

## 辅助降血糖作用乳杆菌的筛选与评价

李天敏<sup>1</sup>, 赵玉娟<sup>2</sup>, 毕云枫<sup>1</sup>, 赵子健<sup>2</sup>, 段翠翠<sup>2</sup>, 高磊<sup>2</sup>, 王超<sup>2</sup>, 牛春华<sup>2</sup>, 李盛钰<sup>2\*</sup>

(1. 吉林农业大学食品科学与工程学院, 长春 130118; 2. 吉林省农业科学院农产品加工研究所, 长春 130033)

**摘要:** 为了筛选具有辅助降血糖功能的益生菌, 本研究以高脂饮食结合链脲佐菌素诱导2型糖尿病模型, 以自主分离鉴定的乳杆菌连续4周灌胃2型糖尿病小鼠, 检测小鼠体重和空腹血糖含量, 测定血清中脂质、胰岛素和炎症因子水平等相关生化指标, 筛选具有辅助降糖作用的新菌株。结果表明: 植物乳杆菌S2能够显著降低模型小鼠的空腹血糖含量, 降低小鼠血清中血脂相关指标(总胆固醇、甘油三酯、游离脂肪酸、低密度脂蛋白胆固醇)、炎症细胞因子(肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6)及超敏C反应蛋白水平, 明显提升血清中高密度脂蛋白胆固醇、胰岛素水平。以上结果均表明植物乳杆菌S2具有辅助降血糖的功效。

**关键词:** 植物乳杆菌S2; 2型糖尿病; 降血糖功能

中图分类号: TS201.3 文献标识码: A

文章编号: 2096-5877(2019)01-0091-06

## Screening of *Lactobacillus* with Hypoglycemic Activity and Evaluation of Assistant Hypoglycemic Effects

LI Tianmin<sup>1</sup>, ZHAO Yujuan<sup>2</sup>, BI Yunfeng<sup>1</sup>, ZHAO Zijian<sup>2</sup>, DUAN Cuicui<sup>2</sup>, GAO Lei<sup>2</sup>, WANG Chao<sup>2</sup>, NIU Chunhua<sup>2</sup>, LI Shengyu<sup>2\*</sup>

(1. College of Food Science and Engineering, Jilin Agricultural University, Changchun 130118; 2. Institute of Agro-Food Technology, Jilin Academy of Agricultural Sciences, Changchun 130033, China)

**Abstract:** In order to screen probiotics with assistant hypoglycemic function, a type 2 diabetes mouse model induced by streptozotocin combined with high-fat diet was built. The *lactobacilli* independently isolated and identified by us were given to type 2 diabetes mice by gavage for continuous 4 weeks. The body weight and fasting blood glucose levels were measured and the lipide, insulin, and inflammatory factors levels in serum were also measured so as to screen new strains with assistant hypoglycemic effects. The results showed that *Lactobacillus plantarum* S2 (*L. plantarum* S2) could significantly reduce blood lipid-related indexes (including, fasting blood glucose, total serum cholesterol, triglycerides, free fatty acids, low-density lipoprotein cholesterol), and inflammatory cytokines levels (including tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6 C-reactive protein), but significantly increased serum high-density lipoprotein cholesterol and insulin levels. Above results indicated that *L. plantarum* S2 plays an assistant hypoglycemic effect.

**Key words:** *Lactobacillus plantarum* S2; Type 2 diabetes mellitus; Hypoglycemic effect

糖尿病是以糖代谢紊乱为主要特征, 并伴随肾脏、心脑血管及各组织器官损伤的全身性疾病<sup>[1]</sup>, 常诱发多种并发症。而2型糖尿病的发病率极高, 约占糖尿病患者人群的90%<sup>[2]</sup>, 且高龄、肥胖

等因素均易诱导2型糖尿病的发生, 此外该病还易受生活方式<sup>[3]</sup>、外界环境、精神及心理<sup>[4]</sup>等因素影响<sup>[5-6]</sup>, 是严重影响人类健康及生活水平的疾病之一。目前用于2型糖尿病的治疗主要包括注射胰岛素、使用胰岛素分泌促进剂、口服二甲双胍等降糖药物, 但这些治疗方法都会对身体造成严重的副作用, 如低血糖症、体重增加、胰岛素分泌功能衰退、过敏反应等<sup>[7-8]</sup>。寻找安全有效、无毒副作用的预防和治疗的方法显得尤为重要。

