

# 甘露糖的临床应用研究进展

许 慧<sup>1</sup>, 申采奕<sup>1</sup>, 秦子健<sup>1</sup>, 高映宁<sup>1</sup>, 王 敏<sup>2</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州, 730000; 2. 兰州大学基础医学院, 甘肃 兰州, 730000)

**摘 要:** 甘露糖是一种蛋白质糖基化单糖, 分子式为  $C_6H_{12}O_6$ , 具有干扰葡萄糖代谢、抑制脂肪沉积、调节肠道菌群、参与免疫调节等作用。全面了解甘露糖治疗相关疾病的作用机制是拓展其临床应用的关键。本研究对近年来甘露糖在抗肿瘤、尿路感染、肥胖、糖尿病等方面的研究进展进行综述, 探讨其作用机制与应用前景, 以期拓展甘露糖的临床应用提供理论支持。

**关键词:** 甘露糖; 抗肿瘤效应; 尿路感染; 肥胖; 糖尿病; 免疫调节剂

中图分类号: R 34; R 339.6 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)14-103-05 DOI: 10.7619/jcmp.20210814

## Research progress of mannose's clinical application

XU Hui<sup>1</sup>, SHEN Caiyi<sup>1</sup>, QIN Zijian<sup>1</sup>, GAO Yingning<sup>1</sup>, WANG Min<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medicine College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000;

2. College of Basic Medicine of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000)

**Abstract:** Mannose is a protein glycosylated monosaccharide with molecular formula  $C_6H_{12}O_6$ , and it can interfere with glucose metabolism, inhibit fat deposition, regulate intestinal flora and participate in immune regulation. Comprehensive understanding of the mechanism of mannose in the treatment of related diseases is the key to expand its clinical application. In this study, we reviewed the research progress of mannose in anti-tumor, urinary tract infection, obesity, diabetes and other aspects in recent years, explored its mechanism and application prospect, hoping to provide theoretical supports for expanding the clinical application of mannose.

**Key words:** mannose; anti-tumor effect; urinary tract infection; obesity; diabetes; immunomodulators

甘露糖是一种蛋白质糖基化单糖, 分子式为  $C_6H_{12}O_6$ 。然而, 甘露糖是一种较低效的细胞能量来源, 主要参与糖蛋白合成和免疫调节。在糖类代谢过程中, 甘露糖可在己糖激酶(HK)作用下磷酸化为甘露糖-6-磷酸(M-6-P)。甘露糖与葡萄糖具有相同的转运体, 并可在体内与葡萄糖进行相互转换<sup>[1]</sup>。甘露糖受体(MR)存在于许多细胞中, 包括巨噬细胞和树突状细胞。MR可诱导这些细胞摄取和递呈抗原<sup>[2]</sup>。近年来, 随着对甘露糖体内糖代谢途径和生物学效应研究的不断深入, 发现甘露糖途径疗法对各类疾病均有显著疗效。本研究对近年来甘露糖在肿瘤、抗菌、肥胖、免疫调节等方面的研究进展及重大发现进行综述, 分析甘露糖靶向治疗面临的机遇与挑战, 以期临床治疗提供新的思路与契机。

## 1 甘露糖的抗肿瘤作用

### 1.1 肿瘤代谢特点

肿瘤细胞糖代谢方式与正常细胞有很大不同, 即使在氧气充足的条件下, 肿瘤细胞糖酵解的比率依然远高于正常细胞, 糖代谢的异常可视为肿瘤发生的始动因素。正常细胞中90%的能量通过线粒体氧化磷酸化供给, 而肿瘤细胞中约50%的三磷酸腺苷(ATP)由糖酵解途径提供, 这种氧供充足状态下的糖酵解过程被称为有氧糖酵解<sup>[3]</sup>。然而, 产生这种现象的原因尚不明确, 主流观点认为一些糖酵解酶的活性或亚型的突变是肿瘤能量代谢异常的关键因素<sup>[4]</sup>。

