

文章编号: 1000-8020(2014)02-0277-06

·实验研究·

## 双歧杆菌对2型糖尿病模型大鼠干预效果观察

徐宗凯 王蓉 杨燕<sup>1</sup> 戴锐睿 尚婧烨 余倩<sup>2</sup>

四川大学华西公共卫生学院, 成都 610041

达能营养中心  
DANONE INSTITUTE CHINA  
青年科学工作者论坛  
Young Scientists' Forum

**摘要:**目的 观察双歧杆菌微生态制剂对2型糖尿病模型大鼠糖代谢、脂代谢和肠道菌群结构的干预效果。方法 实验大鼠按体重随机分为4组,空白对照组以基础饲料喂养,模型对照组、双歧杆菌低剂量组和高剂量组以高脂高糖饲料喂养,同时低、高剂量组每日灌胃给予双歧杆菌微生态制剂4和12 ml/(kg·d),6周后腹腔注射小剂量链脲佐菌素(20 mg/kg),继续灌胃2周后,进行口服葡萄糖耐量(OGTT)试验,随后处死大鼠,采集血清和粪便,测定胰岛素和血脂含量,T-RFLP技术分析大鼠肠道菌群结构变化。结果 低剂量和高剂量微生态制剂组与模型对照组相比,OGTT试验中1 h和2 h血糖明显降低( $P < 0.01$ );胰岛素敏感指数显著增加( $P < 0.05$ );血清FFA、TG、LDL-C含量均降低( $P < 0.05$ ),HDL-C含量升高( $P < 0.01$ );低剂量组和高剂量组肠道中双歧杆菌含量明显增加( $P < 0.05$ ),肠道其余5种菌含量均无显著差异。结论 双歧杆菌微生态制剂能有效改善2型糖尿病造模过程中大鼠的糖脂代谢紊乱,增加肠道双歧杆菌数量。

**关键词:** 2型糖尿病 双歧杆菌 糖脂代谢 肠道菌群

中图分类号: R587.1 Q591

文献标志码: A

### Intervention effect of probiotic *bifidobacterium* on type 2 diabetes mellitus rats

XU Zongkai, WANG Rong, YANG Yan, DAI Ruirui, SHANG Jingye, YU Qian

Department of Medical Examination, Public Health of Sichuan University, Chengdu 610041, China

**Abstract: Objective** To observe the influences of *bifidobacterium* on glucose and lipid metabolism and intestinal flora in type 2 diabetes mellitus rats. **Methods** Rats were randomly divided into 4 groups, the blank control group was fed with basic forage, the other 3 groups were fed with high fat diet. Meanwhile the high-dose and low-dose groups were gavage administrated with 12 and 4 ml/(kg·d) probiotic *bifidobacterium* for 6 weeks, then, injected with low dose of streptozotocin (20 mg/kg). All rats were sacrificed 2 weeks later, blood and feces samples were collected to analyse. **Results** Compared with rats of type 2 diabetes model, glucose concentrations and serum concentrations of FFA, TG, LDL-C of 2 experimental groups were significantly lower, serum concentrations of HDL-C were higher, insulin sensitivity index was higher, content of *bifidobacterium* was higher, but there were no significant differences in other 5 bacteria. **Conclusion** The probiotic *bifidobacterium* could significantly ameliorate the disorder of glucose and lipid metabolism, increase the amount of *bifidobacterium* of type 2 diabetes rats.

作者简介: 徐宗凯,男,硕士研究生,研究方向:微生态学/微生物检验, E-mail: 271670203@qq.com

<sup>1</sup> 昆明滇虹药业有限公司

<sup>2</sup> 通信作者: 余倩,教授, E-mail: yuqian560@163.com

**Key words:** T2DM, *bifidobacterium*, glucose and lipid metabolism, intestinal flora

双歧杆菌(*bifidobacterium*)为人和动物肠道中主要的正常菌群之一<sup>[1]</sup>,研究显示,双歧杆菌具有明显的降血脂和血清胆固醇作用,调节脂代谢紊乱<sup>[2]</sup>,并在肠道微生态环境平衡中发挥重要的生理功能。本课题组在构建大鼠 2 型糖尿病模型的同时,用双歧杆菌微生态制剂灌胃的方式进行干预,通过观测糖代谢、脂代谢及肠道菌群结构的变化,观察微生态制剂对糖尿病的预防性干预效果,希望能为糖尿病的预防提供一种简单易行的方法,为探明微生态制剂在预防和辅助治疗糖尿病中的作用积累资料。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

