

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.033

2型糖尿病足患者肠道菌群特征及与临床生化指标相关性研究*

周文志¹ 张莉² 王文燕² 史雅静² 张晶晶² 郭丽梅³ 赵跃斌^{1,2Δ}

(1 山西医科大学第九临床医学院 山西太原 030000; 2 太原市中心医院内分泌科 山西太原 030000;

3 平遥县中医院 内分泌科 山西平遥 031100)

摘要 目的:通过 16S rRNA 测序技术检测研究对象肠道菌群,探讨 2 型糖尿病足患者肠道菌群特征及其与主要临床生化指标的相关性,为基于肠道菌群途径治疗糖尿病足提供新的理论基础。**方法:**选取研究对象分为糖足组(A组,n=32)、糖尿病组(B组,n=32)、对照组(C组,n=31)三组,收集三组研究对象粪便标本及空腹血糖、糖化血红蛋白、炎症指标等主要临床生化指标,采用 16S rRNA 测序技术检测受试者肠道菌群,分析 2 型糖尿病足患者肠道菌群特征及其与主要临床化验指标的相关性。**结果:**1.与糖尿病组和对照组比较,糖足组血糖、血脂水平、炎症指标明显升高($P<0.05$)。2.糖足组物种丰富度明显小于其他两组($P<0.05$),三组间 α 多样性和 β 多样性存在差异($P<0.05$)。3.糖足组中,弧菌属(尤以脱硫弧菌)、粪球菌属、厌氧棍状菌属等有害标志物种丰度较其他两组增加,而双歧杆菌属、阿克曼菌属、普氏栖粪杆菌属、乳杆菌属等有益标志物种较其他两组减少。4.Spearman 相关性分析表明瘤胃球菌属与 FPG、HbA1c、WBC、NE%、CRP、ESR 等指标成负相关($P<0.05$),志贺菌属与 WBC、NE%、CRP、ESR 等指标成正相关($P<0.05$),脱硫弧菌属与 FPG、HbA1c、TG、WBC、NE%、CRP 等指标成正相关($P<0.05$)。**结论:**糖足组肠道菌群更加紊乱,而紊乱的肠道菌群特征与糖足组更加紊乱的糖代谢、脂质代谢以及更严重的炎症状态有关。因此,肠道菌群紊乱可能与 2 型糖尿病足的发生发展密切相关。

关键词:2 型糖尿病足;肠道菌群;肠道菌群紊乱;16S rRNA 测序

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)24-4765-06

A Study on the Distribution Characteristics of Intestinal Flora in Type 2 Diabetic Foot Patients and its Correlation*

ZHOU Wen-zhi¹, ZHANG Li², WANG Wen-yan², SHI Ya-jing², ZHANG Jing-jing², GUO Li-mei³, ZHAO Yue-bin^{1,2Δ}

(1 The Ninth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030000, China; 2 Endocrine Department of Taiyuan Central Hospital, Taiyuan, Shanxi, 030000, China; 3 Endocrine Department of Pingyao County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pingyao, Shanxi, 031100, China)

ABSTRACT Objective: 16S rRNA sequencing technology was used to detect the intestinal flora of the research subjects, explore the intestinal flora characteristics and its correlation with Clinical biochemical index in patients with type 2 diabetic foot, and provide a new theoretical basis for the treatment of diabetic foot based on intestinal flora. **Methods:** The research objects were divided into three groups: diabetic foot group (A, n=32), diabetic group (B, n=32), and control group (C, n=31), and collected fecal samples and clinical biochemical indexes such as fasting blood glucose, HbA1c and inflammatory indexes. 16S rRNA sequencing technology was used to detect the intestinal flora of the objects and analyze the intestinal flora characteristics of patients with type 2 diabetic foot and its correlation with clinical biochemical indexes. **Results:** 1. Compared with the diabetic group and control group, blood glucose, lipid levels and inflammatory indexes were significantly increased in the diabetic foot group ($P<0.05$). 2. The species richness of the diabetic foot group was significantly lower than that of the other two groups ($P<0.05$), and there were differences in alpha diversity and β diversity among the three groups ($P<0.05$). 3. In the diabetic foot group, the abundance of harmful iconic species such as Vibrio (especially desulfovibrio), Coprococcus and anaerobic Clavivulus increased compared with the other two groups, while the beneficial iconic species such as bifidobacterium, Akkermania, Coprobacterium and Lactobacillus decreased compared with the other two groups. 5. Spearman correlation analysis showed that Ruminococcus was negatively correlated with FPG, HbA1c, WBC, NE%, CRP and ESR ($P<0.05$), while Shigella was positively correlated with WBC, NE%, CRP and ESR ($P<0.05$). Desulfovibrio was positively correlated with FPG, HbA1c, TG, WBC, NE% and CRP ($P<0.05$). **Conclusions:** The intestinal flora in the diabetic foot group was more disordered, and the characteristics of the disordered intestinal flora were associated with more disordered glucose metabolism, lipid metabolism and more severe inflammation in the diabetic foot group. Therefore, intestinal flora disorders may be closely related to the occurrence and development of type 2 diabetic foot.