由于肿瘤具有高糖吸收、高乳酸生成、有氧糖酵解等特点<sup>[5]</sup>, 以糖代谢为治疗靶点成为肿瘤

治疗的热点。很多研究<sup>[6-8]</sup>设计癌细胞葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 特异性小分子阻断剂,以减少其摄入葡萄糖的量,从而抑制肿瘤生长。GONZALEZ P S 等<sup>[9]</sup>研究发现甘露糖可干扰葡萄糖代谢,减少肿瘤细胞摄取葡萄糖的量,抑制肿瘤细胞的生长,并可显著提高化疗敏感性。该研究用 5 种高浓度的己糖(葡萄糖、甘露糖、岩藻糖、半乳糖、果糖)分别培养肿瘤细胞,结果发现 25 mmol/L 的甘露糖能显著抑制肿瘤细胞的生长。在肿瘤小鼠的饮水中加入质量分数为 20% 的甘露糖,并每周用 200  $\mu$ L 质量分数为 20% 的甘露糖水溶液给小鼠灌胃 3 次,结果发现其体内肿瘤的生长和细胞的增殖均呈显著的抑制状态。甘露糖与顺铂或阿霉素联用时,能大幅增强化疗效果,延长小鼠生存期。因此,甘露糖疗法是一种简单、安全的抗癌新路径。

## 1.2 作用机制

1.2.1 干扰葡萄糖代谢:甘露糖是葡萄糖 C-2 位的同分异构体,均由相同的葡萄糖转运蛋白运输进细胞,因此有研究<sup>[9]</sup>提出甘露糖可能抑制葡萄糖摄取,但液相色谱-质谱和同位素标记结果显示,葡萄糖摄入水平并未下降,而乳酸水平则显著降低。研究<sup>[10]</sup>发现甘露糖被己糖激酶磷酸化为 M-6-P,甘露糖诱导的 M-6-P 较葡萄糖诱导的葡萄糖-6-磷酸(G-6-P)更多,而 M-6-P、G-6-P、果糖-6-磷酸(F-6-P)等统称为磷酸己糖,作为一个整体参与代谢,任意一种磷酸己糖的增加势必会影响其他磷酸己糖的代谢。M-6-P 的大量堆积抑制了葡萄糖代谢相关的酶如己糖激酶、磷酸葡萄糖异构酶(PGI)和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD),从而影响糖酵解途径、三羧酸循环、戊糖磷酸途径和多糖合成。DALLE VEDOVE E 等<sup>[11]</sup>设计出了甘露糖和甘露糖-6-磷酸靶向给药系统,具有高内吞效率和低突变倾向,可在常规化学疗法或基因疗法基础上直接治疗癌细胞。

1.2.2 增强化疗疗效:WOJTKOWIAK J W 等<sup>[12]</sup>发现甘露糖具有显著降低乳酸生成水平、增高肿瘤细胞外 pH 值、减弱药物抵抗、增强化疗疗效的作用。更重要的是,甘露糖与化疗药物联用后,能增加多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)的水平,而 PARP 是半胱天冬酶-3 的重要底物,会引发细胞凋亡<sup>[13]</sup>。目前,有研究<sup>[14]</sup>利用这一特点,将甲氨蝶呤(MTX)和甘露糖(MAN)共轭,合成一个分子的 MTX-MAN 共轭物,该分子可以直接与化疗

药物偶联成无刺激反应的无载体纳米颗粒(MTX-MAN NPs),成为肿瘤化疗的新型替代疗法。MR 可诱导巨噬细胞和树突状细胞摄取和递呈抗原。研究<sup>[15]</sup>分析了胃癌患者 MR 表达与临床病理特征的关系,发现 MR 的高表达与胃癌大小、TMN 分期及国际癌症控制联合(UICC)分期密切相关( $P < 0.05$ ),高表达提示癌症患者预后不良。有多项研究<sup>[16-18]</sup>利用 MR 开发出了靶向给药系统,在纳米药物上进行甘露糖修饰,从而靶向激活巨噬细胞或树突状细胞免疫应答,可克服癌症治疗中对肿瘤细胞缺乏选择性和对健康组织的细胞毒性等问题,并实现对特定细胞群的靶向输送,以增强传统药物的药代动力学和药效学特征。