清洁级雄性 SD 大鼠 48 只,6 周龄,体重 186 ~ 222 g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,合格证号 SCXK(京)2009-0004,饲养于四川大学华西公共卫生学院屏障级实验动物中心,许可证号 SYXK(川)2009-011,室温(20±2)℃,湿度 50%~60%。大鼠每 4 只一笼饲养,明暗周期 12 h(6AM~6PM),自由摄食和饮水。适应性饲养 1 周。

### 1.2 双歧杆菌微生态制剂

口服液由昆明滇虹生物制品有限公司提供(批号:111101;QS 号 530106010501),其种属为长双歧杆菌长亚种(*Bifidobacterium longum* subsp. *Longum*) 编号 RU29-20,双歧杆菌含量为 6.3 × 10<sup>8</sup> CFU/ml。

### 1.3 饲料

普通饲料和高脂高糖饲料均由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,高脂高糖饲料配方为 65.75% 的基础饲料、20% 蔗糖、10% 猪油、3% 蛋黄粉、1% 胆固醇、0.25% 胆酸钠。

### 1.4 主要试剂和溶液

DNA Marker、6 × Loading buffer 购自 Tiangen 生物技术公司,Taq DNA 聚合酶(5 U/μl)、10 × PCR Buffer、dNTP Mixture、MgCl<sub>2</sub> 购自宝生物工程(中国)有限公司,链脲佐菌素(STZ)购自 Sigma 公司,游离脂肪酸(FFA)试剂盒购自南京建成有限公司,粪便 DNA 提取试剂盒购于 OMEGA BIO-TEK, DNA 纯化试剂盒购于 Bioer Technology Co. Ltd, Rat Insulin ELISA Kit 购自 Bio-Swamp。

### 1.5 16S rRNA 基因通用引物<sup>[3]</sup>

516f: 5'-TGCCAGCAGCCGCGTA-3' (5'-FAM

标记)

1510r: 5'-GGTTACCTTGTTACGACTT-3'

Rsa I 酶切位点为GT<sup>^</sup>AC

CA<sup>^</sup>TG

Bfa I 酶切位点为C<sup>^</sup>TAG

G<sup>^</sup>ATC

### 1.6 动物分组与干预

48 只大鼠均用普通饲料适应性喂养 1 周,按体重随机分成 4 组,每组 12 只,分别为空白对照组、2 型糖尿病模型对照组、双歧杆菌低剂量组、双歧杆菌高剂量组。空白对照组以基础饲料喂养,模型对照组、双歧杆菌低剂量组和高剂量组以高脂高糖饲料喂养。空白对照组和模型对照组每日 1 次按 10 ml/kg 灌服生理盐水。高剂量和低剂量组每日灌服 10 ml/kg 相应浓度双歧杆菌制剂,高剂量为人体推荐剂量的 30 倍 [12 ml/(kg·d)];低剂量为人体推荐剂量的 10 倍 [4 ml/(kg·d)],人体推荐剂量为 0.4 ml/(kg·d),灌胃 6 周后,禁食 14 h。次日,模型对照组、高剂量组和低剂量组腹腔注射 1% STZ(20 mg/kg),空白对照组注射相应体积枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液。继续饲养和灌胃 2 周。试验期间,每周测定大鼠体重。

### 1.7 标本采集及处理

末次灌胃后禁食 14 h,做口服葡萄糖耐量(OGTT)试验:按 2 g/kg 给予各组大鼠 20% D-葡萄糖溶液,剪尾取血测 0、0.5、1 和 2 h 的血糖值。OGTT 试验后正常进食饮水,第 2 天无菌采集各组大鼠粪便,-70℃保存。从 18 点到次日 8 点,禁食 14 h,股动脉取血,每只大鼠取血 3~4 ml,37℃孵育 30 min,3000 r/min 常温离心 15 min,收集血清,-20℃保存。

### 1.8 血清胰岛素(FINS)测定

Rat Insulin ELISA Kit 测定大鼠血清胰岛素含量。胰岛素敏感指数 = 1/(FBG × FINS)<sup>[4]</sup>。

### 1.9 血脂测定

用全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量。游离脂肪酸(FFA)含量采用相应试剂盒测定,操作方法严格按说明书进行。

