

参连合用对代谢综合征患者 “肠道菌群 - 免疫反应”的影响

蔡之幸, 陈 越, 陈莉莉, 李 丽

[摘要] **目的** 观察参连联合常规西药治疗对代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 患者糖脂代谢及肠道菌群 - 免疫反应的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 8 月上海交通大学医学院附属同仁医院收治的 54 例湿热中阻兼气虚型的 MS 患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组 (常规西药治疗) 与治疗组 (常规西药 + 参连联合治疗), 每组各 27 例。观察 2 组治疗前后的血糖、血脂、CRP、IL-6、IL-10 水平; 采用荧光定量 PCR 法测定肠道细菌 DNA, 定量分析肠道主要菌群结构变化。**结果** 与治疗前相比, 2 组治疗后肠杆菌含量及空腹血糖、TC、TG、LDL-C、CRP、IL-6 水平均下降, 乳酸杆菌含量、双歧杆菌含量、HDL-C、IL-10 水平均升高, 其中 2 组 TG、IL-6 水平下降及 IL-10 水平上升差异均有统计学意义, 治疗组乳酸杆菌含量升高差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 IL-10 上升幅度及 IL-6 下降幅度均大于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 参连联合常规西药治疗 MS 患者可提高其外周血免疫炎症因子 IL-10 水平, 降低 IL-6 水平, 明显升高肠道乳酸杆菌含量, 对于探索参连联合常规西医治疗的 MS 患者“肠道菌群 - 免疫反应”机制研究具有重要意义。

[关键词] 代谢综合征; 参连合用; 肠道菌群; 免疫反应; 免疫炎症因子; 降糖; 降脂; 综合治疗

[中国图书资料分类号] R589

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)03-0250-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.03.012

Effect of Shenlian combination on “intestinal flora-immune response” in patients with metabolic syndrome

CAI Zhi-xing, CHEN Yue*, CHEN Li-li, LI Li

Department of TCM, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University of Medicine, 200336, China

*Corresponding author, E-mail: cy3371@shtrhospital.com

[Abstract] **Objective** To observe the effect of conventional Western medicine with Shenlian combination on glucose and lipid metabolism and intestinal flora-immune response in patients with metabolic syndrome (MS). **Methods** Fifty-four MS patients with syndrome of damp-heat blocking middle jiao and qi deficiency collected from Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2019 to August 2020 were included in this study, and they were randomly divided into control group (conventional Western medicine) and treatment group (Shenlian combination + conventional Western medicine), with 27 cases in each group. The levels of blood glucose, blood lipid, CRP, IL-6, IL-10 in 2 groups were observed before and after treatment. The intestinal bacterial DNA and the structural changes of main intestinal flora were quantitatively analyzed by fluorescence quantitative PCR. **Results** Compared with before treatment, content of colibacillus, the levels of fasting blood glucose, TC, TG, LDL-C, CRP and IL-6 decreased, but *Lactobacilli*, *Bifidobacterial*, the levels of HDL-C and IL-10 increased after treatment in 2 groups. Among them, the decrease of TG, IL-6 and the increase of IL-10 in 2 groups were statistically significant. The increase of *Lactobacilli* in the treatment group was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the IL-10 increase and IL-6 decrease in the treatment group were greater ($P < 0.05$). **Conclusions** The combined treatment of conventional Western medicine and Shenlian combination can increase the level of immune inflammatory factor IL-10 in peripheral blood, reduce the levels of IL-6, and obviously elevate the content of *Lactobacillus* in intestinal tract in MS patients. Our finding is of great significance on the investigations regarding Shenlian combination with conventional Western medicine on intestinal flora-immune response in MS patients.

