

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.13.034

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.r.20190401.0928.008.html>(2019-04-03)

益生菌在代谢综合征中的潜在作用及研究进展*

许宁宁,余梓涵,刁世童,麦旭东,纪境森,李丽珊 综述,陈 宏[△]审校

(南方医科大学珠江医院内分泌代谢科,广州 510282)

[摘要] 代谢综合征是一种代谢异常疾病,易引起高血糖、高血压、高血脂、动脉粥样硬化和血栓或炎症状态等,其发病率逐年提升,目前代谢综合征已成为世界性公共卫生问题。近来研究表明,该病的发生和进展与肠道菌群紧密相关。如何通过调节肠道菌群改善代谢综合征已成为目前的研究热点,益生菌作为一种对人体健康有益的活的微生物,可直接调节肠道菌群。越来越多的研究也显示益生菌具有改善代谢综合征的作用,然而也有人持中立或反对观点。该文综述了近几年来,代谢综合征及益生菌的相关研究进展,试图为代谢综合征提供一种有效的治疗方法,同时为益生菌进一步研发与利用提供参考。

[关键词] 鼠李糖乳杆菌;胃肠道微生物组;肥胖症;糖尿病

[中图分类号] R589

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)13-2297-04

Potential role of probiotics in metabolic syndrome and its study advances*

XU Ningning, YU Zihan, DIAO Shitong, MAI Xudong, JI Jingsen, LI Lishan, CHEN Hong[△]

(Department of Endocrinology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510282, China)

[Abstract] Metabolic syndrome (MS) is a multimetabolic disorder, easily causes hyperglycemia, hypertension, arterial atherosclerosis, thrombus or inflammatory status, etc., its incidence rate is increasing year by year. At present, MS has become a worldwide public health problem. The recent studies indicate that its occurrence and development are closely correlated with the intestinal bacterial flora. How to improve MS by regulating the intestinal flora has become the hot points of present study. Probiotics, as a living microorganism beneficial to human health, can directly regulate the intestinal flora. More and more studies have shown that probiotics possesses the role for improving MS, but some people take a neutral or opposing view. This article reviews the related study advances in MS and probiotics during the recent years, and tries to provide an effective treatment method for MS, and at the same time provide reference for the further study and utilization of probiotics.

[Key words] lactobacillus rhamnosuse; gastrointestinal microbiome; obesity; diabetes mellitus

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组以胰岛素抵抗为中心,导致蛋白质、脂肪、碳水化合物等代谢紊乱^[1],并以中心性肥胖、高血压、糖代谢、血脂异常等为主要临床表现的症候群^[2]。1998年由世界卫生组织(WHO)正式命名后,其愈加受到人们的关注。随着人们生活方式改变,其发病率和危害也呈上升趋势,并呈现低龄化趋势、全球流行的特点^[3]。近年来,肠道菌群在MS发生及发展中的作用已成为研究热点之一。益生菌作为一种可以直接调节肠道菌群的食微生物,有研究认为其具有纠正肠道菌群紊乱,改善MS的作用^[4],但也有学者认为益生菌对MS无益,本文就益生菌在MS的应用研究方面进行概述。

1 MS

1988年,REAVEN^[5]注意到有些患者常常合并存在肥胖、高血压、血脂异常,后来发现胰岛素抵抗为此病发病基础,将这类疾病命名为“X综合征”。1999年WHO首次给出MS定义^[6],即存在(1)和(或)(2),并同时有(3)~(6)中的两种或以上改变者:(1)糖尿病或糖耐量降低;(2)胰岛素抵抗;(3)高血压(血压大于或等于140/90 mm Hg);(4)血脂异常,三酰甘油大于或等于1.5 g/L和(或)男性高密度脂蛋白胆固醇小于0.35 g/L、女性高密度脂蛋白胆固醇小于0.90 g/L;(5)中心性肥胖,男性腰臀比大于0.90或女性腰臀比大于0.85和(或)BMI>30 kg/m²;(6)微量清蛋白尿,尿清蛋白/肌酐比值大于或等于

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81770835);南方医科大学2018年大学生攀登计划项目(pdjhb0099)。 作者简介:许宁宁(1992-),硕士,主要从事代谢综合征研究。 △ 通信作者,E-mail:chenhong82330@163.com。