### 1.10 T-RFLP 技术分析大鼠肠道菌群结构

**1.10.1 粪便 DNA 的提取** 按粪便 DNA 提取试剂盒的操作说明进行 DNA 提取。

**1.10.2 PCR 扩增 16S rRNA 基因** PCR 反应采用 40  $\mu\text{l}$  体系,模板量为 2  $\mu\text{l}$ ,PCR 反应条件为:95  $^{\circ}\text{C}$  预变性 15 min;95  $^{\circ}\text{C}$  变性 30 s,50  $^{\circ}\text{C}$  退火 30 s,72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 1 min,35 个循环;72  $^{\circ}\text{C}$  终延伸 10 min。

**1.10.3 限制性内切酶酶切** 按表 1 加样,37  $^{\circ}\text{C}$  水浴 4 h,经 65  $^{\circ}\text{C}$  水浴 20 min 使酶失活。酶切产物用普通 DNA 产物纯化试剂盒纯化回收。

表 1 酶切反应体系

试剂	体积/ $\mu\text{l}$
PCR Reaction mixture	10.0
Muclease-free water	16.0
10 $\times$ Buffer Tango <sup>TM</sup>	3.0
Rsa I	1.0
Bfa I	1.0
扩增产物	10.0

**1.10.4 纯化产物的检测** 将酶切纯化后的末端限制性片段(T-RFs)送往上海基康,用高效毛细管电泳对其进行检测。运输过程中低温(置于冰上)、避光。

**1.11 T-RFLP 数据的处理**

根据公式计算样品的物种丰度 S,多样性指数 H 和物种均度 E。利用 Microbial Community Analysis III 网站获得 RDP 数据库,将测得的 T-RFs 图谱中每个峰值与 RDP 数据库进行比对。根据每个 T-RF 大小比对查找相应的菌种。本实验主要分析肠球菌、大肠杆菌、双歧杆菌、产气荚膜梭菌、拟杆菌、乳杆菌 6 种人体肠道主要细菌。

**1.12 统计分析**

计量数据均以均数  $\pm$  标准差表示。用 SPSS 13.0 软件对数据进行方差分析,各组间的两两比较采用 LSD 检验。

**2 结果**

**2.1 双歧杆菌微生态制剂对 2 型糖尿病大鼠体重的影响**

如图 1 所示,从第 2 周起各组大鼠的体重开

始出现差异,6 周后模型对照组体重明显高于空白对照组( $P < 0.05$ ),高剂量组和低剂量组体重明显低于模型对照组( $P < 0.05$ ),且干预 5 周后高剂量组大鼠体重与空白对照组已无显著差异。

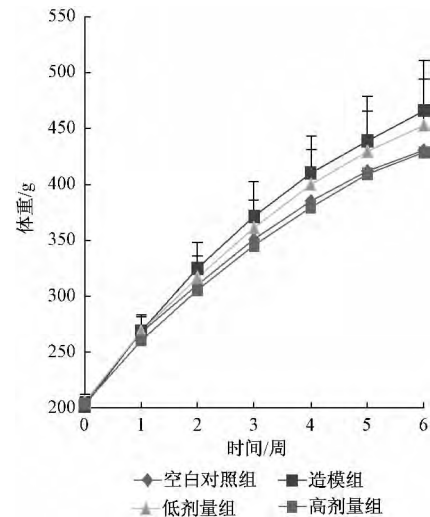


图 1 各组大鼠不同时间体重变化比较

Figure 1 Weight changes of rats at different times

**2.2 双歧杆菌微生态制剂对 2 型糖尿病大鼠胰岛素敏感指数的影响**

各组大鼠胰岛素敏感指数检测结果,模型对照组( $0.035 \pm 0.0042$ )明显低于空白对照组( $0.048 \pm 0.0077$ ) ( $P < 0.05$ ),低剂量组( $0.042 \pm 0.0113$ )和高剂量组( $0.048 \pm 0.0159$ )明显高于模型对照组( $P < 0.05$ ),但与空白对照组无显著差异。

**2.3 双歧杆菌微生态制剂对 2 型糖尿病大鼠糖代谢的干预效果**

如表 2 所示,模型对照组大鼠各时间点血糖值均明显高于空白对照组( $P < 0.01$ ),且模型对照组每只大鼠 2 h 血糖值均大于 11.0 mmol/L,表明 2 型糖尿病模型造模成功。低剂量组和高剂量组 1 h 和 2 h 血糖值与模型对照组相比明显降低( $P < 0.01$ ),提示双歧杆菌干预可抵御 STZ 对大鼠胰岛的损伤。