[Key words] metabolic syndrome; Shenlian combination; intestinal flora; immune response; immune inflammatory factor; hypoglycemic; lipid lowering; comprehensive treatment

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一组以中心性肥胖、高血压、糖代谢异常、脂质代谢紊乱等为主要临床表现的证候群^[1]。如不能有效控制, 可引发心脑血管等重要脏器疾病, 严重威胁人们的生命健康。最新统计数据表明, 我国 MS 发病率已达 14% ~ 18%, 患者已经超过 1 亿, 即每 8 ~ 10 个成年人中就有 1 人患病^[2]。研究发现,

肠道菌群不仅影响人体能量代谢^[3], 而且在 MS 发生发展中起着重要作用^[4]。通常肠道菌群与肠道黏膜免疫维持动态平衡, 一旦肠道内寄生的致病菌大量繁殖, 会导致肠道黏膜免疫屏障被破坏, 诱发机体免疫反应^[5]。MS 患者“肠道菌群 - 免疫反应”目前已成为临床关注的热点, 但部分研究结论尚存在争议。本研究拟在前期益气燥湿法 (参连合用) 干预 MS 患者糖脂代谢基础上^[6], 进一步观察参连联合常规西医治疗对湿热中阻兼气虚型 MS 患者效果, 为探索“肠道菌群 - 免疫反应”机制提供参考。

[基金项目] 同仁医院一般学科建设项目 (tr2020xk27); 上海市卫生和计划生育委员会中医药科研课题 (2018LQ015)

[作者单位] 200336, 上海交通大学医学院附属同仁医院中医科 (蔡之幸、陈越、陈莉莉、李丽)

[通信作者] 陈越, E-mail: cy3371@shtrhospital.com

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2019 年 1 月—2020 年 8 月上海交通大学医学院附属同仁医院收治的 54 例湿热中阻兼气虚型的 MS 患者作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组(常规西药治疗)与治疗组(常规西药+参连联合治疗),每组各 27 例。治疗组男 16 例,女 11 例,平均年龄(50.64±8.32)岁;对照组男 17 例,女 10 例,平均年龄(51.10±8.14)岁。本研究经我院医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合国际糖尿病联盟于 2005 年颁布的 MS 诊断标准^[7-8],即腹型肥胖(中国人群男性腰围≥90 cm,女性腰围≥80 cm),并具有以下任两项者①TG≥1.7 mmol/L;②男性 HDL<1.03 mmol/L,女性 HDL<1.29 mmol/L;③血压>130/85 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);④空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)≥5.6 mmol/L。(2)符合中医证候辨证标准者。(3)年龄为 35~75 周岁。

排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女。(2)有严重心脑血管及肝肾脏疾病、精神病及其他严重器质性疾病患者。(3)纳入本研究前 1 个月应用抗生素、益生菌等微生物制剂的患者。(4)治疗依从性差,不能按疗程完成治疗者。(5)治疗过程中,出现过敏反应或严重不良事件者。

1.3 方法

1.3.1 血液样本采集与检测 收集患者空腹血样(禁食 12 h,次日早晨 8:00 采集血样),标本采集后送检,通过全自动生化分析仪(日本日立公司生产)测定生化指标,ELISA 法(Elascience 公司生产)检测各类炎症因子。

1.3.2 粪便样本收集与检测 采集患者约 5 g 新鲜粪便中间部分样本,分装在 2 个密闭 EP 管中,2 h 内储存于-80℃冰箱低温冷冻保存。标本保存后送检,测定肠道细菌 DNA。具体方法如下:取粪便样本 0.2 g 制备成肠菌液,采用 E.Z.N.A.®soil 试剂盒提取粪便基因组 DNA,利用 NanoDrop2000 检测 DNA 浓度和纯度;采用引物对 V3-V4 可变区进行 PCR 扩增实验,引物设计合成见表 1;反应条件为:采用 iQTM SYBR Green Supermix (Bio-Rad, 美国)配置定量 PCR 反应体系,25 μl 总体积含 2× Supermix 12.5 μl、ddH₂O 8.5 μl、样本肠菌液 2 μl、上下游引物(12.5 μmol)各 1 μl。按试剂盒提取说明,每 0.2 g 粪便提取 200 μl 基因组,计算每克粪便细菌基因组拷贝数,换算为 1g copies/g 湿便,取对数拷贝数值。