## 1.3 临床应用前景

目前研究发现,甘露糖对胰腺癌<sup>[19]</sup>、皮肤癌、肺癌<sup>[20]</sup>、结直肠癌<sup>[21]</sup>、胃癌等癌症治疗有效,但对甘露糖抗肿瘤的研究也仅停留在动物实验阶段,临床试验前仍需要在实验室中开展更多的研究,包括在其他癌症类型的小鼠中分析甘露糖的作用。对于患者而言,用甘露糖直接治疗肿瘤的可能性不大,更多的可能是将甘露糖作为现有疗法的补充,而甘露糖的有效剂量尚待进一步阐明。

## 2 甘露糖的抗菌作用

### 2.1 应用范围

目前主要的研究方向是甘露糖预防尿路感染(UTIs)。大多数尿路感染是由尿路致病性大肠杆菌(UPEC)引起的,UPEC 在尿路上皮细胞定植,导致 UTIs<sup>[22]</sup>。即便 UTIs 的抗生素治疗效果肯定,但仍有 30% ~ 50% 的患者出现复发性尿路感染。

### 2.2 作用机制

SPAULDING C N 等<sup>[23]</sup>发现 UPEC 通过 I 型菌毛黏附素 FimH 蛋白与膀胱上皮细胞表面甘露糖结合而不易被尿液冲走,他们改良甘露糖得到甘露糖苷(M4284),其与 FimH 蛋白的亲合力比甘露糖高 10 万倍,但又不会附着于膀胱表面,可随尿液将大肠杆菌排出体外。RUSSO E 等<sup>[24]</sup>将 40 例绝经后妇女随机平均分配到试验组和对照组,试验组阴道前壁缝合术后每日服用 2 次含有蔓越莓、D-甘露糖和抗炎因子的补品,持续 2 周,而对照组仅接受手术治疗。结果发现,口服补品改善了绝经后妇女阴道前壁缝合术后 UTIs。MILANDRI R 等<sup>[25]</sup>评价了甘露糖、木槿、植物乳

杆菌对尿动力学检查后尿路感染的治疗作用,该研究给予 100 例尿路感染的成年妇女 D-甘露糖、木槿花和植物乳杆菌治疗,治疗 14 d 后,只有 13% 的患者尿培养仍然能观察到尿路感染。GENOVESE C 等<sup>[26]</sup>将 72 例患有单纯性膀胱炎的成年女性分为 3 组,接受了 D-甘露糖联合 3 种植物提取物的组合治疗。12 周后,通过尿液样品的微生物学评估与基线测量值比较,发现联合治疗组患者在治疗和随访期间复发性膀胱炎发生率较低。上述研究表明甘露糖联合其他药物可有效治疗尿路感染,能在清除致病菌的同时保持其他微生物群落的完整性。

### 2.3 临床应用前景

研究人员将甘露糖苷称为“分子手术刀”,其能够特异性地清除靶细菌,同时保持正常菌群的完好,与抗生素治疗后观察到的很多细菌物种丰度发生大规模变化形成鲜明的对比。鉴于甘露糖苷不是抗生素,其可以用于治疗抗生素耐药性菌株导致的 UTIs。同时,根据其作用机制,甘露糖苷可治疗含有相同菌毛的不同种细菌菌株感染。目前,冯峰<sup>[27]</sup>研制出甘露糖类似物抗生素,以期用于临床治疗尿路感染。然而,小鼠和人类的尿路结构和生活方式存在差异,通过减少尿道中致病菌数量来降低尿路感染发生率这一想法是否可行仍需进一步的人体研究来验证。