表 2 8 周后各组大鼠 OGTT 试验结果

组别	双歧杆菌/ [ml/(kg·d)]	0 h	0.5 h	1 h	2 h
空白对照组	0	4.52 $\pm$ 0.37	7.54 $\pm$ 0.40	8.37 $\pm$ 0.86	6.19 $\pm$ 0.86
模型对照组	0	5.51 $\pm$ 0.65 <sup>(1)</sup>	17.98 $\pm$ 2.49 <sup>(1)</sup>	24.67 $\pm$ 2.70 <sup>(1)</sup>	19.12 $\pm$ 1.52 <sup>(1)</sup>
低剂量组	3	4.90 $\pm$ 0.71	16.24 $\pm$ 4.03	18.35 $\pm$ 2.65 <sup>(2)</sup>	12.21 $\pm$ 1.38 <sup>(2)</sup>
高剂量组	12	5.10 $\pm$ 0.85	18.64 $\pm$ 1.89	20.33 $\pm$ 3.86 <sup>(2)</sup>	12.37 $\pm$ 2.11 <sup>(2)</sup>

注: (1) 与空白对照组比较  $P < 0.01$ ; (2) 与模型对照组比较  $P < 0.01$

2.4 双歧杆菌微生态制剂对 2 型糖尿病大鼠脂代谢的干预效果

由表 3 可见,与空白对照组相比,模型对照组大鼠血清 FFA、TG、LDL-C 含量均升高 ( $P <$

0.05),HDL-C 含量显著降低 ( $P < 0.01$ );与模型对照组相比,高低剂量组大鼠血清 FFA、TG、LDL-C 含量均降低 ( $P < 0.05$ ),HDL-C 含量显著升高 ( $P < 0.01$ );各组大鼠血清 TC 含量无显著差异。

表 3 各组大鼠血清 FFA、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 含量

组别	双歧杆菌 / [ml/(kg·d)]	FFA	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白对照组	0	1.99 ± 0.81	1.87 ± 0.42	1.00 ± 0.18	0.77 ± 0.12	0.70 ± 0.16
模型对照组	0	2.92 ± 0.93 <sup>(2)</sup>	1.74 ± 0.48	1.50 ± 0.12 <sup>(1)</sup>	0.58 ± 0.10 <sup>(2)</sup>	1.12 ± 0.38 <sup>(2)</sup>
低剂量组	3	1.98 ± 0.42 <sup>(4)</sup>	1.91 ± 0.37	1.31 ± 0.45 <sup>(3)</sup>	0.67 ± 0.07 <sup>(4)</sup>	0.74 ± 0.27 <sup>(4)</sup>
高剂量组	12	1.84 ± 0.54 <sup>(4)</sup>	1.81 ± 0.53	1.26 ± 0.26 <sup>(3)</sup>	0.67 ± 0.05 <sup>(4)</sup>	0.69 ± 0.38 <sup>(4)</sup>

注:与空白对照组比较(1)  $P < 0.05$  (2)  $P < 0.01$ ;与模型对照组比较(3)  $P < 0.05$  (4)  $P < 0.01$

2.5 T-RFLP 分析大鼠肠道菌群结构的结果

从图 2 中可以看到 4 组大鼠各菌群含量的比例发生了改变。本实验主要研究大鼠肠道的 6 种

细菌,其酶切片段大小分别为:双歧杆菌 126 bp、拟杆菌 142 bp、梭菌 136 bp、肠球菌 377 bp、乳杆菌 311 bp、大肠杆菌 376 bp。