1.3.3 治疗方法 对照组采用常规西药艾塞那肽注射液(5 μg/次)治疗,于早、晚饭前 10 min 皮下注射;治疗组在对照组治疗基础上加用黄连素

表 1 PCR 引物设计合成

Table 1 PCR primer design and synthesis

肠道菌群(属)	上游/下游引物(5'-3')
双歧杆菌	CTCCTGGAACGGGTGG GGTGTTCTTCCGATATCTACA
乳酸杆菌	AGCAGTAGGGAATCTTCCA ATTYCACCGCTACACATG
肠杆菌	GTGTCGCTGATGGATGG GCAAGCCGAAGTGAAGA
肠道总菌	GTGCCAGCCMGCCGCGG GGACTACHVGGGTWTCTAAT

片(盐酸小檗碱片,上海信谊天平药业有限公司委托上海信谊九福药业有限公司生产,国药准字 H20034013,规格:0.10 g/片)300 mg,2 次/d,每次 1 片,口服;振源片[吉林吉春制药股份有限公司,国药准字 Z20093631,规格:0.15 g/片(含人参果皂苷 25 mg)]600 mg,3 次/d,每次 4 片,口服。1 周为 1 个疗程,连续观察 2 个疗程。

1.4 观察指标 (1)检测指标:患者治疗前后 FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C,血清 CRP,IL-6、IL-10,乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌属、肠道总菌等;(2)治疗后的各类不良事件。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料呈正态分布,以 $\bar{x}±s$ 表示,2 组间的比较采用成组 *t* 检验或校正 *t* 检验或秩和检验。同组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验。计数资料以例(%)表示,2 组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。统计推断的检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧检验)。

2 结果

2.1 2 组基线/临床资料比较 2 组患者性别、年龄、肥胖程度、病程及入组前是否服用降脂药、降压药、降糖药等一般资料比较差异均无统计学意义(*P*均>0.05),具有可比性。详见表 1。

2.2 2 组治疗前后 FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较 与治疗前比较,2 组治疗后 FBG、TC、TG、LDL-C 水平均下降,其中 TG 下降差异均有统计学意义(*P*均<0.05);HDL-C 水平均上升,但差异均无统计学意义(*P*均>0.05)。治疗组的 FBG、TC、TG、LDL-C 下降幅度及 HDL-C 上升的幅度与对照组相比差异均无统计学意义(*P*均>0.05)。详见表 2。

2.3 2 组治疗前后肠道菌群的比较 与治疗前比较,2 组治疗后乳酸杆菌、双歧杆菌含量均升高,肠杆菌含量均下降,其中治疗组乳酸杆菌含量升高差异有统计学意义(*P*<0.05)。治疗组的乳酸杆菌、双歧杆菌含量升高幅度及肠杆菌的下降幅度与对照组相比差异均无统计学意义(*P*均>0.05)。肠道总菌治疗前后及 2 组间变化幅度相比差异均无统计学意义(*P*均>0.05)。详见表 3。

表 1 2 组基线 / 临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of baseline/clinical data between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别 (男 / 女) (例)	超重 / 肥胖 (例)	年龄 (岁)	病程 (月)	降脂药 (例)	降压药 (例)	降糖药 (例)
对照组	27	16/11	16/11	50.64±8.32	6.81±2.38	22	22	18
治疗组	27	17/10	15/12	51.10±8.14	7.69±2.17	20	24	20
χ^2/t 值		0.078	0.076	0.205*	1.420*	0.429	0.147	0.355
P 值		0.780	0.783	0.838	0.162	0.513	0.702	0.551