30 mg/g。自 WHO 提出 MS 定义后,美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第 3 次报告(NCEP-ATP III)^[7]、国际糖尿病联盟(IDF)^[8]等相继推出了多种 MS 定义,其主要差别在于是否包括糖尿病(DM)或糖调节异常及胰岛素抵抗的测定^[9]。不同的诊断标准也给学术探讨和临床交流带来了一些不必要的麻烦。2005 年,IDF 在“第一届国际糖尿病前期和代谢综合征”大会上综合了世界各国流行病学、糖尿病学、公共卫生、心血管病学、遗传学、血脂学、营养和代谢病学等多学科专家的意见,首次颁布了 MS 全球统一的定义:即 MS 是一组以中心性肥胖、高血糖(糖尿病或糖调节受损)、血脂异常[包括高甘油三酯血症和(或)低高密度脂蛋白胆固醇血症]及高血压等多种疾病的聚集并常常伴随胰岛素抵抗,对机体健康造成严重影响的临床症候群。它是心脑血管疾病及 2 型糖尿病(T2DM)的危险因素。

近几年,国内外研究者相继进行了许多 MS 的流行病学调查研究。但由于所在地区的环境、研究人群的组成(性别、年龄、种族等)及所使用的定义不同,结果也参差不齐。根据 IDF 关于 MS 的标准诊断,我国 MS 患病率为 16.5%^[10]。2010—2012 年,中国疾病预防控制中心营养与健康所采用 2004 年中华医学会糖尿病分会(CDS)提出的诊断标准^[11],通过对 31 个省份共 104 098 例大于或等于 18 岁成年人进行调查,结果显示我国成年人 MS 患病率为 11.0%,城市高于农村,男性高于女性,随着年龄的增加呈增长的趋势^[12]。近期宁光院士最新研究结果表明:我国 18 岁以上的成人 MS 患病率为 33.9%^[13]。

研究显示,有 MS 的非糖尿病患者发生 T2DM 的风险比没有 MS 患者增加 5 倍^[14],且由于 MS 患者存在多种心血管疾病危险因素,这些患者 5~10 年内发生心脑血管疾病的概率是无 MS 个体的 2 倍^[15]。另外,MS 也是病死率的预测因子之一,患有 MS 的个体全因病死率将增加约 1.6 倍^[16]。因此,防治 MS 将是一项艰巨而繁重的任务。

虽然人类已经在 MS 的病理生理机制研究上取得明显的进展,但至今对 MS 的病因及病理生理机制仍不完全明确,目前中心性肥胖被认为是其关键因素^[17-18],而胰岛素抵抗是最重要的中心环节^[19]。

目前,针对 MS 的防治措施很多,均以减少 MS 的组成成分为目的,如药物、手术等等,研究者们仍在不断寻找新的安全有效的防治措施。

2 益生菌

近来研究表明,肠道菌群是导致体质量增加及能量代谢异常的外界因素之一。与人体共存的菌群数量众多,绝大部分都位于肠道中,以 70 kg 的成年男性为参考对象,肠道菌群数量约为 3.8×10^{13} ,而人类细

胞约为 3.0×10^{13} ,二者比值为 1.3,新生儿则可达 2.4^[20]。国内外的研究结果陆续表明,肠道菌群失调与 MS 的发生有着密不可分的关系。有研究将一胖一瘦的同卵双胞胎姐妹的粪便分别移植到无菌小鼠体内,一段时间后接受胖者粪菌移植的小鼠体质量、BMI、体脂均明显增加^[21],可见肠道菌群变化都会引发一系列的生理病理改变,甚至会增加代谢性疾病发生的风险。因此,肠道菌群可以作为防治 MS 的新的靶向目标。近年来,益生菌已为大家所熟知,是当下的研究热点之一,也因为具有各种可能的保健功能而在临床中被广泛应用。益生菌作为一种给予足够量时可以赋予宿主益处的具有活性的微生物,其可直接改善菌群失调,使得肠道有益菌群恢复正常水平,进而改善 MS 的作用。目前使用最多的主要为乳酸菌和双歧杆菌,随着研究的深入人们还发现了布拉迪酵母菌、酪酸梭菌、费氏丙酸杆菌等益生菌。我国国家卫生健康委员会发布的“益生菌类保健食品申报与评审规定”中用于生产保健食品的益生菌有嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)、青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescenti*)、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)、婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)、保加利亚乳杆菌(*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*)、两歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)、干酪乳杆菌干酪亚种(*Lactobacillus casei* subsp. *casei*)等。国内外已开发出数百种益生菌产品,包括含益生菌的发酵泡菜、酸豆奶、酸奶、乳酪及含有多种益生菌的口服液、胶囊、片剂和粉末制剂等。动物及人体实验表明^[22-25],益生菌有多种功效,包括维持肠道正常功能、增强人体免疫力、促进消化吸收、缓解过敏反应、预防癌症和抑制肿瘤的生长、降低血清胆固醇等作用。随着研究的增多及不断深入,益生菌及其制剂引起的安全问题也不断有报道,当益生菌应用于免疫缺陷的患者时可能会导致其感染概率增加,此外,益生菌在人体内可能产生一些具有潜在危害性的代谢产物和代谢酶^[26]。