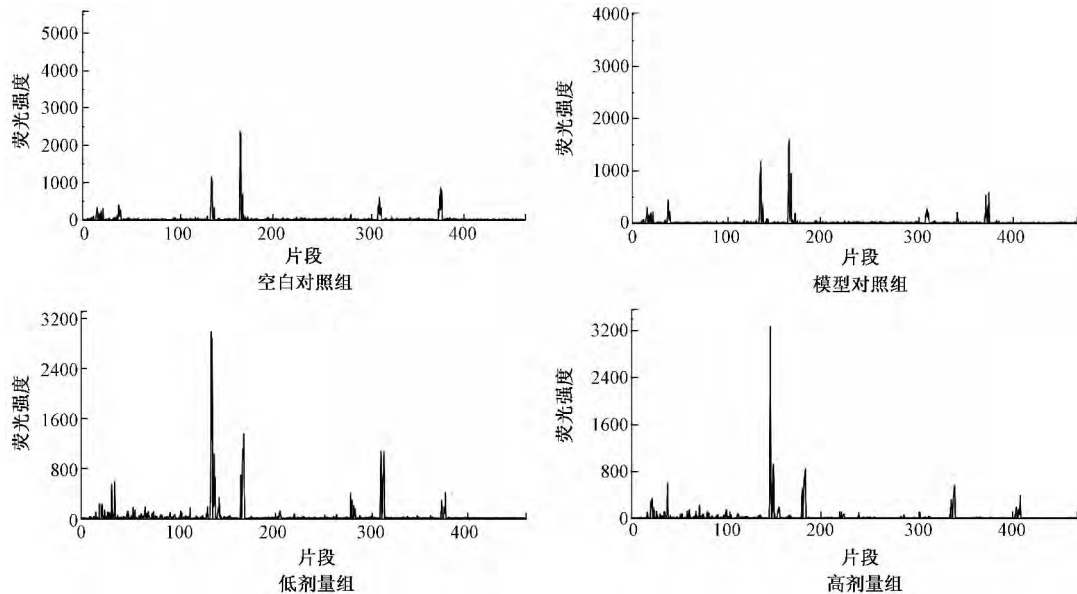


图 2 各组大鼠 T-RFs 图谱

Figure 2 Results of T-RFs of rats

各组大鼠肠道菌群多样性分析结果见表 4。在本实验中采用的公式包括以下 3 个<sup>[5]</sup>:

$S =$  图谱中显著峰的总数 公式 1

$S$ : 物种丰度,表示生态系统中物种的数目,但无法表示相对丰度。

$H = -\sum \pi_i \ln \pi_i$  公式 2

$H$ : 多样性指数, $\pi_i$ : 某个峰的峰高占总峰高的比例,用于估算群落多样性的高低。

$E = H/H_{max}$  公式 3

$E$ : 物种均度, $H_{max} = \ln S$ ,可以衡量物种的相对丰度或所占比例。

模型对照组、低剂量组和高剂量组物种丰

度( $S$ )均低于空白对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),低剂量组、高剂量组和模型对照组之间差异无统计学意义,表明 2 型糖尿病大鼠肠道菌群的种类的数目有所下降,但双歧杆菌的灌胃未能明显改善这种情况。模型对照组和空白对照组多样性指数( $H$ )无显著差异,但低剂量组和高剂量组均显著低于模型对照组和空白对照组( $P < 0.01$ ),表明灌胃在增加了双歧杆菌这种益生菌的基础上,却影响了大鼠肠道菌群的生物多样性。而各组大鼠之间的物种均度( $E$ )相差不明显,表明各组大鼠肠道菌群占绝对优势的菌种含量并无显著差异。

表 4 各组大鼠肠道菌群多样性分析

Table 4 Diversity analysis of intestinal flora of rats (n = 12  $\bar{x} \pm s$ )

组别	双歧杆菌 / [ml/(kg·d)]	物种丰度	多样性指数	物种均度
空白对照组	0	44.75 ± 11.73	3.38 ± 0.27	0.91 ± 0.029
模型对照组	0	27.50 ± 3.32 <sup>(1)</sup>	3.15 ± 0.15	0.94 ± 0.072
低剂量组	3	29.80 ± 3.42 <sup>(1)</sup>	2.81 ± 0.25 <sup>(1,2)</sup>	0.89 ± 0.058
高剂量组	12	24.50 ± 2.12 <sup>(1)</sup>	2.63 ± 0.32 <sup>(1,2)</sup>	0.88 ± 0.015

注: (1) 与空白对照组比较  $P < 0.01$ ; (2) 与模型对照组比较  $P < 0.01$

肠道中 6 种主要细菌的含量见表 5 模型对照组双歧杆菌含量明显低于空白对照组 ( $P < 0.01$ ), 低剂量组和高剂量组双歧杆菌含量都显著高于模型对照组 ( $P < 0.01$ ), 与空白对照组无显著差异。各组大鼠肠道其余 5 种菌含量均无显著差异, 低剂量组和高剂量组的乳杆菌含量有增加的趋势。