* 基金项目:山西省应用基础研究项目(201801D121361)

作者简介:周文志(1993-),男,硕士,主治医师,研究方向:内分泌与代谢病学,E-mail: wyzhouwenzhi@163.com

Δ 通讯作者:赵跃斌(1969-),男,硕士,主任医师,研究方向:内分泌与代谢病学,E-mail: 15034186798@163.com

(收稿日期:2023-04-07 接受日期:2023-04-28)

Key words: Diabetic foot; Intestinal flora; Disturbances of the intestinal flora; 16S rRNA gene sequencing

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)24-4765-06

前言

根据《2021IDF 全球糖尿病地图(第 10 版)》显示,目前糖尿病患病率高,且增长速度仍进一步增加,预计到 2045 年全球患病情况将达到 7.83 亿,而中国仍旧是世界上糖尿病患者人数最多的国家^[1]。糖尿病是糖尿病的一个慢性并发症,其患病率较以往也明显增加。据估计,糖尿病足病在我国 50 岁以上糖尿病患者中发病率高达 8.1%^[2]。CHEN 等对之前有关糖尿病足死亡率相关研究进行了系统评价及 Meta 分析表明全球糖尿病足患者 1 年死亡率为 13.1%,5 年死亡率高达 49.1%^[3]。并且糖尿病足花费巨大,是当今社会严重公共卫生问题之一。

目前,越来越多的研究已经证实局部或口服益生菌制剂对糖尿病伤口等慢性创面的愈合有促进作用。如 Sima 等^[4]研究证实了肠道益生菌与糖尿病患者血糖、伤口大小、抗氧化能力方面有关,从而支持益生菌在糖尿病患者伤口愈合过程中的重要作用。最近一项小鼠实验研究结果显示,枯草芽孢杆菌 WB800N 可能通过调节肠道微生物群而加速糖尿病小鼠伤口愈合并增加创面上皮化^[5]。并且有关肠道-皮肤轴的研究也强调了益生菌在肠道微生物群、皮肤稳态以及伤口愈合方面的重要性,包括糖尿病足创面的愈合^[6]。然而有关肠道菌群与糖尿病足人群的直接性、相关性的研究仍较少涉及,但最近李建赤等^[7]一项关于 2 型糖尿病足患者的肠道菌群研究认为肠道菌群紊乱与 2 型糖尿病足病的发生、发展有重要相关性。本研究旨在通过 16S rRNA 测序技术进一步探讨 2 型糖尿病足患者肠道菌群特征及与主要临床生化指标的相关性,为糖尿病足的诊治提供新的理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

收集 2020 年 11 月至 2021 年 11 月期间在太原市中心医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 64 例,根据患者有无糖尿病足分为糖足组(A 组,n=32)、糖尿病组(B 组,n=32),同时招募健康志愿者为对照组(C 组,n=31)。

纳入标准:(1)年龄 30-70 岁,性别不限;(2)符合糖尿病、糖尿病足诊断标准及同期在我院体检结果良好的志愿者,三类人群吸烟、饮酒史及其他既往史等与本研究无关情况尽可能接近;(3)入选糖尿病组患者均为 2 型糖尿病患者并且无足部溃疡或曾出现慢性溃疡,双足感觉、血运无明显异常;(4)入选糖足组患者均为 2 型糖尿病足患者,其 Wagner 分级为 0-3 级;(5)所有研究对象均已签署知情同意书,并获我院伦理委员会批准。排除标准:(1)孕妇、哺乳期妇女;(2)有手术及其他应激情况;(3)排除患有严重糖尿病并发症(足并发症除外)、恶性肿瘤、消化系统疾病、免疫系统疾病、精神疾病患者;(4)近 1 月内使用过抗生素、益生菌产品,以及近 1 月内饮食不规律者;(5)存在严重疾病或无法提供研究样本。

1.2 临床人口学特征及基线资料收集

收集患者基本资料,包括性别、年龄、身高、体重、健康情况、既往史、药物应用史、家族史、吸烟饮酒史等。收集主要临床生化指标 FBG、HbA1c、TC、TG、HDL、LDL、WBC、NE%、CRP、PCT、ESR 等。