3 益生菌与 MS

益生菌对 MS 的作用仍存在争议。目前主要出现了两种观点,有些研究者认为益生菌有可能是促进 MS 形成的一个因素,也有人认为益生菌在防治代谢性疾病中起有利的作用。

3.1 益生菌改善 MS 益生菌是活的微生物,当进入肠道数量足够时可为宿主带来有利影响。动物实验表明,益生菌具有减轻肠道炎症反应、改善代谢紊乱、防治 MS 的作用。DUAN 等^[27]研究结果显示高果糖喂养鼠服用含乳酸菌的益生菌 Lr263 后,血清葡萄

糖、胰岛素、瘦素、C 肽、糖化血红蛋白、肝脏损伤标志物和血脂参数等代谢相关指标均有明显的下降。另有研究表明,给喂养高脂饲料的小鼠模型服用双歧杆菌后,炎症相关因子如血清内毒素脂多糖(PS)及炎症因子纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)均有明显降低^[28]。植物乳杆菌 DSM15313 也可以起到降血糖、改善糖耐量及改善胰岛素抵抗的作用^[29]。虽然很多关于益生菌的动物实验支持益生菌的有益作用,但关于其中的作用机制目前没有统一的结论。KADOOKA 等^[30]研究证明益生菌 *Lactobacillus gasseri* SBT2055 可以减少肥胖小鼠的腹部脂肪及体质量,他认为可能机制是通过减少脂肪的吸收及影响宿主的能量代谢来实现。我国赵立平团队也进行了一系列动物实验,他认为益生菌改善 MS 的主要机制可能是通过改善菌群结构来实现^[31]。还有研究者通过对高脂或高蔗糖喂养小鼠补充益生菌——鼠李糖乳杆菌和格氏乳杆菌,结果证实这些益生菌具有抗糖尿病和肥胖的效应,其机制包括改善胰岛素抵抗、降低 BMI、降低瘦素和胰岛素水平、增加脂联素产生、上调糖异生基因、骨骼肌葡萄糖转运子-4 mRNA 的表达^[32]。最近对从发酵食品中筛选出的益生菌 *Lactobacillus plantarum* Ln4 的研究中则发现,经过高温或者冷冻后的含该菌株的肉汤都可以抑制脂肪细胞脂质的积累并促进葡萄糖的摄取,且高脂喂养小鼠口服该活菌则可以改善肥胖和胰岛素抵抗的情况^[33]。

以往研究者在非洲的一些部落调查发现,长期大量服用乳酸菌发酵奶的人血清胆固醇含量明显低于其他人^[34]。临床研究结果也显示益生菌具有明显改善 MS 的作用。研究表明,肥胖合并高血压的患者连续摄入含植物乳杆菌 TENSIA 3 周后,其 BMI 降低、舒张压下降和血三酰甘油下降^[35]。还有一些益生菌可能对治疗糖尿病患者有益,如普拉梭杆菌^[36]。有研究者从瘦的健康人的粪便样品中,选择培养出具有吸收游离脂肪酸能力的菌株鉴定并命名为 *Lactobacillus reuteri* JBD301,随后依次进行的同为 12 周的高脂喂养小鼠动物实验和超重受试者临床试验中,其结果都证实 JBD301 可以明显改善肥胖,且效果与减肥药物奥利司他相近^[37]。目前最新的 12 周随机双盲安慰剂对照试验中,证实从人乳中分离的菌株 *Lactobacillus gasseri* BNR17 可以通过降低肥胖成年人内脏脂肪含量来改善肥胖^[38]。因此,通过使用益生菌改变肠道菌群,从而改善肥胖症状及一些 MS 具有一定的可行性。