表 5 各组大鼠 6 种主要肠道细菌相对含量

Table 5 Comparison of 6 types of gut bacteria between 4 groups

组别	双歧杆菌	双歧杆菌	拟杆菌	梭菌	肠球菌	乳杆菌	大肠杆菌
空白对照组	0	0.010	0.036	0.035	0.018	0.031	0.033
模型对照组	0	0.007 <sup>(1)</sup>	0.035	0.039	0.021	0.039	0.032
低剂量组	3	0.013 <sup>(2)</sup>	0.019	0.041	0.028	0.047	0.037
高剂量组	12	0.014 <sup>(2)</sup>	0.024	0.051	0.023	0.056	0.042

注: (1) 与正常对照组比较  $P < 0.01$ ; (2) 与模型对照组比较  $P < 0.01$

### 3 讨论

目前,各种制剂干预糖尿病的效果观察大多是在动物造模成功以后,给予一定剂量一定时间的灌胃<sup>[6-8]</sup>,而本研究采用双歧杆菌干预与造模同时进行(高脂高糖饲料喂养联合小剂量 STZ 腹腔注射不仅能导致大鼠的糖代谢异常,且脂代谢也紊乱,具有典型的 2 型糖尿病特征),其结果更能强调该类微生态制剂对糖尿病的预防作用。本实验按照空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L 或 2 h 血糖  $\geq 11.0$  mmol/L 的判断标准,模型对照组大鼠均成功复制了 2 型糖尿病模型,而双歧杆菌灌胃各组大鼠的血糖值都有所降低,表明双歧杆菌降低血糖的效果明显。大量流行病学研究证实,以高甘油三酯、低高密度脂蛋白为特征的脂质代谢紊乱是糖尿病血管并发症的高危因素,从本实验结果来看,模型对照组血清 FFA、TG、LDL-C 含量明显高于空白对照组,而 HDL-C 含量则低于空白对照组,表明双歧杆菌灌胃能有效预防各组大鼠脂代谢紊乱的发生。综上,双歧杆菌微生态制剂能较好地抵抗造模对大鼠体重、糖脂代谢紊乱的影响,具有一定预防高脂高糖饮食导致 2 型糖尿病的作用。

肠道菌群除在食物的消化、吸收转换及效率中起重要作用外,还对机体肠道本身生理功能(如肠道粘膜的完整性、通透性和肠蠕动)有着显著的影响,进而从整体上影响机体对营养的吸

收<sup>[9]</sup>。本研究结果显示模型对照组大鼠肠道菌群物种丰度显著降低,但双歧杆菌灌胃的两组大鼠肠道菌群的物种丰度与模型对照组相比无显著性差异,同时,模型对照组大鼠物种多样性指数与空白对照组大鼠相比没有显著差异,但高剂量组和低剂量组大鼠物种多样性指数显著降低,这可能是由于双歧杆菌成为肠道优势菌,且含量大幅增加,进而影响了物种多样性。另外,肠道 6 种主要细菌中只有双歧杆菌的含量各组大鼠间有明显差异,这与刘伯阳等<sup>[6]</sup>的研究有所不同,可能与本实验大鼠处于 2 型糖尿病状态下的时间太短有关,导致肠道菌群的异常不明显,亦或与本研究的干预方式不同有关,有待进一步研究证实。

本研究的结果表明,双歧杆菌微生态制剂能较好地阻止造模对大鼠糖脂代谢紊乱的影响,增加肠道双歧杆菌的含量,但其能否成为阻止糖尿病前期人群或高危人群发展为糖尿病的一种有效制剂仍需进一步研究。

### 参考文献

[1] ZHANG Shuxiang, SUN Hui, SUN Wenjun. Proteomic study of serum proteins in a type 2 diabetes mellitus rat model by Chinese traditional medicine Tianqi Jiangtang Capsule administration [J]. J Pharmaceut Biomed Analy 2010, 53(4): 1011-1014.

