

甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖治疗磺脲类药物治疗失效的2型糖尿病的疗效观察

李冬玲¹, 李 远¹, 陈燕铭²

1. 中山大学附属第三医院粤东医院 内分泌科, 广东 梅州 514700

2. 中山大学附属第三医院 内分泌科, 广东 广州 510000

摘要: **目的** 探讨甘精胰岛素注射液联合格列美脲片和阿卡波糖片治疗磺脲类药物治疗失效的2型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取2014年10月—2016年6月中山大学附属第三医院粤东医院内分泌科收治的磺脲类药物治疗失效的2型糖尿病患者136例,按照治疗方案的不同分为甘精胰岛素联合格列美脲组(44例)、甘精胰岛素联合阿卡波糖组(43例)、甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组(49例)。甘精胰岛素联合格列美脲组每日晚餐后皮下注射甘精胰岛素注射液,起始剂量10 U/d;晚餐后30 min口服格列美脲片2 mg。甘精胰岛素联合阿卡波糖组每日晚餐后皮下注射甘精胰岛素注射液,起始剂量10 U/d;口服阿卡波糖片50 mg,3次/d;甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组每日晚餐后皮下注射甘精胰岛素,起始剂量10 U/d;晚餐后30 min口服格列美脲片2 mg;口服阿卡波糖片50 mg,3次/d。治疗3个月后比较各观察指标。**结果** 治疗后,3组空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平均降低($P<0.05$),且甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组血糖指标改善优于甘精胰岛素联合格列美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组($P<0.05$)。治疗后,3组稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)降低,胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)、餐后2 h胰岛素、餐后2 h C-肽均升高($P<0.05$),且甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组胰岛功能改善优于甘精胰岛素联合格列美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组($P<0.05$)。甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组血糖达标时间短于甘精胰岛素联合格列美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组($P<0.05$),胰岛素日用量低于甘精胰岛素联合格列美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组($P<0.05$),低血糖发生率低于甘精胰岛素联合格列美脲组($P<0.05$),而与甘精胰岛素联合阿卡波糖组差异无统计学意义。**结论** 甘精胰岛素注射液联合格列美脲片和阿卡波糖片治疗磺脲类药物治疗失效的2型糖尿病可有效控制血糖水平,缩短血糖达标时间,且不增加低血糖发生率,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 甘精胰岛素注射液;格列美脲片;阿卡波糖片;磺脲类药物治疗失效;2型糖尿病;空腹血糖;餐后2 h血糖;糖化血红蛋白;

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)03-0423-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.015

Clinical observation of insulin glargine combined with glimepiride and acarbose in treatment of type 2 diabetes with sulfonylurea treatment failure

LI Dong-ling¹, LI Yuan¹, CHEN Yan-ming²

1. Department of Endocrine, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Yuedong Hospital, Meizhou 514700, China

2. Department of Endocrine, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical curative effect of Insulin Glargine Injection combined with Glimepiride Tablets and Acarbose Tablets in treatment of type 2 diabetes with sulfonylurea treatment failure. **Methods** Patients (136 cases) with type 2 diabetes with sulfonylurea treatment failure in Department of Endocrine of The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Yuedong Hospital from June 2014 to June 2016 were divided into insulin glargine combined with glimepiride (44 cases), glargine combined with acarbose (44 cases), and insulin glargine combined with glimepiride and acarbose (49 cases) groups based on different treatments. The patients in the insulin glargine combined with glimepiride group were sc administered with Insulin Glargine Injection with initial dosage of 10 U/d after supper, and were also po administered with Glimepiride Tablets 2 mg at 30 min after supper. The

收稿日期: 2016-12-01

作者简介: 李冬玲(1981—),女,广东梅县人,主治医师,研究方向:糖尿病。Tel: (0753)2829216 E-mail: 85006579@qq.com

patients in the insulin glargine combined with acarbose group were sc administered with Insulin Glargine Injection with initial dosage of 10 U/d after supper, and were also *po* administered with Acarbose Tablets 50 mg, three times daily. The patients in the insulin glargine combined with glimepiride and acarbose group were sc administered with Insulin Glargine Injection with initial dosage of 10 U/d after supper, were *po* administered with Glimepiride Tablets 2 mg at 30 min after supper, and were also *po* administered with Acarbose Tablets 50 mg, three times daily. After treatment for three months, the clinical indexes in three groups were observed.