近年来随着对益生菌研究的深入, 益生菌的

收稿日期: 2018-09-09

基金项目: 吉林省农业科技创新工程重大项目(CXGC2017ZD011); 长春市产学研协同创新示范点建设专项(16CX20); 现代农业产业技术体系专项资金(CARS-36)

作者简介: 李天敏(1995-), 女, 在读本科, 从事乳品微生物研究。

通讯作者: 李盛钰, 男, 博士, 副研究员, E-mail: lisy720@126.com

功能性逐渐被学者、消费者所认可,如调节肠道菌群平衡、抗氧化、降血脂、提高免疫力等,一些研究表明,乳酸菌具有潜在预防和治疗糖尿病的功能<sup>[9-10]</sup>,且益生菌被公认为食用安全性(Generally Recognized as Safe, GRAS)<sup>[11]</sup>。本研究利用高脂饮食结合链脲佐菌素构建2型糖尿病动物模型<sup>[12]</sup>,评价自主分离鉴定的乳杆菌的降血糖作用。

## 1 材料与方 法

### 1.1 试验动物与饲料

健康雄性ICR(Institute of Cancer Research)小鼠,4~5周龄,体重18~22 g,购自长春市亿斯实验动物有限公司。小鼠自由饮水和采食,适应性饲养1周。

基础饲料:蛋白质20%、脂肪4%、碳水化合物53%、水分10%。

高脂饲料:基础饲料90%、猪油5%、植物油2%、蛋黄粉1%、胆固醇1%、胆酸盐1%。

### 1.2 材料与试剂

链脲佐菌素(streptozotocin, STZ):北京索莱宝科技有限公司;盐酸二甲双胍肠溶片:贵州天安药业股份有限公司;蛋黄粉:义乌苍宇生物科技有限公司;胆固醇:郑州凯迪化工产品有限责任公司;小鼠总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)试剂盒:南京建成生物工程研究所;高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)ELISA试剂盒、胰岛素(insulin, INS)ELISA试剂盒、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )ELISA试剂盒、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)ELISA试剂盒、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)试剂盒、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)试剂盒:上海朗顿生物技术有限公司。

### 1.3 仪器与设备

高压蒸汽灭菌锅:日本Sanyo公司;无菌超净工作台:哈尔滨东联电子技术开发有限公司;Sorvall Evolution RC型高速冷冻离心机:美国Thermo公司;罗氏血糖仪:德国Roche有限公司;UNIQUE-R20制水机:锐思捷科学仪器有限公司;全膜终端过滤独立送风净化笼具:苏州新区枫桥净化设备厂;ELx800型全自动酶标仪:美国BioTek公司。

### 1.4 试验方法

#### 1.4.1 菌株与培养基

MRS培养基:适用于乳酸杆菌的培养<sup>[13]</sup>。

试验菌株:本试验所采用的10株乳杆菌均由本课题组自吉林省长白山地区的传统发酵食品中自主分离获得,经菌落形态、革兰氏染色、API-CH50及16S rDNA序列分析鉴定为植物乳杆菌和发酵乳杆菌等。所有菌株在含30%(V/V)甘油的MRS培养基中,-80℃冻存,使用前接种于MRS液体培养基,37℃连续活化3代。

将活化的乳杆菌按3%(V/V)接种量接种于MRS液体培养基中,37℃培养16 h,8 000 r/min,4℃条件下离心8 min,菌泥用无菌生理盐水洗涤2次后重悬,调整菌液浓度为 $2.1 \times 10^{10}$  CFU/mL<sup>[13]</sup>。

#### 1.4.2 2型糖尿病小鼠模型的建立

ICR小鼠经适应性饲养后,连续8周饲喂高脂饲料诱导小鼠胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>,第9周给予小鼠一次性腹腔注射链脲佐菌素40 mg/kg。1周后,测定小鼠空腹血糖值,连续两次测定空腹血糖值 $\geq 11.1$  mmol/L,即判定为2型糖尿病模型造模成功。