## 3 甘露糖与肥胖改善

### 3.1 作用机制

甘露糖是哺乳动物蛋白质糖基化的重要单糖,但其实是一种低效的细胞能量来源。SHARMA V 等<sup>[28]</sup>通过 C57BL6/J 小鼠的饮食诱导应激模型证明了高脂饮食喂养的小鼠经补充甘露糖可防止体质量增加,减轻肥胖及肝脏脂肪变性,增加耐力和最大耗氧量,并改善葡萄糖耐量。补充甘露糖的小鼠粪便能量较高,表明宿主对热量的吸收减少,更倾向于将能量排泄。此外,甘露糖可增加肠道菌群中拟杆菌与硬壁菌的比率,这是与瘦型表型相关的特征。其他研究<sup>[29-31]</sup>也发现了肥胖小鼠或人类肠道中拟杆菌与硬壁菌比率存在类似的变化。YAN S K 等<sup>[32]</sup>对 3 个月大的 ICR 雄性小鼠饲喂高脂和高果糖饮食 8 周,而后饮食诱导的肥胖小鼠口服甘露寡糖 (MOS) 100、200 mg/(kg·d) 4 周。结果显示,MOS 可显著减轻肥胖小鼠的体质量增加、胰岛素抵抗、脂肪肝和

炎症反应。MOS 还能刺激脂肪分解并抑制脂肪组织中的脂肪形成<sup>[33]</sup>。此外, MOS 可通过增强双歧杆菌和乳杆菌的丰度来重组肠道微生物组<sup>[6]</sup>。

### 3.2 临床应用前景

甘露糖能防止体质量增加,改善肥胖,减轻肝脏脂肪变性,增加耐力和最大耗氧量,并改善葡萄糖耐量,是体质量管理和肠道健康改善的潜在营养保健品。肠道微生物参与甘露糖改善肥胖的过程,其在新陈代谢中起着重要的作用,但具体作用机制仍待进一步探讨。

## 4 甘露糖与糖尿病治疗

### 4.1 应用范围

1 型糖尿病 (T1DM) 是一种慢性器官特异性自身免疫疾病,通常认为 T1DM 是由多种原因导致胰岛  $\beta$  细胞破坏<sup>[34]</sup>,自身胰岛素分泌绝对缺乏,属于胰岛素依赖性糖尿病。ZHANG D F 等<sup>[35]</sup>建立了调节性 T 细胞 (Treg) 缺陷的 T1DM 小鼠模型,在饮用水中加入甘露糖,发现小鼠血糖可控制在正常水平。研究<sup>[36-37]</sup>发现甘露糖能够通过调节肠道菌群、增强二甲双胍的降血糖作用来治疗 2 型糖尿病 (T2DM)。

### 4.2 作用机制

ZHANG D F 等<sup>[35]</sup>建立了 Treg 缺陷的 T1DM 小鼠模型,即青少年型糖尿病小鼠模型,这种小鼠自身不能产生足够的胰岛素,到一定年龄后就会因血糖过高而罹患 T1DM;当小鼠发育至 7.5 周龄时,在饮用水中添加质量分数为 20% 的甘露糖,此时小鼠血糖水平正常;不补充甘露糖的对照组小鼠在 23 周后有 80%~90% 发展为糖尿病鼠,而实验组只有不到 10% 的小鼠罹患糖尿病。结果显示,实验组应用甘露糖激活了 Treg 细胞,抑制了小鼠体内胰岛炎症,但增加了胰岛细胞的数量。甘露糖诱导 T 细胞分化为 Treg 细胞,从而减少对免疫细胞的损害,为自身免疫性疾病的治疗提供了新的途径。马姝月<sup>[38]</sup>将非肥胖型糖尿病 (NOD) 小鼠分为 2 组,对照组正常饮水,实验组饮甘露糖溶液,结果发现实验组 NOD 小鼠胰腺组织胰岛淋巴细胞浸润明显减少,胰岛炎症明显减轻。史湘铃等<sup>[39]</sup>发现甘露糖可通过改善 GLUT4 mRNA 表达水平增加外周细胞对葡萄糖的摄取。