1.3 粪便菌群生物信息学数据分析

本研究收集三组研究对象的粪便标本,通过 Stool DNA Kit(Omega Biotek,D4015)试剂盒提取每组粪便样本中的细菌基因组 DNA,利用 Nanodrop NC2000 紫外分光光度计(Thermo Scientific,NC2000)对所提取的 DNA 进行定量;采用 0.8%琼脂糖凝胶电泳进行 DNA 分子大小判断。通过利用 16S rRNA 基因中保守区域来设计引物,随后通过设计好的引物进行 16S rRNA 基因中具有物种差异性的高度可变区的目的片段扩增。扩增结束后进行 2%琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物。利用 TruSeq 纳米 DNA LT 文库制备试剂盒(Illumina,24 samples)进行 PCR 扩增产物建库并对产物进行提纯,再次通过 2%琼脂糖凝胶电泳来对文库做最终的片段选择与纯化(结果如图 3)。通过 DADA2 方法对所得序列进行去噪或聚类后得到特征序列(amplicon sequence variants,ASVs),对应 Vsearch 方法获得的可操作分类单元(Operational Taxonomic Units,OTUs),并通过使用美国 Illumina 公司的 Novaseq-PE250 平台(由上海派森诺生物科技股份有限公司提供)进行测序,每个样品测序 6 万条 reads 数据量。采用 QIIME2 的 classify-sklearn 算法与 Greengenes 数据库对比从域、门、纲、目、科、属、种七个分类水平对 ASVs 代表序列进行物种注释分析。使用 QIIME2、R 软件计算 Chao1、Observed species、Shannon、Simpson 等指数对样本进行 alpha 多样性指数差异分析。可通过非度量多维尺度分析(Nonmetric Multidimensional scaling,NMDS)等非约束排序手段对多维的微生物数据进行适当的降维,从低维度的角度体现不同群落间物种组成的差异,从而对样本进行 beta 多样性指数差异分析。而为了更进一步了解造成三组样本间群落差异性的具体物种差异来源,可通过随机森林图等进行物种差异与标志物种分析。最后对三组肠道菌群中的差异菌属与主要临床生化指标做相关分析。

1.4 统计分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件及 R 软件(3.3.2)进行数据整理分析,各组计量资料进行正态检验,符合正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;偏态分布数据以中位数等表示。对于连续变量,在三组间进行统计检验时,符合正态分布数据采用单因素方差分析,偏态分布数据采用 Kruskal-Wallis 检验。在任意两组间进行统计检验时,符合正态分布数据采用 LSD 事后检验,偏态分布数据采用 Mann-Whitney U 检验。对分类变量采用 χ^2 检验。通过 ANOSIM 相似性分析、随机森林分析及分层交叉检验等比较组间菌群差异。采用 Spearman 相关性分析对三组肠道菌群中的差异菌属与主要临床生化指标做相关分析。以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象人一般临床特征及主要生化指标

与对照组相比,糖尿病组及糖足组年龄、体重增加($P<0.05$),收缩压升高($P>0.05$),舒张压降低($P<0.05$);FPG、HbA1c、TC、TG、WBC、NE%、CRP、PCT、ESR 等代谢指标及炎症指标均升高($P<0.05$)。与糖尿病组比较,糖足组年龄增加($P<0.05$),收缩压升高($P>0.05$),体重、舒张压降低($P<0.05$);FPG、HbA1c、TC、TG、WBC、NE%、PCT、ESR 等代谢指标及炎症指标均升高($P<0.05$)。