3.2 益生菌无益于 MS 然而,一些研究观察到益生菌会明显的增加受试者的体质量。在一些随机对照动物及人体试验上,当与服用安慰剂组作对照时,服

用益生菌组的体质量均会明显的增加^[39-40]。因此,有人提出益生菌可能会导致肥胖。另有临床研究表明,益生菌对人体并无有益影响^[41]。随后有人提出^[42]:益生菌的使用的确可能会增加体质量,但对于脂肪重量不止没有增加还有减少的趋势;此外,益生菌对实验动物生长没有影响,更不会造成受试动物及人类的代谢失衡。而 SANTACRUZ 等^[43]则认为益生菌在体质量调节的作用还有待于完善的研究进一步验证,益生菌需要更多、更大的临床前期研究进行安全性证明才能应用于临床。辩证来看,这些看似相互矛盾的数据其实可能是由于研究设计相关因素混杂、样本量不足,甚至是所应用的益生菌种类不同所致结论不同。

4 结 语

总的来说,益生菌的使用对存在 MS 的患者有诸多益处,能调节肠道菌群的平衡,改善肥胖及代谢相关的指标,如腰围、血糖、血脂等。通过使用益生菌改变肠道菌群结构并进一步改善肥胖者肠道内的慢性炎症反应,从而改善肥胖症状及 MS 具有一定的可行性。但现阶段益生菌的使用也存在着诸多的局限性,市面上存在着许多和益生菌相关的产品,如动物饲料、日常饮品、膳食补充剂、婴儿配方食品等,这些产品经常缺乏对菌株的说明及食用量的建议。目前益生菌的研究也具有自身的局限性,其作用特点仅针对其研究的特定菌株。在益生菌的研究中,除了要注意到特定菌种乃至该菌株所特有的,也要注意大部分益生菌都具有的特点。因此,需要在研究的过程中对所研究菌种的命名加以规范。而益生菌相关研究最大的问题,仍然是临床试验做得不够多,需要样本量足够大、随访时间足够长的临床试验,以更好地确定并比较不同菌株益生菌对不同人群的作用及风险。

参考文献

- [1] QIAN C, YUAN Z, DING D, et al. Metabolic syndrome and Its individual components with mortality among patients with coronary heart disease [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224:8.
- [2] 赵冬,郑峥. 代谢综合征代谢综合征的研究进展(续前) [J]. *中国循环杂志*, 2011, 26(2):87-88.
- [3] 许梦思,汪茂荣. 代谢综合征研究进展[J]. *实用中西医结合临床*, 2017, 17(9):163-165.
- [4] 曹战江,于健春,康维明,等. 肥胖症肠道菌群与炎症的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2013, 35(4):462-465.
- [5] REAVEN G M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease [J]. *Nutrition*, 1988, 37(12):1595-1607.
- [6] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus [R]. Geneva: WHO, 1999.