#### 1.4.3 初步筛选具有降血糖功能的乳杆菌

利用2型糖尿病小鼠对本课题组自主分离的10株乳杆菌的降血糖作用进行初步评价。将88只造模成功的2型糖尿病模型小鼠随机分为11组,每组8只,10组为试验组,连续4周分别灌胃0.2 mL不同的乳杆菌菌悬液,空白对照组灌胃生理盐水。记录始末血糖值变化情况,筛选出具有降血糖作用的乳杆菌进行下一步研究。

#### 1.4.4 乳杆菌降血糖效果的评价

选择30只造模成功的2型糖尿病小鼠,随机分为模型组、乳杆菌组、阳性药物组,每组10只,乳杆菌组小鼠连续4周灌胃初筛的0.2 mL乳杆菌菌悬液,模型组灌胃生理盐水,阳性药物组灌胃盐酸二甲双胍<sup>[15]</sup>,同时选取同批次的10只小鼠灌胃生理盐水作为空白对照,期间观察小鼠的体征变化。

## 1.5 指标测定

### 1.5.1 小鼠一般体征观察

造模成功后,每隔12 h观察小鼠毛色、精神状态、行为活动及健康情况。

### 1.5.2 小鼠体重

小鼠灌胃乳杆菌期间每周同一时间称量小鼠的体重、记录小鼠体重的变化情况。

### 1.5.3 空腹血糖

小鼠灌胃乳杆菌期间每周用罗氏血糖仪测定小鼠空腹血糖值,禁食不禁水12 h后,用灭菌剪刀尾尖采血,罗氏血糖仪测定血糖值,记录基础数据。

### 1.5.4 口服葡萄糖耐量试验

第14周小鼠灌胃乳杆菌结束后,禁食不禁水12 h,小鼠按2 g/kg剂量<sup>[16]</sup>灌胃葡萄糖溶液,分别在0、30、60、90、120 min尾尖采血,用罗氏血糖仪测定血糖值,记录数据。

#### 1.5.5 小鼠血清生化指标测定

第14周灌胃乳杆菌结束后,小鼠眼球取血,分离血清于-80℃冰箱中保存备用。参照试剂盒说明书,测定各组小鼠血清中TC、TG、HDL-C、LDL-C、INS、FFA、TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP含量。

#### 1.5.6 统计分析

试验数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用SPSS 17.0统计软件对不同处理组利用方差分析进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异显著, $P < 0.01$ 为差异极显著。

## 2 结果与分析

### 2.1 2型糖尿病小鼠模型的建立情况

在STZ注射3 d后,试验组成模小鼠与对照组相比,空腹血糖明显升高,7天后趋于稳定。在造模过程中,由于小鼠个体间差异,STZ对不同小鼠的胰岛 $\beta$ 细胞的损伤程度不同<sup>[17]</sup>,会对成模率有一定影响,本试验最终2型糖尿病小鼠模型的建模成功率为76.2%。

### 2.2 具有降血糖作用乳杆菌的初步筛选

本研究共采用10株不同来源、不同种属的乳杆菌进行降血糖作用的筛选,具体结果见表1。与其他菌株相比,植物乳杆菌S2对小鼠的空腹血糖值降低的幅度最大,由14.52 mmol/L降至9.98 mmol/L,因此本研究将继续对植物乳杆菌S2的降血糖功能进行深入研究。

### 2.3 植物乳杆菌S2对2型糖尿病小鼠一般体征的影响

与正常小鼠相比,2型糖尿病模型小鼠毛发枯燥无光泽,体重减轻,进食、进水量增加,排尿量增加,表现出明显的多饮、多食、多尿等症状。而灌胃盐酸二甲双胍和植物乳杆菌S2后,小鼠的“三多一少”症状逐渐改善,灌胃4周后,小鼠毛发有光泽,行为活动正常,精神状态良好,说明植物乳杆菌S2和二甲双胍能改善小鼠的生活状态。