2.2 粪便肠道菌群生物信息学数据分析结果

2.2.1 三组研究对象肠道菌群物种丰度

结合本研究物种注释结果,通过选取三组丰度排名前 10 的门/属分类水平,其它门/属水平归为 Others, 作出物种组成的门/属水平上的堆叠柱状图。

不论是对照组、糖尿病组还是糖足组患者,体内的优势菌

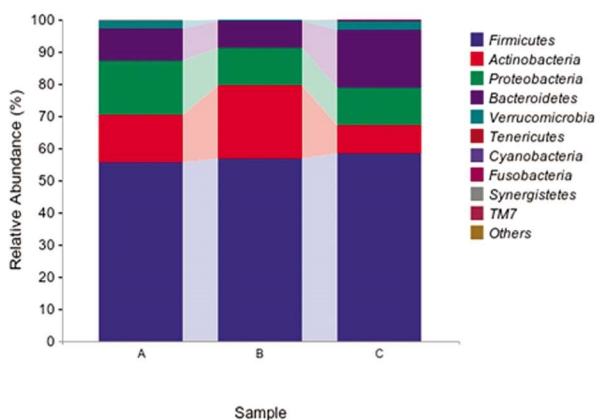


图1 三组门水平

Fig.1 Phylum level of three groups

群都集中在厚壁菌门(Firmicutes),拟杆菌(Bacteroidetes),变形菌(Proteobacteria),放线菌门(Actinobacteria)这四个类群上,见图1。三组研究对象粪便肠道菌群属水平上的前 10 位主要由双歧杆菌属(Bifidobacterium)、乳杆菌属(Lactobacillus)、志贺菌属(Shigella)、经黏液真杆菌属(Blautia)、链球菌属(Streptococcus)、肠球菌属(Enterococcaceae)、粪球菌属(Coprococcus)、拟杆菌属(Bacteroides)、普氏栖粪杆菌属(Faecalibacterium)、瘤胃球菌属(Ruminococcus)所构成。其中乳杆菌属、经黏液真杆菌属、链球菌属、肠球菌属、粪球菌属、普氏栖粪杆菌属、瘤胃球菌属均属于厚壁菌门菌,双歧杆菌属属于放线菌门菌,志贺菌属属于变形菌门菌,拟杆菌属属于拟杆菌门菌。我们发现,糖足组与其他两组相比较,双歧杆菌属、乳杆菌属、经黏液真杆菌属、普氏栖粪杆菌属、瘤胃球菌属等丰度均有下降,而肠球菌属及志贺菌属等菌属丰度确增加,见图2。

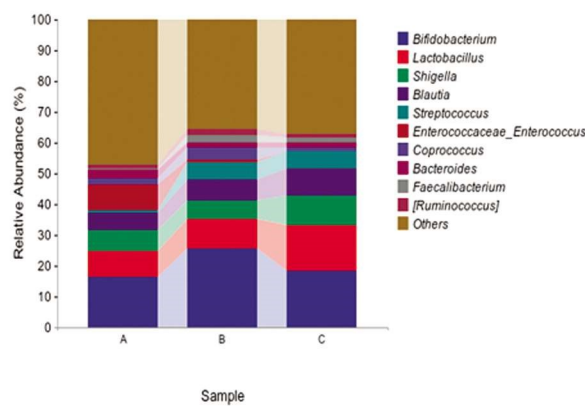


图2 三组属水平

Fig.2 Genus level of three groups

2.2.2 三组研究对象肠道菌群多样性

在三组 alpha 多样性中 Chao1、Observed species 指数提示对照组样本物种丰富度高于其他两组,并且糖足组样本物种丰富度最低($P<0.05$),见图3;

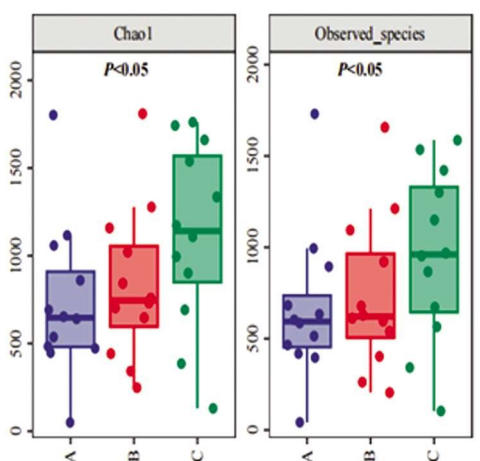


图3 三组 Chao1、Observed species 指数

Fig.3 Chao1 index and Observed species index of three groups

三组 Shannon、Simpson 指数提示对照组物种多样性高于其他两组,并且糖足组样本物种多样性同样是最低($P<0.05$),见图4。

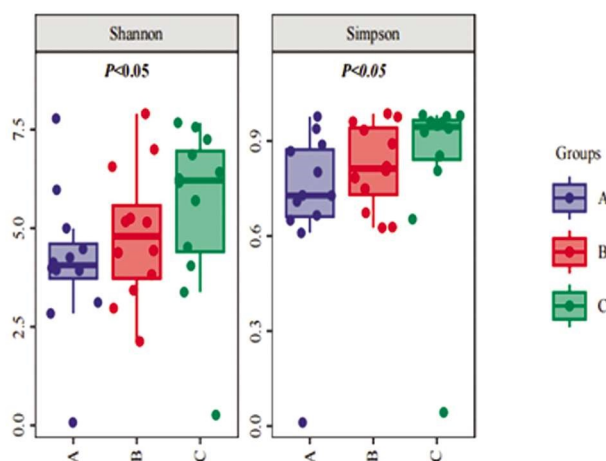


图4 三组 Shannon、Simpson 指数

Fig.4 Shannon index and Simpson species index of three groups

NMDS 分析是适用在相对复杂的群落间物种的 beta 多样性分析形式,通 NMDS 分析三组 beta 多样性结果三组物种组成上是有所差异的,其中 C 组物种组成上差异最小,B 组次之,A 组差异最明显,见图5。以 ANOSIM 非参数检验方法验