- [7] AMP L W. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report[J]. *Circulation*, 2002, 106(25):3143-3421.
- [8] ZIMMET P, MAGLIANO D, MATSUZAWA Y, et al. The metabolic syndrome; a global public health problem and a new definition[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12(6):295-300.
- [9] 顾卫琼,洪洁,张翼飞,等. 不同代谢综合征定义下的人群特征[J]. *中国医学科学院学报*, 2006, 28(6):750-755.
- [10] 项坤三,纪立农,向红丁,等. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. *中国糖尿病杂志*, 2004, 12(3):156-161.
- [11] 顾东风,REYNOLDS T,杨文杰,等. 中国成年人代谢综合征的患病率[J]. *中国糖尿病杂志*, 2005, 13(3):181-186.
- [12] 何宇纳,赵文华,赵丽云,等. 中国 2010—2012 年成年人代谢综合征流行特征[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(2):212-215.
- [13] LU J, WANG L, LI M, et al. Metabolic syndrome among adults in China—the 2010 China noncommunicable disease surveillance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(2):507-515.
- [14] 祝之明. 代谢综合征研究现状和趋势[J]. *解放军医学杂志*, 2005, 30(8):680-682.
- [15] ECKEL R H, GRUNDY S M, ZIMMET P P Z. The metabolic syndrome[J]. *Lancet*, 2005, 365(9468):1415-1428.
- [16] HARRIS M F. The metabolic syndrome[J]. *Aust Fam Physician*, 2013, 42(8):524-527.
- [17] MERINO-IBARRA E, ARTIEDA M, CENARRO A, et al. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and the metabolic syndrome[J]. *Metabolism*, 2005, 54(9):1230-1235.
- [18] JOO N S, KIM B T, PARK S B, et al. Different waist circumferences, different metabolic risks in Koreans[J]. *J Am Board Fam Med*, 2007, 20(3):258.
- [19] 付俊玲,肖新华. 代谢综合征的定义和流行病学[J]. *临床内科杂志*, 2018(1):5-9.
- [20] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8):e1002533.
- [21] RIDAURA V K, FAITH J J, REY F E, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice[J]. *Science*, 2013, 341(6150):1079-1099.
- [22] 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.
- [23] THOMAS L V, SUZUKI K, ZHAO J. Probiotics: a proactive approach to health. A symposium report[J]. *Brit J Nutr*, 2015, 114 Suppl 1:S1-15.
- [24] SÁNCHEZ B, DELGADO S, BLANCO-MÍGUEZ A, et al. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(1):109-113.
- [25] SÁEZ-LARA M J, ROBLES-SANCHEZ C, RUIZ-OJEDA F J, et al. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6):928.
- [26] 陈忠秀,李嘉文,赵扬,等. 益生菌的应用现状和发展前景[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(4):493-496.
- [27] DUAN F, CURTIS K L, MARCH J C. Secretion of insulinotropic proteins by commensal bacteria: rewiring the gut to treat diabetes[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74(23):7437-7438.
- [28] CANI P D, POSSEMIERS S, WIELE T V D, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. *Gut*, 2009, 58(8):1091.
- [29] ANDERSSON U, BRÄNNING C, AHRNÉ S, et al. Probiotics lower plasma glucose in the high-fat fed C57BL/6J mouse[J]. *Benef Microbes*, 2010, 1(2):189-196.
- [30] KADOOKA Y, SATO M, IMAIZUMI K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64(6):636-643.
- [31] SHEN J, OBIN M S, ZHAO L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance[J]. *Mol Asp Med*, 2013, 34(1):39-58.
- [32] PIYA M K, MCTERNAN P G, KUMAR S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin[J]. *J Endocrinol*, 2013, 216(1):T1-15.
- [33] LEE E, JUNG S R, LEE S Y, et al. *Lactobacillus plantarum* strain Ln4 attenuates diet-induced obesity, insulin resistance, and changes in hepatic mRNA levels associated with glucose and lipid metabolism[J]. *Nutrients*, 2018, 10(5):643.
- [34] LEY R E, TURNBAUGH P J, KLEIN S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006, 444(7122):1022-1023.
- [35] SHARAFEDTINOV K K, PLOTNIKOVA O A, ALEXEEVA R I, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients—a randomized double-blind placebo-controlled pilot study[J]. *Nutr J*, 2013, 12(1):138.
- [36] GUO Z, ZHANG J, WANG Z, et al. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:20602.