注: *.t 值

表 2 2 组治疗前后 FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)Table 2 Comparison of FBG, TC, TG, LDL-C, HDL-C between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	FBG	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组 (n=27)					
治疗前	7.10±2.08	4.76±0.78	2.26±0.72	3.00±0.68	1.06±0.28
治疗后	7.06±1.94	4.42±1.04	1.95±0.64	2.95±0.80	1.10±0.22
差值 d	-0.04±2.77	-0.34±0.93	-0.31±0.40	-0.05±1.08	0.04±0.25
配对检验 t, P 值	0.075, 0.941	1.900, 0.069	4.027, 0.000	0.288, 0.652	0.831, 0.414
治疗组 (n=27)					
治疗前	7.12±2.10	4.78±0.82	2.28±0.67	3.02±0.67	1.08±0.27
治疗后	6.82±1.33	4.44±0.98	1.70±0.78	2.96±0.68	1.10±0.20
差值 d	-0.30±1.84	-0.34±0.99	-0.58±1.09	-0.06±1.13	0.02±0.18
配对检验 t, P 值	0.847, 0.405	0.888, 0.383	2.765, 0.010	0.304, 0.540	0.577, 0.569
2 组差值 d 比较					
t/U _c 值	0.294	0.014	1.115*	0.099	0.236
P 值	0.769	0.989	0.265	0.921	0.813

注: *.U_c 值表 3 2 组治疗前后肠道菌群比较 ($\bar{x} \pm s$, lg copies/g)Table 3 Comparison of intestinal flora between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, lg copies/g)

组别	乳酸杆菌	双歧杆菌	肠杆菌属	肠道总菌
对照组 (n=27)				
治疗前	4.73±1.20	5.73±1.60	7.09±1.53	7.86±1.09
治疗后	4.77±1.33	5.77±1.52	7.02±1.70	7.88±1.05
差值 d	0.04±2.03	0.04±2.16	-0.07±2.09	0.02±1.18
配对检验 t, P 值	0.102, 0.920	0.096, 0.924	0.418, 0.707	0.248, 0.762
治疗组 (n=27)				
治疗前	4.78±1.19	5.75±1.61	7.05±1.52	7.90±0.88
治疗后	5.68±1.92	6.04±0.80	6.88±0.96	7.85±1.10
差值 d	0.90±2.04	0.29±1.57	-0.17±1.42	-0.05±1.82
配对检验 t, P 值	2.292, 0.030	0.960, 0.346	0.622, 0.539	0.143, 0.887
2 组差值 d 比较				
t/U _c 值	1.461*	0.540	0.281	0.148
P 值	0.144	0.589	0.779	0.882

注: *.U_c 值

2.4 2 组治疗前后血清 CRP、IL-6、IL-10 水平比较 与治疗前比较, 2 组治疗后 IL-10 水平均上升 (P 均 < 0.05), CRP、IL-6 水平均下降, 其中 IL-6 下降差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。治疗组 IL-10 上升幅度及 IL-6 下降幅度均大于对照组 (P 均 < 0.05)。详见表 4。

3 讨 论

MS 发病率逐年升高, 已经严重威胁人类的生命健康。目前, 研究发现 MS 患者体内肠道菌群不仅与人体能量代谢有关, 而且与机体免疫反应有着密切关系。在中医学中, MS 散见于“湿阻”“肥胖”“消渴”等, MS 与“脾”的关

系最为密切^[4], “脾失健运”是 MS 发生的重中之重^[9]。现代研究提示, 中医“脾胃学说”与 MS 最为密切, “脾胃学说”亦是中医学中与肠道菌群最直接相关的理论^[10-12]。常规西医药物治疗对于肠道菌群具有重要影响, 但参连联合常规西药治疗对 MS 患者的肠道菌群及免疫反应的影响目前还尚不完全清楚。基于此, 本研究拟纳入部分患者, 观察参连联合常规西医治疗对湿热中阻兼气虚型 MS 患者效果, 以期探索“肠道菌群-免疫反应”机制提供参考。

课题组前期研究发现, 以益气燥湿法为代表的参连合用能有效降低患者糖脂水平, 改善患者胰岛素抵抗情况^[6]。但本研究结果表明, 参连联

表 4 2 组治疗前后血清 CRP、IL-6、IL-10 水平比较
Table 4 Comparison of serum CRP, IL-6 and IL-10 between 2 groups before and after treatment