证三组上述的组间差异,结果为 $R=0.185222>0, P=0.001$,说明组间差异显著大于组内差异,这与上述排序分析结果一致,见图6。

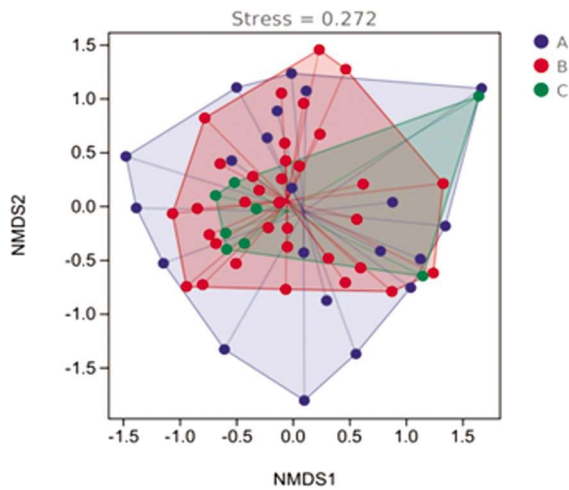


图5 NMDS 分析
Fig.5 NMDS Analysis

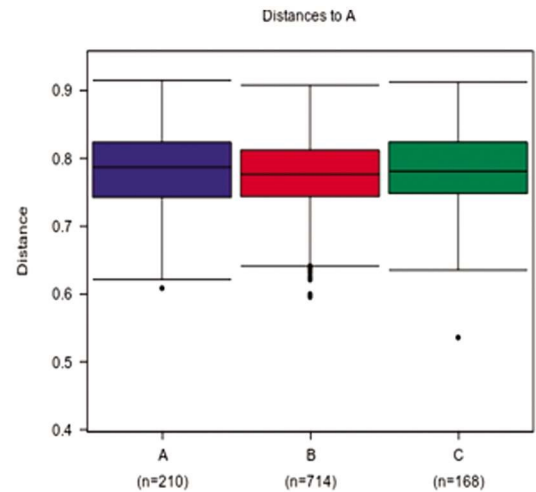


图6 ANOSIM 检验
Fig.6 ANOSIM Test

2.2.3 三组研究对象肠道菌群物种差异与标志物种分析 通过使用未抽平的 ASVs/OTUs 表产生的属水平上的分类单元绝对丰度表，调用 q2-sample-classifier 中的 "classify_samples_ncv" 函数进行随机森林分析以及巢式分层交叉检验作出随机森林图进行形象地分析哪些物种导致了群落间的差异，并且这些物种差异在群落间的差异上的贡献或者是重要程度上有什么区别。我们发现，优 / 真杆菌属 (Eubacterium)、弧菌属 (Vibrio)、芽殖菌属 (Gemmiger)、双歧杆菌属 (Bifidobacterium)、粪球菌属 (Coprococcus)、另枝菌属 (Alistipes)、厌氧棍状

(anaerotruncus)、阿克曼菌属 (akkermansia)、普氏栖粪杆菌属 (Faecalibacterium)、乳杆菌属 (Lactobacillus) 等在组间存在差异，并且差异的重要性依次递减，并且我们认为靠前的可能是组间差异的标志物种；另外，在糖足组中，弧菌属 (尤以脱硫弧菌)、粪球菌属、厌氧棍状菌属丰度较其他两组增加，而双歧杆菌属、阿克曼菌属、普氏栖粪杆菌属、乳杆菌属较其他两组减少，并且值得注意的是优 / 真杆菌属在糖足组丰度水平明显高于其他两组，见图 7。