Results After treatment, levels of FBG, 2hPG, and HbA1c in three groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the blood glucose indexes in the insulin glargine combined with glimepiride and acarbose group were significantly better than those in the insulin glargine combined with glimepiride and insulin glargine combined with acarbose group ($P < 0.05$). After treatment, HOMA-IR in three groups were significantly decreased, but HOMA- β , postprandial 2 h insulin, and postprandial 2 h C-peptide were significantly increased ($P < 0.05$), and the islet function indexes in the insulin glargine combined with glimepiride and acarbose group were significantly better than those in the insulin glargine combined with glimepiride and insulin glargine combined with acarbose group ($P < 0.05$). Blood sugar up to the standard times in the insulin glargine combined with glimepiride and acarbose group were shorter than those in the insulin glargine combined with glimepiride and insulin glargine combined with acarbose group ($P < 0.05$). The daily doses of insulin in the insulin glargine combined with glimepiride and acarbose group were lower than those in the insulin glargine combined with glimepiride and insulin glargine combined with acarbose group ($P < 0.05$). The incidences of hypoglycemia in the insulin glargine combined with glimepiride and acarbose group were lower than those in the insulin glargine combined with glimepiride group ($P < 0.05$), but there was no significant difference with those in the insulin glargine combined with acarbose group.

Conclusion Insulin Glargine Injection combined with Glimepiride Tablets and Acarbose Tablets can effectively control the blood glucose level, shorten the time of blood glucose, and do not increase incidence of hypoglycemia in the treatment of type 2 diabetes with sulfonylurea treatment failure, which has a certain clinical application value.

Key words: Insulin Glargine Injection; Glimepiride Tablets; Acarbose Tablets; sulfonylurea treatment failure; type 2 diabetes; FBG; 2hPG; HbA1c

磺脲类降糖药是 2 型糖尿病的一线治疗药物, 通过促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 降低血糖水平^[1]。但随着病程的进展, 长期应用磺脲类药物可出现继发性失效情况, 即应用足量剂量药物后仍不能有效控制血糖水平, 继而影响其治疗效果。磺脲类药物继发性失效是 2 型糖尿病治疗中的常见问题^[2], 其发生机制目前尚不明确, 大部分学者认为可能与胰岛 β 细胞功能异常有关^[3]。对磺脲类药物继发失效患者, 可考虑改用其他磺脲类药物或非磺脲类促胰岛素分泌剂, 也可采用皮下注射胰岛素治疗。但单独使用某种药物治疗时间较长, 且临床疗效有限。本实验应用甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖治疗磺脲类治疗失效的 2 型糖尿病患者, 并分别与甘精胰岛素联合格列美脲、甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗进行比较, 并通过动态血糖监测来评价治疗效果, 旨在为临床治疗磺脲类药物继发性失效的 2 型糖尿病提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 10 月—2016 年 6 月中山大学附属第三医院粤东医院内分泌科收治的磺脲类药物治疗失效的 2 型糖尿病患者 136 例, 其中男 57 例, 女

79 例, 年龄 50~76 岁, 平均年龄 (61.6 ± 7.3) 岁, 病程 5~13 年, 平均 (8.1 ± 3.0) 年。

纳入标准: (1) 符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[4]; (2) 口服格列吡嗪、格列苯脲等磺脲类药物, 血糖控制满意且稳定时间超过 1 年; (3) 符合磺脲类药物继发性失效诊断标准, 即血糖控制不佳, 空腹血糖 (FBG) > 10.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2hPG) > 11.1 mmol/L, 糖化血红蛋白 (HbA1c) $> 9.5\%$, 增加药物剂量仍无效, 持续 3 个月以上。

排除标准: 排除合并心、肝、肾功能严重障碍, 急慢性感染, 自身免疫性疾病, 脑血管疾病等患者。

1.2 药物

甘精胰岛素注射液由赛诺菲 (北京) 制药有限公司分包装, 规格 3 mL: 300 U/笔芯/预填充 (SoloStar), 产品批号 6BJA011。格列美脲片由赛诺菲 (北京) 制药有限公司分包装, 规格 2 mg/片, 产品批号 6BJB022。阿卡波糖片由拜耳医药保健有限公司生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 BJ30216。

