effects of lactobacillus casei on glycemic response, serum sirtuin1 and fetuin-a levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. Iran Biomed J, 2019, 23(1): 68-77.
- [30] SABICO S, AL-MASHHARAWI A, AL-DAGHRI N M, 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]. Clin Nutr, 2019, 38(4): 1561-1569.
- [31] TOEJING P, KHAMPITHUM N, SIRILUN S, et al. Influence of lactobacillus paracasei HII01 supplementation on glycemia and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes: a randomized clinical trial [J]. Foods, 2021, 10(7): 1455.
- [32] WU J, WANG K, WANG X, et al. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases [J]. Protein Cell, 2021, 12(5): 360-373.
- [33] XIA F, WEN L P, GE B C, et al. Gut microbiota as a target for prevention and treatment of type 2 diabetes: mechanisms and dietary natural products [J]. World J Diabetes, 2021, 12(8): 1146-1163.
- [34] 王萍, 王颖, 万红, 等. 肠道菌群在代谢综合征发病机制中的作用 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(2): 147-149.
- WANG P, WANG Y, WAN H, et al. The role of gut microbiota in the pathogenesis of metabolic syndrome [J]. Chin J Diabetes, 2020, 28(2): 147-149.
- [35] HUMMEL S, VELTMAN K, CICHON C, et al. Differential targeting of the E-cadherin/ $\beta$ -catenin complex by gram-positive probiotic lactobacilli improves epithelial barrier function [J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(04): 1140-1147.
- [36] 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 C57BL/6J mice [J]. Eur J Nutr, 2018, 57(1): 279-295.
- [37] 黄玉军, 姚瑶, 周帆, 等. 益生菌干预频次及周期对高脂血症大鼠血清抗氧化能力的影响 [J]. 现代食品科技, 2020, 36(1): 1-7.
- HUANG Y J, YAO Y, ZHOU F, et al. Effect of probiotic intervention frequency and cycle on serum antioxidant capacity in rats with hyperlipidemia [J]. Mod Food Sci Technol, 2020, 36(1): 1-7.
- [38] 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]. J Funct Foods,

- 2017, 28: 275-284.
- [39] 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.
- [40] RAZMPOOSH E, JAVADI A, EJTAHED H S, et al. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo controlled trial[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 175-182.
- [41] 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.
- [42] PLAZA-DIAZ J, GOMEZ-LLORENTE C, FONTANA L A. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(42): 15632-15649.
- [43] 翟云, 托娅. 益生菌的免疫调节作用及其相关应用研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(2): 235-239.
- ZHAI Y, TUO Y. The immunomodulatory effects of probiotics and recent advances in related advances[J]. *Chin J Microecol*, 2018, 30(2): 235-239.
- [44] 何欣, 顾宁. 免疫细胞与动脉粥样硬化斑块研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(7): 629-634.
- HE X, GU N. The research progress between immune cells and atherosclerotic plaques[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(7): 629-634.
- [45] CANFORA E E, JOCKEN J W, BLAAK E E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10): 577-591.
- [46] 李莉莎, 胡琼英, 熊大迁. 肠道菌群与宿主 miRNA 的相互调控作用及其与糖尿病相关性的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(9): 1004-1008.
- LI L S, HU Q Y, XIONG D Q. Progress research of the contribution over the interaction between intestinal flora and host miRNA to diabetes mellitus[J]. *J Med Postgra*, 2019, 32(9): 1004-1008.
- [47] 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]. *Eur J Nutr*, 2014, 53(7): 1465-1474.
- [48] LIANG X, ZHANG Z, ZHOU X, et al. Probiotics improved hyperlipidemia in mice induced by a high cholesterol diet via downregulating FXR[J]. *Food Funct*, 2020, 11(11): 9903-9911.
- [49] YAN Y, LIU C, ZHAO S, et al. Probiotic bifidobacterium lactis V9 attenuates hepatic steatosis and inflammation in rats with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *AMB Express*, 2020, 10(1): 101.
- [50] OMAR A M, AHMADI N, OMBADA M, et al. Breaking bad: a case of lactobacillus bacteremia and liver abscess [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2019, 9(3): 235-239.
- (此文编辑 文玉珊)