组别	CRP(mg/L)	IL-6(pg/ml)	IL-10(ng/ml)
对照组 (n=27)			
治疗前	1.85±0.33	174.36±16.70	2.58±0.36
治疗后	1.82±0.12	164.40±23.04	3.54±0.53
差值 <i>d</i>	-0.03±0.09	-9.96±22.55	0.96±0.57
配对检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值	1.732, 0.095	2.295, 0.030	8.751, 0.000
治疗组 (n=27)			
治疗前	1.84±0.47	178.48±15.83	2.57±0.42
治疗后	1.76±0.45	140.72±13.02	4.60±1.06
差值 <i>d</i>	-0.08±0.47	-37.76±27.74	2.03±0.40
配对检验 <i>t</i> , <i>P</i> 值	0.884, 0.385	7.073, 0.000	26.370, 0.000
2 组差值 <i>d</i> 比较			
<i>t/U_c</i> 值	0.484	4.139*	3.900*
<i>P</i> 值	0.628	0.000	0.000

注: *. *U_c* 值

合常规西医疗法可以使 MS 患者肠道内乳酸杆菌、双歧杆菌含量升高, 肠杆菌含量下降, 其中治疗组乳酸杆菌含量升高差异有统计学意义, 而肠道总菌含量未见明显变化。同时, 上述疗法在降低血糖、血脂方面短期内未见明显优势, 与前期临床研究结果^[6]不甚相符。其原因可能是参连通过改变患者的肠道菌群结构, 进而发挥远期的调节 MS 患者糖脂代谢的作用。

肠道菌群是人体最大的微生态系统, 负责人体内糖、脂、蛋白质等多种营养物质的代谢与转化调节, 肠道菌群失调可引起低度炎症, 糖脂代谢紊乱会诱发肥胖和胰岛素抵抗, 加重糖尿病的发生和发展^[13]。研究发现, 糖尿病患者肠道菌群失调主要表现为拟杆菌门与大肠杆菌等致病杆菌含量升高, 双歧杆菌含量减少; 高脂血症大鼠肠道菌群失调主要表现为乳酸杆菌及双歧杆菌的含量减少, 而肠杆菌的含量相对增多; 其中肠道双歧杆菌、乳酸杆菌等可分解蛋白质, 产生抑制血管紧张素转换酶活性的多肽, 进而降低血压^[14]。

此外, 肠道菌群介导的免疫炎症反应在 MS 发生发展中起着重要作用^[15-18]。就机体免疫系统而言, T 淋巴细胞亚群所包含的调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)与辅助性 T 细胞 17(helper T cells 17, Th17)分别通过分泌相关免疫因子参与机体炎症免疫应答、抑制免疫炎症反应、维持机体免疫稳态。IL-10 是 Treg 分泌的重要抗炎因子之一, 通过抑制主动免疫, 减轻机体炎症损伤; 而 IL-6 是 Th17 分泌的一种重要炎症因子, 参与机体免疫炎症损伤的进程。本研究发现治疗组 IL-10 上升幅度及 IL-6 下降幅度均大于对照组, 表明参连对 MS 患者起到了积极的免疫因子调控作用, 进一步证实肠道菌群等代谢产物与 Treg/Th17 介导的外周免疫平衡的确切关联^[19-21]。

本研究虽然样本量较小, 观察时间短, 但是发现参连联合常规西药治疗 MS 患者可提高外周血免疫炎症因子 IL-10 水平, 降低 IL-6 水平, 明显升高肠道乳酸杆菌含量, 上述结果对于探索参连联合常规西医治疗 MS 患者“肠道菌群 - 免疫反应”机制研究具有重要意义。

【参考文献】

[1] 李缘缘, 张萍, 许超强, 等. 对代谢综合征痰证和脂肪含量与肥胖相关基因相关性的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(8):689-695.

[2] 贾伟平, 项坤三. 代谢综合征新指标的研究现状 [J]. 中国医学科学院学报, 2006, 28(6):737-739.