- [15] GENG Y D, YANG L, ZHANG C, et al. Blockade of epidermal growth factor receptor/mammalian target of rapamycin pathway by Icariside II results in reduced cell proliferation of osteosarcoma cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014(73):7-16.
- [16] LIN H, ZHANG C, ZHANG H, et al. Physakengose G induces apoptosis via EGFR/mTOR signaling and inhibits autophagic flux in human osteosarcoma cells[J]. *Phytomedicine*, 2018(42):190-198.
- [17] REHMANN H, WITTINGHOFER A, BOS J L. Capturing cyclic nucleotides in action: snapshots from crystallographic studies[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(1):63-73.
- [18] LORENZ R, BERTINETTI D, HERBERG F W. cAMP-dependent protein kinase and cGMP-dependent protein kinase as cyclic nucleotide effectors[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017(238):105-122.
- [19] WU Y, YAO X, ZHU M, et al. PKG II reverses HGF-triggered cellular activities by phosphorylating serine 985 of c-Met in gastric cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):34190-34200.
- [20] WANG Q, CAI J, WANG J, et al. MiR-143 inhibits EGFR-signaling-dependent osteosarcoma invasion [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12):12743-12748.
- [21] KOUSTAS E, KARAMOUZIS M V, MIHAILIDOU C, et al. Co-targeting of EGFR and autophagy signaling is an emerging treatment strategy in metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017(396):94-102.
- [22] WANG Y, APPIAH-KUBI K, LAN T, et al. PKG II inhibits PDGF-BB triggered biological activities by phosphorylating PDGFR β in gastric cancer cells[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(10):1358-1369.
- [23] XIE L, JI T, GUO W. Anti-angiogenesis target therapy for advanced osteosarcoma (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2):625-636.
- [24] QUAN G M, CHOONG P F. Anti-angiogenic therapy for osteosarcoma[J]. *Cancer Metast Rev*, 2006, 25(4):707-713.
- [25] CASCIO S, FERLA R, D'ANDREA A, et al. Expression of angiogenic regulators, VEGF and leptin, is regulated by the EGF/PI3K/STAT3 pathway in colorectal cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 221(1):189-194.
- [26] MINDER P, ZAJAC E, QUIGLEY J, et al. EGFR regulates the development and microarchitecture of intratumoral angiogenic vasculature capable of sustaining cancer cell intravasation[J]. *Neoplasia*, 2015, 17(8):634-649.
- [27] WU Y, LIU Y, CAI Z, et al. Protein kinases type II (PKG II) combined with l-arginine significantly ameliorated xenograft tumor development: is l-arginine a potential alternative in PKG II activation? [J]. *Med Sci Monit*, 2018(24):736-742.
- [28] QIAN H, TAO Y, JIANG L, et al. PKG II effectively reversed EGF-induced protein expression alterations in human gastric cancer cell lines[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(4):435-442.
- [29] LI N, XI Y, TINSLEY H N, et al. Sulindac selectively inhibits colon tumor cell growth by activating the cGMP/PKG pathway to suppress Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(9):1848-1859.
- [30] TUTTLE T R, TAKIAR V, KUMAR B, et al. Soluble guanylate cyclase stimulators increase sensitivity to cisplatin in head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2017(389):33-40.
- [31] JOHNSON L, SCHOLLER J, OHKURI T, et al. Rational development and characterization of humanized anti-EGFR variant III chimeric antigen receptor T cells for glioblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(275):ra222.
- [32] THORNE A H, ZANCA C, FURNARI F. Epidermal growth factor receptor targeting and challenges in glioblastoma[J]. *Neur Oncol*, 2016, 18(7):914-918.

(收稿日期:2018-12-18 修回日期:2019-03-12)

(上接第 2300 页)

- [37] CHUNG H J, YU J G, LEE I A, et al. Intestinal removal of free fatty acids from hosts by Lactobacilli for the treatment of obesity[J]. *FEBS Open Bio*, 2016, 6(1):64-76.
- [38] KIM J, YUN J M, KIM M K, et al. Lactobacillus gasseri BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Med Food*, 2018, 21(5):454-461.
- [39] ROUXINOL-DIAS A L, PINTO A R, JANEIRO C, et al. Probiotics for the control of obesity - Its effect on weight change[J]. *Porto Biom J*, 2016, 1(1):12-24.
- [40] 廖镇宇, 黄瑞文, 肖艾青. 双歧杆菌三联活菌胶囊防治低出生体质量早产儿喂养不耐受疗效观察[J]. *儿科药理学杂志*, 2013, 19(3):9-12.
- [41] ATAIEJAFARI A, LARIJANI B, ALAVI M H, et al. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects[J]. *Ann Nutr Metab*, 2009, 54(1):22-27.
- [42] DELZENNE N, REID G. No causal link between obesity and probiotics [J]. *Nature Rev Microbiol*, 2009, 7(12):901.
- [43] SANTACRUZ A, MARCOS A, WÄRNBERG J, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents[J]. *Obesity*, 2009, 17(10):1906-1915.

(收稿日期:2018-12-29 修回日期:2019-03-18)