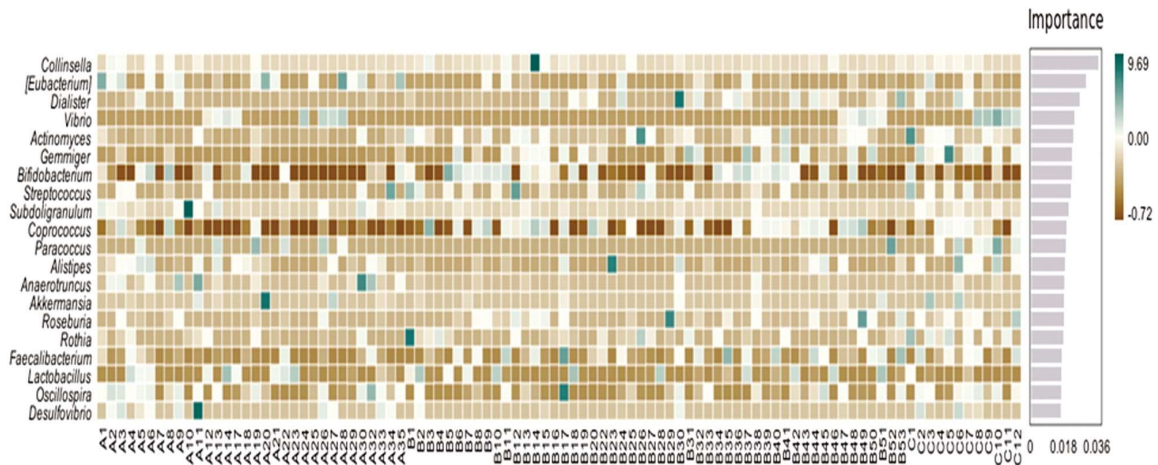


图7 随机森林图
Fig.7 Random Forest Map

2.2.4 三组研究对象肠道菌群中的差异菌属与主要临床生化指标的相关性 在属水平上，将三组间差异显著的部分菌属与主要临床生化指标 FBG、HbA1c、TC、TG、HDL、LDL、WBC、NE%、CRP、PCT、ESR 等进行 Spearman 相关性分析 (见表 1、表 2)。结果显示，瘤胃球菌属与 FPG、HbA1c、WBC、NE%、CRP、ESR 等指标成负相关 ($P < 0.05$)，志贺菌属与 WBC、NE%、CRP、ESR 等指标成正相关 ($P < 0.05$)，脱硫弧菌属与 FPG、HbA1c、TG、WBC、NE%、CRP 等指标成正相关 ($P < 0.05$)。

3 讨论

肠道菌群作为人体最重要的微生物系统，对人体健康至关重要。当人体肠道菌群发生紊乱时可以导致许多消化系统、代谢性、免疫性、精神类疾病的发生发展^[9]。其中研究表明肠道菌群紊乱可主要通过短链脂肪酸代谢、胆汁酸代谢、支链氨基酸代谢、脂多糖分泌引发慢性炎症、饮食不洁、基因缺陷等多种途径导致 T2DM 的发生与发展^[9-14]。并且肠道菌群紊乱引起多种炎症因子释放 (如 IFN- α 、TNF- α 、IL-1 等) 致使胰腺炎慢性化，这在 T2DM 发生发展过程中发挥着更加重要的作用^[15-17]。而糖尿病足难以愈合是因持续暴露的伤口、炎症反应以及感染等因素所致^[18]。从神经病变到缺血坏疽的过程遵循一个渐进的

表 1 三组差异菌属与主要代谢指标相关性分析

Table 1 The correlation analysis between differential bacteria genus and clinical biochemical indicators

Bacteria genus	FPG		HbA1c		TC		TG	
	P	r	P	r	P	r	P	r
Ruminococcus	0.046	-0.172	0.028	-0.111	0.920	-1.000	0.878	-0.160
Shigella	0.463	0.076	0.531	0.065	0.982	0.002	0.776	0.030
Desulfovibrio	0.039	0.170	0.016	0.145	0.427	0.082	0.036	0.045

表 2 三组差异菌属与主要炎症指标相关性分析

Table 2 The correlation analysis between differential bacteria genus and Inflammatory indicators

Bacteria genus	WBC		NE%		CRP		PCT		ESR	
	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r
Ruminococcus	0.001	-0.329	0.000	-0.378	0.008	-0.271	0.321	-0.103	0.000	-0.445
Shigella	0.010	0.262	0.001	0.330	0.003	0.304	0.509	0.069	0.000	0.487
Desulfovibrio	0.034	0.155	0.032	0.220	0.043	0.185	0.283	0.111	0.104	0.168

感染途径,最终将会导致创面较高的病原微生物负担^[19]。而肠道菌群作为益生菌在调控宿主的炎症反应中起着至关重要的作用,在糖尿病足感染中,皮肤的共生微生物(如表皮葡萄球菌等)与肠道微生物群直接协调,并在皮肤病原体感染过程中调控炎症反应^[20]。另外,在给予糖尿病及糖尿病足患者连续 2 月补充肠道益生菌治疗后,其血糖水平、胰岛素抵抗情况及血清炎症指标均有所好转,且糖尿病足的创面也得到了进一步的改善^[46]。因此本研究推测肠道菌群紊乱相关的炎症状态及糖代谢紊乱不仅参与了糖尿病的发生发展,同时也可能参与了糖尿病足的发生发展。