(下转第 285 页)

酶反应体系主要由 SOD、GSH-Px、过氧化氢酶 (CAT) 等组成,可随时清除不断生成的有害自由基,阻断自由基的链式放大反应,从而对急性酒精性肝损伤产生良好的保护效果。但如果大剂量或长期的乙醇负荷超过机体抗氧化系统的清除能力时,氧化损伤难以避免,其中以肝脏的氧化损伤尤为严重<sup>[10]</sup>。MDA 是目前反映机体脂质过氧化的代表性指标,它能与膜上的蛋白质氨基酸残基或核酸反应从而增加膜的通透性和降低膜的稳定性,从而使各种细胞膜和细胞器膜的结构和功能发生紊乱,严重时可导致细胞死亡<sup>[11]</sup>。本研究显示,姜黄素能明显降低急性酒精中毒小鼠肝组织中的 MDA 含量,显著升高抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 活性,有效提升其机体防御体系的抗氧化能力,降低活性氧自由基对肝细胞膜上脂质和蛋白质的损伤,维持细胞膜结构与功能完整性,减少脂质过氧化物的产生,从而降低酒精对肝脏的损伤。

本研究结果证明,姜黄素能够增强急性酒精中毒小鼠体内抗氧化能力,对急性酒精性肝损伤具有一定的保护作用。

#### 参考文献

- [1] CARMELA L, ALESSANDRO F. Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 34(1): 1-10.
- [2] 饶佳, 黄仁魏. 姜黄素抗肿瘤作用及机制的研究进展 [J]. *新医学* 2011, 42(2): 127-129.
- [3] 姚国贤, 傅静波, 韩刚. 姜黄素与辛伐他汀降血脂及抗氧化作用比较 [J]. *中国医院药学杂志* 2010, 30(3): 204-206.
- [4] 石晶, 陶沂, 宋洪杰, 等. 姜黄素降血脂及抗动脉粥样硬化作用的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志* 2001, 21(S1): 18-20.
- [5] PRIYADARSINI K I. Chemical and structural features influencing the biological activity of curcumin [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(11): 93-100.
- [6] 时涛, 陈振德. 枳子乙酸乙酯提取部位的解酒作用研究 [J], *中国药房* 2009, 20(18): 1278-1379.
- [7] SHARMA R A, GESCHER A J, STEWARD W P. Curcumin: The story so far [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(13): 1955-1968.
- [8] 张慧珠, 王敬红, 白静, 等. 叶黄素对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用 [J]. *中药药理与临床* 2012, 28(2): 68-70.
- [9] 彭景华. 姜黄素抗肝损伤研究进展 [J]. *国际消化病杂志* 2005, 25(6): 373-375.
- [10] STEPHEN S, DAVID J, CHRIS P D. Alcoholic liver disease: new insights into mechanisms and preventative strategies [J]. *Trends Mol Med* 2001, 7(9): 408-413.
- [11] KALPANA C, SUDHEER A R, RAJASEKHARAN K N, et al. Comparative effects of curcumin and its synthetic analogue on tissue lipid peroxidation and antioxidant status during nicotine-induced toxicity [J]. *Singapore Med J* 2007, 48(2): 124-130.

收稿日期: 2013-07-05

(上接第 281 页)

- [2] 殷素岚, 李雪驼, 陈学英, 等. 服用 CH-1 双歧杆菌制剂对 I 型糖尿病患者、II 型糖尿病患者以及透析患者肠内细菌群以及生化指标影响的研究 [J]. *中国微生态学杂志* 2003, 15(5): 272-274.
- [3] KOJI N, TAKAYOSHI H, MAREMI S. Application of new primer-enzyme combinations to terminal restriction fragment length polymorphism profiling of bacterial populations in human feces [J]. *Appl Environm Microbiol* 2003, 69(2): 1251-1262.
- [4] 周强, 金智生, 张东鹏, 等. 红芪多糖对高脂饲养 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠的影响 [J]. *中国儿科杂志*, 2006, 2(2): 24-26.
- [5] 余素林, 吴晓磊, 钱易, 等. 环境微生物群落分析的 T-RFLP 技术及其优化措施 [J]. *应用与环境生物学报* 2006, 12(6): 861-868.
- [6] 刘伯阳, 姚淑娟, 夏美玲. 青春双歧杆菌对 2 型糖尿病模型大鼠肠道菌群和脂质代谢的影响 [J]. *中国微生态学杂志* 2009, 121(10): 877-879.
- [7] 王家琳, 冀舒文, 孙刚. 中药酸甘健运对 2 型糖尿病胰岛素抵抗干预的实验研究 [J]. *中医临床研究* 2011, 3(13): 19-22.
- [8] 肖春, 吴清平, 蔡玫, 等. 灵芝粗多糖对糖尿病小鼠的降血糖作用 [J]. *中国食用菌*, 2011, 30(5): 37-39.
- [9] BARBARA D P, AUDREY M N, LOUISE D. Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice [J]. *J Nutr*, 2010, 140(3): 509-514.

收稿日期: 2013-08-02