1.3 分组和治疗方法

按照治疗方案的不同分为甘精胰岛素联合格列美脲组 (44 例)、甘精胰岛素联合阿卡波糖组 (43 例)、甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组 (49

例)。其中甘精胰岛素联合格列美脲组患者男 19 例,女 25 例,年龄 50~76 岁,平均年龄 (60.4 ± 7.3) 岁,病程 5~13 年,平均 (8.1 ± 2.7) 年;甘精胰岛素联合阿卡波糖组患者,男 17 例,女 26 例,年龄 51~75 岁,平均年龄 (60.7 ± 7.2) 岁,病程 5~12 年,平均 (8.0 ± 2.9) 年;甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组患者,男 21 例,女 28 例,年龄 51~76 岁,平均年龄 (62.1 ± 7.6) 岁,病程 5~12 年,平均 (8.2 ± 2.5) 年。3 组患者性别、年龄、病程及病情等基线资料差异无统计学意义,具有可比性。

甘精胰岛素联合格列美脲组每日晚餐后皮下注射甘精胰岛素注射液,起始剂量 10 U/d;晚餐后 30 min 口服格列美脲片 2 mg。甘精胰岛素联合阿卡波糖组每日晚餐后皮下注射甘精胰岛素注射液,起始剂量 10 U/d;口服阿卡波糖片 50 mg,3 次/d;甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组每日晚餐后皮下注射甘精胰岛素,起始剂量 10 U/d;晚餐后 30 min 口服格列美脲片 2 mg;口服阿卡波糖片 50 mg,3 次/d。根据血糖水平调整药物剂量,出院后自行监测血糖调整药物剂量,门诊随访。治疗 3 个月后比较各观察指标。

1.4 观察指标

采用动态血糖监测系统,连续监测组织间隙葡萄糖浓度,且每 5 分钟一次,通过计算机下载数据,了解患者 FBG、2hPG、24 h 血糖值,24 h 血糖达标时间等信息;采用高效液相色谱仪测定 HbA1c;稳态模型评估胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β);记录每日胰岛素用量、低血糖发生情况。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计学分析,计量资料采用 t

检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3 组血糖水平比较

治疗后,3 组 FBG、2hPG、HbA1c 水平均降低 ($P < 0.05$),且甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组血糖指标改善优于甘精胰岛素联合格列美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 3 组胰岛功能指标比较

治疗后,3 组 HOMA-IR 降低,HOMA- β 、餐后 2 h 胰岛素、餐后 2 h C-肽均升高 ($P < 0.05$),且甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组胰岛功能改善优于甘精胰岛素联合格列美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 3 组血糖达标情况及低血糖发生率比较

甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组血糖达标时间短于甘精胰岛素联合格列美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组 ($P < 0.05$),胰岛素日用量低于甘精胰岛素联合格列美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组 ($P < 0.05$),低血糖发生率低于甘精胰岛素联合格列美脲组 ($P < 0.05$),而与甘精胰岛素联合阿卡波糖组差异无统计学意义,见表 3。

3 讨论

2 型糖尿病磺脲类药物治疗失效的临床发生率为 5%~10%,用药时间超过 5 年以上患者其发生率可达 30%~50%^[5]。目前继发性磺脲类药物治疗失效的机制尚不完全明确,可能与胰岛细胞功能渐进性衰退,餐后胰岛素分泌减少;胰岛素敏感性降低,胰岛素抵抗进一步加重;长期服用磺脲类药物导致细胞膜与磺脲类药物亲和力下降,影响肠道功能,药物吸收障碍等有关^[6-7]。

表 1 3 组治疗前后血糖水平变化

Table 1 Changes of blood glucose levels among three groups before and after treatment

组别	n/例	观察时间	FBG/(mmol·L ⁻¹)	2hPG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
甘精胰岛素联合格列美脲	44	治疗前	12.3±1.9	18.3±2.3	12.0±1.8
		治疗后	7.0±1.6*	7.8±2.0*	9.8±1.6*
甘精胰岛素联合阿卡波糖	43	治疗前	12.4±2.1	18.2±1.8	11.9±2.0
		治疗后	7.1±1.4*	7.9±2.4*	9.9±1.8*
甘精胰岛素联合格列美脲 和阿卡波糖	49	治疗前	12.6±2.2	18.6±2.2	12.1±1.7
		治疗后	6.5±1.7*#▲	6.9±1.9*#▲	9.0±1.6*#▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与甘精胰岛素联合格列美脲组治疗后比较: # $P < 0.05$; 与甘精胰岛素联合阿卡波糖组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs insulin glargine combined with glimepiride group after treatment; ▲ $P < 0.05$ vs insulin glargine combined with acarbose group after treatment