本研究结果表明三组研究对象的优势菌群一般都集中在厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门及放线菌门这四个类群上。在属水平上,糖足组与糖尿病组肠道菌群较对照组一致性的表现为双歧杆菌属、乳杆菌属、经黏液真杆菌属减少以及肠球菌属相应增多,而糖足组较糖尿病组表现为普氏栖粪杆菌属、瘤胃球菌属等减少及志贺菌属相应增多。而在 α/β 多样性分析中,我们进一步发现糖足组内部物种丰度明最低,并且糖足组内部物种差异性最为明显,由此导致三组间群落差异。而对造成三组群落差异的物种差异与标志物种分析中,糖足组中弧菌属(尤以脱硫弧菌)、厌氧棍状菌属等有害菌属较其他两组增加,而双歧杆菌属、阿克曼菌属、普氏栖粪杆菌属、乳杆菌属等有益菌属较其他两组减少。其中瘤胃球菌属参与了 SCFA 的合成,SCFA 主要包含乙酸、丙酸和丁酸^[21]。研究表明在宿主肠道中经肠道菌群代谢产生的 SCFA 对宿主某些生理功能及健康有重要意义,如乙酸、丙酸可以直接影响控制着的机体糖代谢,丁酸是肠道上皮细胞的代谢的主要能源之一,并且丁酸还可以调节氧化应激可显著抑制 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的分泌进而改善胰岛素抵抗^[22,23]。殷瑞霞等^[24]研究表明志贺菌属与脂多糖、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 等水平成显著正相关,认为志贺菌属可能与糖尿病肾病的炎症机制相关。张培培等^[25]研究表明,肠道脱硫弧菌属丰度与与高密度脂蛋白呈显著负相关,与空腹血糖、体重、BMI、腰围呈显著正相关,与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎

症因子水平成正相关。而本研究通过将三组间差异显著的部分菌属(瘤胃球菌属、志贺菌属、脱硫弧菌属)与主要临床生化指标进行 Spearman 相关性分析显示,瘤胃球菌属与 FPG、HbA1c、WBC、NE%、CRP、ESR 等指标成负相关 ($P<0.05$),志贺菌属与 WBC、NE%、CRP、ESR 等指标成正相关 ($P<0.05$),脱硫弧菌属与 FPG、HbA1c、TG、WBC、NE%、CRP 等指标成正相关 ($P<0.05$)。由此,我们认为在本研究中糖足组瘤胃球菌属的丰度减少,影响了短链脂肪酸的合成,进而短链脂肪酸的调节糖代谢、抑制炎症反应的作用减弱;而糖足组志贺菌属及脱硫弧菌属的丰度增加,可增加胰岛素抵抗情况,以及增加炎症因子的释放。而上述这些因素可能导致了糖尿病足的发生发展,这也与本研究糖足组患者血糖水平控制最差、炎症指标(WBC、NE%、CRP、ESR 等)明显高于其他两组的结果相符。

综上,我们更加确信肠道菌群紊乱在糖尿病足发生发展过程中可能起到重要的作用。然而目前尚缺乏有关肠道菌群与糖尿病足人群的直接性、相关性的研究,因此无法进行更进一步的参考与对比,并且本研究也尚处于摸索阶段,因受限于当前样本量相对不足的局限性,而未能进一步阐明肠道菌群可能参与糖尿病足发生发展的具体机制,而基于肠道菌群与糖尿病足的研究仍需后续更大规模以及更深入的探讨。

4 结论

糖足组肠道菌群更加紊乱,而紊乱的肠道菌群特征与糖足组更加紊乱的糖代谢、脂质代谢以及更严重的炎症状态有关。因此,肠道菌群紊乱可能与 2 型糖尿病足的发生发展密切相关。

参考文献(References)

- [1] Magliano Dianna J, Boyko Edward J. IDF DIABETES ATLAS [J]. 10th ed., International Diabetes Federation, 2021
- [2] Jiang Y, Wang X, Xia L, et al. A cohort study of diabetic patients and diabetic foot ulceration patients in China [J]. Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society, 2015, 23(2): 222-230
- [3] Chen L, Sun S, Gao Y, et al. Global mortality of diabetic foot ulcer: A

- systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(1): 36-45
- [4] Mohseni S, Bayani M, Bahmani F, et al. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(3)
- [5] Mi J, Xie C, Zeng L, et al. *Bacillus subtilis* WB800N alleviates diabetic wounds in mice by regulating gut microbiota homeostasis and TLR2[J]. *J Appl Microbiol*, 2022, 133(2): 436-447
- [6] Patel B K, Patel K H, Huang R Y, et al. The Gut-Skin Microbiota Axis and Its Role in Diabetic Wound Healing-A Review Based on Current Literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2375
- [7] 李建赤, 吴晓敏, 孙育欣, 等. 2型糖尿病患者肠道的菌群研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(11): 1788-1792
- [8] Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human intestinal microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 852
- [9] Canfora EE, Meex RCR, Venema K, et al. intestinal microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5): 261-273
- [10] Browne HP, Forster SC, Anonye BO, et al. Culturing of unculturable human flora reveals novel taxa and extensive sporulation [J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 543-546
- [11] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human intestinal microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity[J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 376-381
- [12] Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, intestinal flora, and Metabolic Inflammation[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(3): 245-271
- [13] KREUCH D, KEATING D J, WU T, et al. intestinal mechanisms linking intestinal sweet sensing to glycemic control [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 12(9): 741
- [14] VIJAY -KUMAR M, AITKEN J D, CARVALHO F A, et al. Metabolic syndrome and altered intestinal flora in mice lacking Toll-like receptor 5[J]. *Science*, 2010, 328(5975): 228-231
- [15] Barzilaym JI, Freedland ES. Inflammation and its relationship to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and endothelial dysfunction[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2003, 1(1): 55-67
- [16] Medzhitov R, Horng T. transcriptional control of the inflammatory response[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(10): 692-703
- [17] Kerru N, Singh-Pillay A, Awolade P, et al. Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 152: 436-488
- [18] Srivastava P, Sondak T, Sivashanmugam K, et al. A Review of Immunomodulatory Reprogramming by Probiotics in Combating Chronic and Acute Diabetic Foot Ulcers (DFUs)[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2436
- [19] Yan X, Song JF, Zhang L, et al. Analysis of risk factors for multidrug-resistant organisms in diabetic foot infection [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 46
- [20] Coates M, Lee M.J, Norton D, et al. The Skin and Intestinal Microbiota and Their Specific Innate Immune Systems [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2950
- [21] Biddle A, Stewart L, Blanchard J, et al. Untangling the Genetic Basis of Fibrolytic Specialization by Lachnospiraceae and Ruminococcaceae in Diverse Gut Communities [J]. *Diversity* 2013, 5(3): 627-640
- [22] Canfora EE, Meex RCR, Venema K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5): 261-273
- [23] Wang G, Li X, Zhao J, et al. *Lactobacillus casei* CCFM419 attenuated type 2 diabetes via gut microbiota dependent mechanism [J]. *Food Funct*, 2017, 8(9): 3155-3164
- [24] 殷瑞霞. 大鼠 2 型糖尿病及糖尿病肾病模型肠道菌群的失衡模式研究[D]. 内蒙古医科大学, 2021
- [25] 张培培. 新疆维吾尔族, 哈萨克族 2 型糖尿病人群肠道菌群与炎症因子的相关性研究[D]. 新疆医科大学, 2014

(上接第 4754 页)

- [17] Siminiak N, Czepczyński R, Zaborowski MP, et al. Immunotherapy in Ovarian Cancer[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2022, 70(1): 19
- [18] 姜俊, 易韵, 储小燕, 等. 70 例卵巢癌患者治疗期间外周血 T 淋巴细胞亚群测定的临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(5): 780-782
- [19] 李春兰, 李玉兰, 李霞霞, 等. 右美托咪定对免疫功能的影响及机制回顾[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(8): 57-61
- [20] Kaur S, Bansal Y, Kumar R, et al. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(5): 115327
- [21] Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2719
- [22] Holland N, Robbins TW, Rowe JB. The role of noradrenaline in cognition and cognitive disorders[J]. *Brain*, 2021, 144(8): 2243-2256
- [23] Iob E, Steptoe A. Cardiovascular Disease and Hair Cortisol: a Novel Biomarker of Chronic Stress[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(10): 116
- [24] 田芳芳, 颜西刚, 陈燕, 等. 右美托咪定与丙泊酚对椎管内麻醉手术患者 NE、COR、TV 水平的影响 [J]. *河北医药*, 2020, 42(7): 1065-1067, 1071
- [25] 张新花, 佟飞, 王亚丽, 等. 右美托咪定对高血压患者全麻插管期血儿茶酚胺及血流动力学的影响 [J]. *徐州医学院学报*, 2015, 35(12): 934-936