肥胖和高脂饮食诱发的 T2DM 与肠道菌群失调明显相关。由于二甲双胍的一线临床应用具有许多缺陷,因此 ZHENG J L 等<sup>[40]</sup>构思并实施

了二甲双胍与 MOS 的组合使用,结果发现二甲双胍联合 MOS 通过降低理研菌科和梭状芽胞杆菌的相对丰度改变肠道菌群的组成和结构。MOS 通过调节肠道菌群增强二甲双胍的降血糖作用。

### 4.3 临床应用前景

目前的研究揭示了甘露糖对 T 细胞的调节机制,为今后利用高剂量甘露糖治疗人类糖尿病等自身免疫性疾病提供了理论和动物试验依据。但此项研究仅处于动物试验阶段,对人体是否有相同的效果仍需临床验证。

## 5 展望

甘露糖在生物体内起着重要的生理作用,通过不同手段对甘露糖代谢进行调节和干预,可以达到对相应疾病的干预和治疗的目的,例如抑制肿瘤细胞的增殖、提高癌细胞对化疗的敏感性、作为特异性靶点接受药物、治疗大肠杆菌引起的尿路感染、用于肥胖症治疗以及作为免疫调节剂治疗 T1DM。此外,甘露糖还能作为辅助药物增强二甲双胍的降血糖作用,从而更高效地治疗 T2DM。但是,目前甘露糖的研究还停留在实验阶段,在医学中的应用也存在诸多问题,如在甘露糖与化疗联合治疗癌症中的有效剂量尚不清楚;甘露糖治疗尿路感染的副作用仍不明确;该治疗方案的生物安全性有待进一步研究。相信随着对甘露糖作用机制的进一步深入研究及人体实验的开展,其在未来各类疾病的临床治疗中可以发挥更积极的作用。

### 参考文献

[1] THORENS B, MUECKLER M. Glucose transporters in the 21st Century[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(2): E141 - E145.

[2] ENGERING A J, CELLA M, FLUITSMA D M, *et al.* Mannose receptor mediated antigen uptake and presentation in human dendritic cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 1997, 417: 183 - 187.

[3] KOPPENOL W H, BOUNDS P L, DANG C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5): 325 - 337.

[4] LIANG J, CAO R X, ZHANG Y J, *et al.* PKM2 dephosphorylation by Cdc25A promotes the Warburg effect and tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12431.

[5] 刘戈, 宋美斌. 肿瘤细胞的糖代谢调控与肿瘤治疗[J]. *生物医学工程学杂志*, 2019, 36(4): 691 - 695.

[6] 王洪善, 张晓娟, 李恒, 等. 甘露寡糖对高脂饮食小鼠的益生作用[J]. *食品与发酵工业*, 2018, 44(11): 63 - 68.

[7] GAO P, SHEN S, LI X D, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits the proliferation of leukemia cells K562 by suppressing PKM2

and GLUT1 mediated aerobic glycolysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2091 - 2100.

[8] 才秋敏. 葡萄糖转运蛋白 1 与肿瘤形成[J]. *中国基层医药*, 2008, 15(3): 517 - 518.

[9] GONZALEZ P S, O'PREY J, CARDACI S, *et al.* Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy[J]. *Nature*, 2018, 563(7733): 719 - 723.

[10] 宋蒙蒙, 陈哲文, 李晔, 等. 甘露糖抗肿瘤作用的研究进展[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2019, 6(3): 283 - 286.

[11] DALLE VEDOVE E, COSTABILE G, MERKEL O M. Mannose and mannose-6-phosphate receptor-targeted drug delivery systems and their application in cancer therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(14): e1701398.

[12] WOJTKOWIAK J W, VERDUZCO D, SCHRAMM K J, *et al.* Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment[J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(6): 2032 - 2038.