表 2 3 组治疗前后胰岛功能指标变化

Table 2 Changes of islet function indexes among 3 groups before and after treatment

组别	n/例	观察时间	HOMA-β	HOMA-IR	餐后 2h 胰岛素/(mU·L ⁻¹)	餐后 2h C-肽/(ng·mL ⁻¹)
甘精胰岛素联合格列美脲	44	治疗前	0.84±0.12	0.85±0.14	43.6±4.9	3.05±0.19
		治疗后	2.11±0.75*	0.38±0.19*	51.6±4.6*	3.24±0.21*
甘精胰岛素联合阿卡波糖	43	治疗前	0.85±0.10	0.83±0.12	42.9±6.2	3.03±0.22
		治疗后	2.04±0.67*	0.40±0.21*	50.1±4.3*	3.12±0.19*
甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖	49	治疗前	0.83±0.11	0.84±0.15	43.2±5.4	3.01±0.20
		治疗后	3.31±1.2*#▲	0.23±0.10*#▲	60.5±5.1*#▲	3.46±0.17*#▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与甘精胰岛素联合格列美脲组治疗后比较: # $P<0.05$; 与甘精胰岛素联合阿卡波糖组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs insulin glargine combined with glimepiride group after treatment; ▲ $P<0.05$ vs insulin glargine combined with acarbose group after treatment

表 3 3 组血糖达标情况及低血糖发生率比较

Table 3 Blood sugar up to the standard time and incidence rate of lower hypoglycemia after treatment

组别	n/例	胰岛素日用量/(U·d ⁻¹)	24 h 血糖达标时间/h	低血糖	
				n/例	发生率/%
甘精胰岛素联合格列美脲	44	29.3±4.2	13.1±6.2	5	11.36
甘精胰岛素联合阿卡波糖	43	32.5±4.4	12.4±5.3	2	4.65
甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖	49	22.7±3.6*#▲	19.2±4.7*#▲	2	4.08*

与甘精胰岛素联合格列美脲组比较: * $P<0.05$; 与甘精胰岛素联合阿卡波糖组比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs insulin glargine combined with glimepiride group; # $P<0.05$ vs insulin glargine combined with acarbose group

采用胰岛素控制血糖,可消除或降低高血糖对胰岛β细胞的毒性作用,调节并恢复胰岛β细胞的分泌功能,改善胰岛素抵抗,有利于提高患者的预后。但单纯使用胰岛素难以控制血糖长时间稳定在正常范围,可增加低血糖和体质量增加等相关不良反应的发生率。

甘精胰岛素是人工合成的长效胰岛素类似物,可模拟人体生理基础胰岛素分泌,皮下注射后能平稳缓慢吸收,持续稳定释放胰岛素单位,作用持续24 h,无明显的峰值,有效控制全天血糖,且有利于恢复磺脲类药物治疗失效的2型糖尿病患者对磺脲类药物的敏感性,改善胰岛素细胞功能^[8]。但单独使用该药物的药效轻,常会出现餐后高血糖,长期使用还会出现低血糖反应,损害患者神经系统,且远期疗效有限^[9]。

格列美脲是第3代磺脲类长效口服降糖药,对胰岛素分泌的第1、2相均有促进作用。与传统磺脲类药物不同,格列美脲的作用位点为相对分子质量更小的β链蛋白,以“开-关”的方式快速结合、迅速解离,可快速降低餐后血糖^[10]。格列美脲还有一定程度的胰腺外分泌功能,通过激活胰岛素受体

后途径,增加细胞膜上葡萄糖转运蛋白4的数量,从而在外周组织中发挥拟胰岛素作用,提高外周组织对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗^[11]。许小平等^[12]研究表明,甘精胰岛素联合格列美脲治疗糖尿病可更快改善血糖水平,节省每日胰岛素用量。然而公永明等^[13]研究指出,磺脲类药物治疗失效的2型糖尿病患者,在补充甘精胰岛素基础上再使用格列美脲,可有效促进胰岛素分泌,进一步降低空腹及餐后血糖,但其效果是有限的,并有一定的低血糖风险。