表1 乳杆菌对2型糖尿病小鼠的降血糖作用

组别	空腹血糖/(mmol/L)		
	第10周	第12周	第14周
对照组	6.45 $\pm$ 0.54	5.94 $\pm$ 1.21	6.22 $\pm$ 0.84
K21	13.64 $\pm$ 1.69	11.40 $\pm$ 2.37	10.69 $\pm$ 1.24
S6-7	13.98 $\pm$ 1.48	13.48 $\pm$ 1.25	13.07 $\pm$ 2.01
S2	14.52 $\pm$ 1.64	11.05 $\pm$ 2.91	9.98 $\pm$ 2.98
P3-4	14.37 $\pm$ 2.02	12.11 $\pm$ 3.04	13.05 $\pm$ 2.91
C15	13.89 $\pm$ 2.56	12.85 $\pm$ 2.22	12.11 $\pm$ 3.04
K15	13.68 $\pm$ 1.88	13.08 $\pm$ 1.92	12.15 $\pm$ 2.22
C16	14.22 $\pm$ 1.36	12.05 $\pm$ 3.16	11.08 $\pm$ 1.92
S2-11	14.05 $\pm$ 1.95	13.29 $\pm$ 2.37	12.05 $\pm$ 3.16
CH6-14	13.87 $\pm$ 1.57	12.47 $\pm$ 2.07	11.49 $\pm$ 1.24
S72	14.05 $\pm$ 1.58	13.18 $\pm$ 1.57	12.08 $\pm$ 1.54

### 2.4 植物乳杆菌S2对2型糖尿病小鼠体重的影响

小鼠灌饲胃高脂饲料8周后体重迅速上升,达到(43.62 $\pm$ 1.68)g,与对照组相比差异显著( $P < 0.05$ )。第9周注射STZ后,模型小鼠体重开始下降,到第10周时,小鼠体重下降至(33.86 $\pm$ 1.48)g,与对照组差异显著( $P < 0.05$ )(表2),随后体重趋于稳定,说明注射STZ会选择性地损伤胰岛 $\beta$ 细胞,导致小鼠体重下降。灌胃植物乳杆菌S2组没有增加2型糖尿病小鼠的体重,推测可能是因为植物乳杆菌S2本身具有调节肠道菌群平衡的作用。

表2 植物乳杆菌S2对2型糖尿病模型小鼠体重的影响

组别	体重(g)					
	第9周	第10周	第11周	第12周	第13周	第14周
对照组	38.66 $\pm$ 1.23	39.75 $\pm$ 1.35	41.93 $\pm$ 1.28	42.43 $\pm$ 1.17	42.36 $\pm$ 1.31	42.55 $\pm$ 1.45
模型组	43.62 $\pm$ 1.68 <sup>#</sup>	33.86 $\pm$ 1.48 <sup>#</sup>	34.13 $\pm$ 1.41 <sup>#</sup>	34.56 $\pm$ 1.47 <sup>#</sup>	34.69 $\pm$ 1.46 <sup>#</sup>	34.28 $\pm$ 1.43 <sup>#</sup>
二甲双胍	43.69 $\pm$ 1.49 <sup>#</sup>	33.76 $\pm$ 1.86 <sup>#</sup>	32.03 $\pm$ 1.56	32.29 $\pm$ 1.74	32.72 $\pm$ 1.68	32.79 $\pm$ 1.94 <sup>*</sup>
S2组	43.77 $\pm$ 1.56 <sup>#</sup>	33.84 $\pm$ 1.92 <sup>#</sup>	31.82 $\pm$ 1.35 <sup>*</sup>	32.93 $\pm$ 1.69	32.65 $\pm$ 1.73	32.87 $\pm$ 1.53

注:<sup>#</sup>与对照组相比, $P < 0.05$ ; <sup>\*\*</sup>与对照组相比, $P < 0.01$ ; <sup>\*</sup>与模型组相比, $P < 0.05$ ; <sup>\*\*</sup>与模型组相比, $P < 0.01$ ,下同

### 2.5 植物乳杆菌S2对2型糖尿病小鼠空腹血糖的影响

造模成功后的模型组、治疗组小鼠空腹血糖值明显高,达到13.73~14.88 mmol/L,与对照组相

比显著极差异( $P < 0.01$ )。由表3可知,灌胃二甲双胍药物组小鼠的空腹血糖迅速下降,第14周小鼠血糖基本降至造模前正常水平,与模型组相比差异极显著( $P < 0.01$ )。灌胃植物乳杆菌S2可以