[3] 陈硕. 代谢综合征患者肠道菌群特征及其与脾虚痰湿证的相关性研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2016.

[4] 张勃, 成祥军. 肠道微生物环境对大学生机体免疫及肥胖的影响 [J]. 山东农业大学学报, 2018, 49(1):175-180.

[5] 于泳, 郑鹏远. 肠道细菌、肠黏膜屏障与肠功能障碍 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(2):121-122.

[6] 蔡之幸, 陈越, 李丽, 等. 益气燥湿法干预代谢综合征临床研究 [J]. 西部中医药, 2020, 33(3):81-84.

[7] Naidu G, Bhilave N, Sharma K, et al. Prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients: a case control study from a tertiary care centre in North India [J]. J Assoc Physicians India, 2019, 67(7):22-24.

[8] Roomi MA, Mohammadnezhad M. Prevalence of metabolic syndrome among apparently healthy workforce [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2019, 31(2):252-254.

[9] 刘炳林, 薛斐然. 中药新药临床试验及技术要求历史回顾与展望 [J]. 中国新药杂志, 2020, 16(29):1801-1806.

[10] 张佳丽, 梁翌, 赵晓峰. 基于肠道菌群探讨脾胃为后天之本 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(10):21-25.

[11] 聂玉婷, 高利. 基于肠道菌群失调探讨脑系疾病从脾胃论治 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11):1390-1394.

[12] 冀天威, 石岩, 杨宇峰. 从脾论治代谢综合征 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(7):1280-1281.

[13] 李玲玉, 岳新新, 李力. 肠道菌群与代谢综合征相关性研究进展 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(2):106-109.

[14] 吴培洪. 小檗碱对代谢综合征患者 hs-CRP 及肠道菌群影响的初步研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2019.

[15] 李坑, 朱光发. 肠道菌群与代谢综合征 [J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(5):742-744.

(下转第 257 页)

越高。④合并感染及药物不良反应。对于伴有其他感染患者，身体免疫水平较低，抵抗力较差，对抗病毒药物治疗耐受较差，影响患者预后；对于存在药物不良反应患者，难以耐受，导致患者用药依从性较差，从而影响治疗效果。因此，艾滋病患者治疗前应完善相关检查，评估患者身体状况，制定详细的治疗方案，促进患者恢复^[20]。

综上所述，2012—2017 年潍坊市艾滋病新发病例数呈上升趋势，且男男性行为者是艾滋病流行高危人群；对于确诊患者给予抗病毒治疗虽然能获得良好效果，但是治疗失败影响因素较多，应采取相应的措施干预，提高抗病毒疗效。