阿卡波糖为α-糖苷酶抑制剂,通过可逆性结合小肠刷状缘α-葡萄糖苷酶,抑制多糖在肠道的分解,延缓碳水化合物在小肠上部的吸收,进而降低餐后血糖水平,减少餐后血糖漂移,并通过餐后糖负荷的改善而降低空腹血糖。阿卡波糖还可增加胰高血糖素、胆囊收缩素的释放,抑制混合饮食后的胃排空,抑制患者的食欲^[14]。

本实验结果显示,甘精胰岛素联合格列美脲和阿卡波糖组血糖指标、胰岛功能改善均优于甘精胰岛素联合格列美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组($P<0.05$),血糖达标时间短于甘精胰岛素联合格列

美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组 ($P<0.05$), 而胰岛素日用量低于甘精胰岛素联合格列美脲组、甘精胰岛素联合阿卡波糖组 ($P<0.05$), 低血糖发生率低于甘精胰岛素联合格列美脲组 ($P<0.05$), 而与甘精胰岛素联合阿卡波糖组差异无统计学意义, 提示联合应用甘精胰岛素、格列美脲及阿卡波糖 3 种降糖药物可发挥 3 种药物的优势, 通过甘精胰岛素补充基础胰岛素, 再使用格列美脲进一步降低空腹及餐后血糖, 且可减少每日胰岛素剂量, 加用阿卡波糖后可改善餐后血糖, 进一步提高空腹血糖及餐后血糖达标率, 且并未增加低血糖的发生率。

由此可见, 甘精胰岛素注射液联合格列美脲片和阿卡波糖片治疗磺脲类药物治疗无效的 2 型糖尿病可有效控制血糖水平, 缩短血糖达标时间, 且不增加低血糖发生率, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李青, 胡承, 贾伟平. 磺脲类药物代谢及其药物基因组学研究进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10): 866-868.
- [2] Paul S K, Maggs D, Klein K, *et al*. Dynamic risk factors associated with nonsevere hypoglycemia in patients treated with insulin glargine or exenatide once weekly [J]. *J Diabetes*, 2015, 7(1): 60-67.
- [3] 张雨薇, 陈稳, 张馨月, 等. 2015 年糖尿病重要临床进展回顾 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(6): 461-464.
- [4] Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 44(1): 21-26.
- [5] 马剑, 王春儿. 胰岛素泵持续输注门冬胰岛素强化治疗对磺脲类药物继发性失效的 T2DM 患者胰岛功能与炎症因子的影响 [J]. 江苏医药, 2016, 42(14): 1592-1595.
- [6] 黄云鸿, 蒋筠, 吴艺捷, 等. 磺脲类继发失效糖尿病患者加用胰岛素疗效及胰岛 B 细胞功能变化 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(9): 679-681.
- [7] 郭莉霞. 糖脂毒性对胰腺 β 细胞的功能损伤作用及机制 [J]. 生物学杂志, 2011, 28(3): 70-73.
- [8] 王保法, 洪郁芝, 彭春玲. 甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗继发性磺脲类药物失效的老年糖尿病 42 例 [J]. 浙江实用医学, 2011, 16(1): 24-25.
- [9] 魏立民, 任路平, 宋光耀, 等. 甘精胰岛素联合口服降糖药与预混胰岛素对 2 型糖尿病患者血糖控制稳定性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(24): 4757-4759.
- [10] 洪世华, 吴菊琴, 柯瑞琼, 等. 甘精胰岛素联合格列美脲对比联合吡格列酮治疗新诊断 2 型糖尿病的疗效观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(12): 1113-1115.
- [11] Arai K, Matoba K, Hirao K, *et al*. Present status sulfonylurea treatment for type 2 diabetes in Japan: second report of across-sectional survey of 15652 patients [J]. *Endocr J*, 2010, 57(6): 499-507.
- [12] 许小平, 郑晓华. 格列美脲联合胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效及对胰岛素剂量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 1417-1418.
- [13] 公永明, 赵敏. 格列美脲联合甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效 [J]. 中国新药杂志, 2011, 8(21): 2134-2135.
- [14] 刘海霞, 李晶, 刘奔, 等. 阿卡波糖对 2 型糖尿病患者粪便中双歧杆菌数量的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(11): 928-931.