[13] FISCHER U, JÄNICKE R U, SCHULZE-OSTHOFF K. Many cuts to ruin: a comprehensive update of caspase substrates[J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(1): 76 - 100.

[14] FAN Z X, WANG Y Q, XIANG S J, *et al.* Dual-self-recognizing, stimulus-responsive and carrier-free methotrexate-mannose conjugate nanoparticles with highly synergistic chemotherapeutic effects[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(9): 1922 - 1934.

[15] LIU D R, GUAN Q L, GAO M T, *et al.* Mannose receptor as a potential biomarker for gastric cancer: a pilot study[J]. *Int J Biol Markers*, 2017, 32(3): e278 - e283.

[16] STRASS BURGER D, STERGIOU N, URSCHBACH M, *et al.* Mannose-decorated multicomponent supramolecular polymers trigger effective uptake into antigen-presenting cells [J]. *ChemBioChem*, 2018, 19(9): 912 - 916.

[17] MOVAHEDI K, SCHOONOOGHE S, LAOUI D, *et al.* Nanobody-based targeting of the macrophage mannose receptor for effective in vivo imaging of tumor-associated macrophages[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(16): 4165 - 4177.

[18] DALLE VEDOVE E, COSTABILE G, MERKEL O M. Mannose and mannose-6-phosphate receptor-targeted drug delivery systems and their application in cancer therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(14): e1701398.

[19] 陈哲文, 石汉平, 缪明永, 等. 低糖与甘露糖协同抑制胰腺腺肿瘤生长[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(5): 319 - 323.

[20] 李武超, 张平, 王元, 等. D-甘露糖修饰黄芩苷阳离子脂质体的制备及其对肺癌 A549 细胞增殖的抑制作用[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(4): 625 - 628, 658.

[21] 王浩, 李海涛. 甘露糖通过下调 GLUT1 抑制结直肠癌发生及增殖[J]. *食品与发酵工业*, 2020, 46(10): 53 - 59.

[22] ZHAO F, YANG H X, BI D Z, *et al.* A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic *E. coli* isolated from urinary tract infections[J]. *Microb Pathog*, 2020, 144: 104196.

[23] SPAULDING C N, KLEIN R D, RUER S, *et al.* Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist[J]. *Nature*, 2017, 546(7659): 528 - 532.

[24] RUSSO E, MONTT GUEVARA M, GIANNINI A, *et al.* Cranberry, D-mannose and anti-inflammatory agents prevent

- lower urinary tract symptoms in women undergoing prolapse surgery[J]. *Climacteric*, 2020, 23(2): 201–205.
- [25] MILANDRI R, MALTAGLIATI M, BOCCHIALINI T, *et al.* Effectiveness of D-mannose, Hibiscus sabdariffa and Lactobacillus plantarum therapy in prevention of infectious events following urodynamic study[J]. *Urologia*, 2019, 86(3): 122–125.
- [26] GENOVESE C, DAVINELLI S, MANGANO K, *et al.* Effects of a new combination of plant extracts plus d-mannose for the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections[J]. *J Chemother*, 2018, 30(2): 107–114.
- [27] 冯峰. 针对 UPEC-FimH 抗尿路感染的抗生素研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [28] SHARMA V, SMOLIN J, NAYAK J, *et al.* Mannose alters gut microbiome, prevents diet-induced obesity, and improves host metabolism[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(12): 3087–3098.
- [29] ZHAO L, ZHANG Q, MA W N, *et al.* A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2017, 8(12): 4644–4656.
- [30] HOU Y P, HE Q Q, OUYANG H M, *et al.* Human gut microbiota associated with obesity in Chinese children and adolescents[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7585989.
- [31] 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.
- [32] YAN S K, SHI R J, LI L, *et al.* Mannan oligosaccharide suppresses lipid accumulation and appetite in western-diet-induced obese mice via reshaping gut microbiome and enhancing short-chain fatty acids production[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(23): e1900521.
- [33] WANG H S, ZHANG X J, WANG S S, *et al.* Mannan-oligosaccharide modulates the obesity and gut microbiota in high-fat diet-fed mice[J]. *Food Funct*, 2018, 9(7): 3916–3929.
- [34] 张梦军, 韩清娟, 陈晓晓, 等. NOD 小鼠人源化后 CD4<sup>+</sup> Tregs 和 CD8<sup>+</sup> Tregs 频率和功能变化及意义[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(1): 19–26.
- [35] ZHANG D F, CHIA C, JIAO X, *et al.* D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology[J]. *Nat Med*, 2017, 23(9): 1036–1045.
- [36] CHEN W, JIN W, HARDEGEN N, *et al.* Conversion of peripheral CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> naive T cells to CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(12): 1875–1886.
- [37] 陈海红. 葡甘聚糖的抗糖尿病作用及其潜在机制探究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [38] 马妹月. 甘露糖调节内质网应激减轻 I 型糖尿病早期胰岛炎症研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [39] 史湘铃, 夏惠, 许登峰, 等. 枸杞多糖主要组分甘露糖及其潜在靶标代谢物肌醇对小鼠胰岛 β-TC6 细胞的影响[J]. *卫生研究*, 2020, 49(3): 458–462.
- [40] ZHENG J L, LI H, ZHANG X J, *et al.* Prebiotic mannan-oligosaccharides augment the hypoglycemic effects of metformin in correlation with modulating gut microbiota[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(23): 5821–5831.