有效地降低2型糖尿病小鼠的空腹血糖水平,第14周时空腹血糖值降至9.86 mmol/L,比模型组小

鼠降低了约20%。由此可见,灌胃植物乳杆菌S2可以有效降低2型糖尿病小鼠的空腹血糖。

表3 植物乳杆菌S2对2型糖尿病模型小鼠空腹血糖的影响

组别	空腹血糖 (mmol/L)				
	第10周	第11周	第12周	第13周	第14周
对照组	6.45±0.54	5.81±1.13	5.63±1.03	6.65±0.46	6.22±0.84
模型组	13.73±3.69 <sup>##</sup>	13.02±2.89	12.40±2.37	12.46±3.42	12.10±3.24
二甲双胍组	14.09±3.16 <sup>##</sup>	13.57±4.92	11.46±3.65	9.48±2.92*	7.86±3.55**
S2组	14.88±2.08 <sup>##</sup>	14.07±4.18	12.19±3.99	11.49±2.74*	9.86±2.68*

## 2.6 植物乳杆菌S2对2型糖尿病模型小鼠口服葡萄糖耐量的影响

小鼠在注射STZ后,由于胰岛损伤导致小鼠的血糖调节能力遭到破坏。各组小鼠灌胃葡萄糖溶液后,血糖浓度均呈升高趋势,30 min达到峰值。随着时间的延长,血糖浓度均开始下降,以模

型组下降最为缓慢。灌胃120 min时,对照组与阳性药组小鼠的血糖基本回到基础水平,而模型组小鼠血糖浓度为21.02 mmol/L,明显高于试验的最初状态13.7 mmol/L,灌胃植物乳杆菌S2后,小鼠血糖浓度降低至14.3 mmol/L,基本接近于初始水平(11 mmol/L),因此植物乳杆菌S2可以提高2型糖尿病小鼠的血糖调控能力。

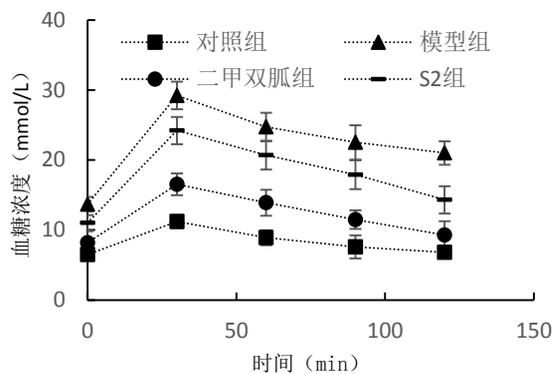


图1 植物乳杆菌S2对2型糖尿病模型小鼠口服葡萄糖耐量的影响

## 2.7 植物乳杆菌S2对2型糖尿病模型小鼠血脂水平的影响

由表4可知,模型小鼠处于高血脂状态,TC、TG、LDL-C含量明显升高,与对照组相比差异显著( $P<0.05$ ),同时降低了血清中HDL-C的含量。2型糖尿病小鼠灌胃二甲双胍和植物乳杆菌S2后,小鼠血清中的TC、TG和LDL-C水平显著降低,而HDL-C含量升高,与模型组小鼠相比差异显著( $P<0.05$ )。2型糖尿病小鼠灌胃植物乳杆菌S2后,血脂的各项指标基本恢复至对照组的水平,说明菌株S2具有较好的降脂作用。

表4 植物乳杆菌S2对2型糖尿病模型小鼠血脂水平的影响

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(ng/L)	LDL-C(ng/ml)
对照组	4.80±0.98	1.28±0.38	61.62±6.01	120.04±12.69
模型组	6.25±1.32 <sup>##</sup>	1.44±0.24 <sup>##</sup>	55.33±9.36	129.50±7.79 <sup>#</sup>
二甲双胍组	5.10±0.34*	1.31±0.27*	58.66±7.62*	120.97±7.52
S2组	5.34±1.15*	1.16±0.32*	61.59±10.90*	123.81±8.77