【参考文献】

- [1] 辅海平. 桐乡市城乡社区艾滋病感染者 / 病人生存时间及影响因素分析 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2020, 40(12):73–77.
- [2] 李洋, 陈婧, 王娟, 等. 北京市 2017–2019 年经报告机构转介的 HIV/AIDS 抗病毒治疗情况及影响因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(5):690–694.
- [3] Ali Z, Rabiei F, Shah K, *et al.* Fractal–fractional order dynamical behavior of an HIV/AIDS epidemic mathematical model [J]. Eur Phys J Plus, 2021, 136(1):36. DOI: 10.1140/epjp/s13360–020–00994–5.
- [4] 何佳谕, 汪刻灵, 许圆圆, 等. 台州市 2016–2019 年 HIV/AIDS 抗病毒治疗策略与免疫学效果的关联及影响因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(12):2093–2097.
- [5] 黄璐, 宋晓甜, 陈洋, 等. 2014–2016 年贵州省艾滋病抗病毒治疗病毒抑制失败及耐药影响因素分析 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(20):157–160, 174.
- [6] 吴忠兰, 沈湜, 赵建华, 等. 2014–2017 年宁夏 AIDS 抗病毒治疗现状及影响因素分析 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34(5):522–526.
- [7] Liu D, Deng Q, Ren Z, *et al.* Variation trends and principal component analysis of nitrogen oxide emissions from motor vehicles in Wuhan City from 2012 to 2017 [J]. Sci Total Environ, 2020, 704:134987. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.134987.
- [8] 邵岩. 抚顺市 558 例男性 HIV/AIDS 病例流行特征及影响因素分析 [J]. 中国卫生统计, 2019, 36(1):106–107.
- [9] 张晓, 吕旭, 丁彦红, 等. 潍坊市 2017–2019 年新发现 HIV 感染者及病人首次 CD4⁺ T 淋巴细胞检测结果分析 [J]. 国际病毒学杂志, 2020, 27(6):501–504.
- [10] 朱晓艳, 王国永, 张娜, 等. 2013–2017 年山东省艾滋病患者抗病毒治疗后生存分析 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2019, 33(2):187–192.
- [11] Davey D, Villiers LD, Evens E. Importance of rigorous implementation science studies to scale-up evidence-based interventions to end the HIV epidemic in the United States [J]. AIDS, 2021, 35(2):335–336.
- [12] 尹顺珠, 黄丽花, 杨丽芬. 云南省大理白族自治州 2012–2018 年 HIV/AIDS 病例晚发现率及影响因素分析 [J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(3):62–65.
- [13] 朱晓艳, 王国永, 张娜, 等. 2013–2017 年山东省艾滋病患者抗病毒治疗后生存分析 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2019, 33(2):187–192.
- [14] 周超, 陈宗良, 吴国辉, 等. 2014–2018 年重庆市中老年艾滋病抗病毒治疗患者生存状况分析 [J]. 预防医学情报杂志, 2019, 35(12):59–63.
- [15] Yasaveev I. Not an epidemic, but a global problem: the authorities' construction of HIV/AIDS in Russia [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(21):e18945. DOI: 10.1097/MD.00000000000018945.
- [16] 张哈希, 韩孟杰, 周郁, 等. 应用中断时间序列分析我国“四免一关怀”政策实施前后对艾滋病相关病死率的影响 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(3):406–411.
- [17] 刘冬莹, 刘海田, 于绍起, 等. 山东省潍坊市 1992–2017 年艾滋病流行特征及趋势分析 [J]. 国际病毒学杂志, 2019, 26(1):17–21.
- [18] 于红缨, 李勇忠, 卫学丰, 等. 怀化市艾滋病患者抗病毒治疗效果及耐药影响因素分析 [J]. 实用预防医学, 2020, 27(4):77–81.
- [19] Liu J, Ruan Y, Wu Q, *et al.* Has the mortality risk declined after the improvement of air quality in an exheavily polluted Chinese city–Lanzhou? [J]. Chemosphere, 2020, 242:125196. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.125196.
- [20] 周超, 陈宗良, 张维, 等. 重庆市艾滋病抗病毒治疗新入组病人治疗效果及其影响因素分析 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(17):25–29.

(2021–04–19 收稿 2021–05–25 修回)

(本文编辑 赵雅琳)

(上接第 253 页)

- [16] Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, *et al.* Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults [J]. PLoS One, 2010, 5(2):e9085.
- [17] 李昱, 孔祥阳. 肠道微生物及益生菌治疗对 2 型糖尿病的影响 [J]. 生命的化学, 2018, 38(4):507–514.
- [18] 陈丽, 陈瑞, 梁凤霞, 等. NF- κ B 信号通路与胰岛素抵抗 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2015, 44(5):608–611.
- [19] 李庆. Th17/Treg 淋巴细胞亚群与妊娠期糖尿病的相关性研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.

- [20] 任军丽. 靶向肠道菌群探究发芽糙米对糖尿病人群的干预效果 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2018.
- [21] Withers DR, Hepworth MR, Wang X, *et al.* Transient inhibition of ROR- γ therapeutically limits intestinal inflammation by reducing TH17 cells and preserving group 3 innate lymphoid cells [J]. Nat Med, 2016, 22(3):319–323.

(2021–03–31 收稿 2021–06–03 修回)

(本文编辑 揣征然)