(本文编辑: 周冬梅)

(上接第 102 面)

- [22] KASEDA R, TSUCHIDA Y, YANG H C, *et al.* Chronic kidney disease alters lipid trafficking and inflammatory responses in macrophages: effects of liver X receptor agonism[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 17.
- [23] YANG T, RICHARDS E M, PEPINE C J, *et al.* The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7): 442–456.
- [24] 谢小慧, 代思源, 戴艳玲, 等. 基于肠-肾轴理论浅析膳食纤维对慢性肾病的影响[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2020, 45(2): 193–197.
- [25] 常立阳, 王超, 田荣荣, 等. 住院慢性肾脏病患者膳食纤维摄入量调查及相关因素分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019, 27(12): 948–952.
- [26] BLACK A P, ANJOS J S, CARDOZO L, *et al.* Does low-protein diet influence the uremic toxin serum levels from the gut microbiota in nondialysis chronic kidney disease patients[J]. *J Ren Nutr*, 2018, 28(3): 208–214.
- [27] LAI S, MOLFINO A, TESTORIO M, *et al.* Effect of low-protein diet and inulin on microbiota and clinical parameters in patients with chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): E3006.
- [28] SUEYOSHI M, FUKUNAGA M, MEI M, *et al.* Effects of lactulose on renal function and gut microbiota in adenine-induced chronic kidney disease rats[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(7): 908–919.
- [29] WANG X F, YANG S T, LI S H, *et al.* Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2131–2142.
- [30] 胡文兴, 刘敏. 益生菌对维持性血液透析慢性肾脏病患者肠道菌群失调的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(11): 1323–1326.
- [31] KIKUCHI M, UENO M, ITOH Y, *et al.* Uremic toxin-producing gut microbiota in rats with chronic kidney disease[J]. *Nephron*, 2017, 135(1): 51–60.
- [32] TAKKAVATAKARN K, WUTTIPUTINUN T, PHANAJIT J, *et al.* Protein-bound uremic toxin lowering strategies in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nephrol*, 2021, 23(1): 237.
- [33] RUGGIERO B, TRILLINI M, TARTAGLIONE L, *et al.* Effects of Sevelamer Carbonate in Patients With CKD and Proteinuria: The ANSWER Randomized Trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(3): 338–350.
- [34] KING A J, KOHLER J, FUNG C, *et al.* Combination treatment with tenapanor and sevelamer synergistically reduces urinary phosphorus excretion in rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(1): 133–144.

(本文编辑: 梁琥)