## 2.8 植物乳杆菌S2对2型糖尿病小鼠血清胰岛素含量的影响

由图2可以看出,模型组小鼠由于胰岛受损导致胰岛素分泌量下降,与对照组比较差异极显著( $P<0.01$ )。二甲双胍能有效促进胰岛素分泌<sup>[18]</sup>,改善胰岛素抵抗,血清中胰岛素的含量为42.66 mU/L,与模型组相比差异极显著( $P<0.01$ )。而2型糖尿病小鼠灌胃植物乳杆菌S2后,同样提高了血清中胰岛素的含量,达到39.65 mU/L,与模型组相比差异极显著( $P<0.01$ ),说明植物乳杆菌

S2修复了受损的胰岛细胞,缓解STZ对小鼠胰岛造成的损伤,从而促进胰岛素分泌。

## 2.9 植物乳杆菌S2对2型糖尿病小鼠血清游离脂肪酸含量的影响

游离脂肪酸是脂肪代谢的产物,进入血液循环被人体利用,而FFA含量过高易诱发胰岛素抵抗,导致出现高脂血症<sup>[19-20]</sup>。由图3的结果可以看出,2型糖尿病模型小鼠血清中的游离脂肪酸含量明显高于对照组,而灌胃二甲双胍和植物乳杆菌S2后,能不同程度降低小鼠血清中的游离脂肪

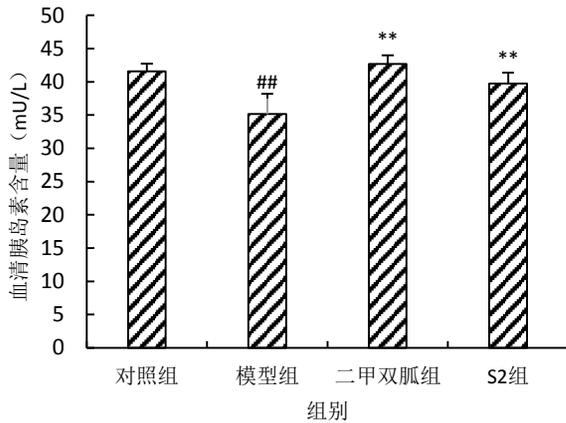


图2 植物乳杆菌S2对小鼠血清中胰岛素的影响

酸含量,有效地避免了胰岛细胞长期暴露于过高的脂肪酸环境中造成胰岛素抵抗的情况<sup>[21]</sup>。

### 2.10 植物乳杆菌S2对2型糖尿病小鼠血清炎症因子的影响

TNF- $\alpha$ 、IL-6和CRP是参与胰岛素抵抗相关的促炎因子<sup>[22]</sup>。由表5可知,2型糖尿病小鼠血清

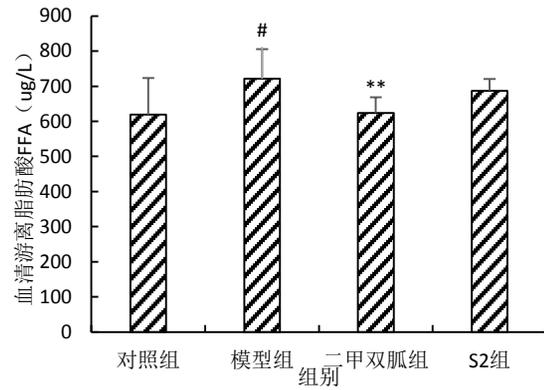


图3 植物乳杆菌S2对小鼠血清游离脂肪酸的影响

中TNF- $\alpha$ 、IL-6和CRP的含量上升,与对照组相比差异显著;模型小鼠灌胃植物乳杆菌S2后,各炎症因子水平均呈下降趋势,结果与二甲双胍组相似,说明植物乳杆菌S2可以有效地抑制促炎因子的释放,从而间接地起到治疗2型糖尿病的作用。

表5 植物乳杆菌S2对2型糖尿病模型小鼠炎症水平的影响

组别	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-6 (ng/L)	CRP (ng/mL)
空白组	163.52 $\pm$ 22.19	36.85 $\pm$ 3.48	75.08 $\pm$ 9.16
模型组	182.25 $\pm$ 19.31	46.18 $\pm$ 2.40 <sup>#</sup>	86.13 $\pm$ 9.86 <sup>#</sup>
二甲双胍组	168.82 $\pm$ 10.26 <sup>*</sup>	38.33 $\pm$ 3.05 <sup>**</sup>	80.74 $\pm$ 8.63
S2组	175.71 $\pm$ 8.03	41.43 $\pm$ 2.15 <sup>*</sup>	84.97 $\pm$ 10.23

## 3 结论

高脂饲料结合链脲佐菌素诱导的2型糖尿病模型小鼠体重下降,血糖升高,而灌胃植物乳杆菌S2可以有效减缓STZ对小鼠的损伤,显著地改善模型小鼠的精神状态,降低小鼠的空腹血糖,恢复小鼠的血糖调控能力,能够改善血脂水平、降低血清中游离脂肪酸含量,抑制炎症因子的释放,同时能够恢复受损的胰岛细胞促进胰岛素的分泌,说明植物乳杆菌S2对2型糖尿病具有良好的降血糖效果。后续将进一步开展植物乳杆菌S2降血糖途径和作用机制研究,为益生性乳杆菌的应用开发提供数据支撑。

### 参考文献:

- [1] 许曼音. 糖尿病学(第二版)[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2010: 85-87.
- [2] Chakrabarti R, Rajagopalan R. Diabetes and insulin resistance associated disorders: Disease and the therapy[J]. Current Science, 2002, 83(12): 1533-1538.
- [3] Hu F B, Manson J A E, Stampfer M J, et al. Diet, Lifestyle, and

the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women[J]. New England Journal of Medicine, 2001, 345(11):790-797.

- [4] 胡欣玥, 颜秀丽, 李梅, 等. 糖尿病患者情绪负担现状及影响因素 DAWN2 问卷调查[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(4): 642-644.
- [5] Hintistan S, Cilingir D, Birinci N. Alexithymia among elderly patients with diabetes[J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2013, 29(6):1344-1348.
- [6] 何春秀, 郝桂荣, 张会君, 等. 老年2型糖尿病患者医学应对方式及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(5): 525-529, 539.
- [7] Hanefeld M. The role of acarbose in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Journal of Diabetes & Its Complications, 1998, 12(4):228.
- [8] Cara L P D. Overview of the Guidelines and Evidence for the Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy, 2011, 31(12 Suppl): 37-43.
- [9] Marazza J A, Leblanc J G, De Giori G S, et al. Soymilk fermented with *Lactobacillus rhamnosus* CRL981 ameliorates hyperglycemia, lipid profiles and increases antioxidant enzyme activities in diabetic mice[J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5(4): 1848-1853.

- [10] 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(49): 11884-11891.
- [11] 肖平, 吕嘉彬, 沈文. 益生菌的保健功能及其在食品中的应用概述[J]. 食品科技, 2009, 34(10): 23-26.
- [12] 邱烈峰. 高脂饮食诱导肥胖大鼠脂代谢相关指标的变化[J]. 中国老年学杂志, 2014(10): 2815-2818.
- [13] 凌代文, 东秀珠. 乳酸细菌分类鉴定及实验方法[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 1999: 85-86.
- [14] 苏婷, 岳俊, 叶君, 等. 高糖高脂灌喂法快速建立2型糖尿病小鼠模型[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(6): 25-28.
- [15] Marathe P H, Gao H X, Close K L. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017[J]. Journal of Diabetes, 2017, 9(4): 320.
- [16] 孙敬方. 动物实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 116-125.
- [17] 杨书榕, 崔立. 不同剂量STZ与高脂饲料联合诱导糖尿病小鼠模型[J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2014, 32(6): 78-81.
- [18] Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention[J]. Drugs, 2015, 75(10): 1071-1094.
- [19] 李嘉强, 戴颖秀, 刘玉敏, 等. 糖尿病及高危人群血清游离脂肪酸成分分析[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(6): 690-692.
- [20] 刘福华, 周克义. 2型糖尿病中医辨证与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国实用医药, 2017, 12(21): 72-73.
- [21] 曹荟哲, 哈小琴, 李雪雁, 等. 游离脂肪酸致胰岛素抵抗的分子机制[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(1): 81-85.
- [22] 张红岩, 刘赞朝, 何素彦. 2型糖尿病肥胖患者血清C反应蛋白、白细胞介素-6与胰岛素抵抗关系研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018(4): 427-429.