

## • 综述 •

# 肠道菌群调节方式在代谢性疾病管理中的研究进展

许爱梅, 张方华, 姚民秀

(青岛市中心医院内分泌科, 山东 青岛 266042)

**[摘要]** 肠道菌群对维护人体健康具有非常重要的作用。通过不同调节方式恢复肠道菌群, 可改善代谢紊乱。本文对不同的肠道菌群调节方式在代谢性疾病中作用的研究进展进行综述。

**[关键词]** 肠道菌群; 抗菌素; 肥胖症; 益生元; 营养和代谢性疾病; 综述

**[中图分类号]** R378.2; R589    **[文献标志码]** A    **[文章编号]** 1008-0341(2017)03-0363-04

肠道菌群对维护人体健康具有非常重要的作用。大量的证据表明, 肠道菌群的组成和改变与代谢性疾病(如肥胖症、糖尿病)的发生发展有密切联系, 通过不同方式调节可以恢复肠道菌群, 改善代谢紊乱, 这是一种潜在的、吸引人的治疗方法。本文对不同的肠道菌群调节方式在代谢性疾病中的作用研究进展进行综述。

### 1 补充益生菌

益生菌是活的微生物, 进入肠道后通过改善肠道微生物平衡对机体产生有益的影响, 当数量足够时, 可为宿主提供健康福利<sup>[1-2]</sup>。调节肠道菌群的一种方法是摄入或管理益生菌。已有研究结果显示, 糖尿病病人体内益生菌菌群(乳酸杆菌、双歧杆菌属)减少, 而大肠埃希菌属、肠球菌属等肠道机会致病菌增加, 说明糖尿病病人体内存在肠道菌群失衡<sup>[3-4]</sup>。目前, 最常用的益生菌是乳酸杆菌和双歧杆菌。它们通常被作为膳食补充剂或发酵食品(包括酸奶)被摄入。

对高果糖喂养模型鼠研究显示, 益生菌具有改善代谢紊乱的功效。DUAN 等<sup>[5]</sup>研究结果显示, 包含乳酸菌的益生菌 Lr263 可明显抑制高果糖喂养鼠血清葡萄糖、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的升高; 转基因大肠杆菌菌株和葡萄糖刺激 Caco-2 细胞系上皮细胞导致胰岛素和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰岛素促进因子-1(PDX-1)分泌。这些效应与双歧杆菌和乳酸菌菌株数量增加有关。在高脂饮食诱导的肥胖鼠和链脲霉素(或四氧嘧啶)引起的糖尿病鼠中, 给予植物乳杆菌、嗜酸乳杆菌或干酪乳杆菌, 可引起体质量、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇(LDL/HDL)值和脂肪细胞白细胞介素-1 $\beta$  mRNA 表达下降<sup>[6-9]</sup>。补充益生菌也可引起 HDL-C 升高, 改善免疫功能并对胰腺、肝脏和肾脏产生保护作用。还有研究结果显示, 对高脂或高蔗糖喂养鼠补充鼠李糖乳杆菌和格氏乳杆菌可发挥抗糖尿病和肥胖的效应, 其机制包括减少体质量增加, 降低瘦素和胰岛素水平, 改善胰岛素敏感性, 增加脂联素产生, 上调肝葡萄糖异生基因表达, 升

高骨骼肌葡萄糖转运子(GLUT)4 mRNA 表达<sup>[10-11]</sup>。在高果糖喂养鼠中, 补充益生菌可以改变肠道菌群的组成, 改善糖耐量, 恢复 GLUT4、过氧化物酶增殖物激活受体- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )和脂肪生成基因的表达, 降低炎性标记物如 IL-6 和 TNF- $\alpha$  浓度<sup>[12]</sup>。在人类, 对孕妇、糖耐量异常人群或 2 型糖尿病病人补充益生菌有助于保持血清胰岛素水平, 对 2 型糖尿病病人补充益生菌酸奶也可以改善血糖控制(降低空腹血糖和糖化血红蛋白)<sup>[13]</sup>。在高脂饮食诱导的 2 型糖尿病鼠模型中, 给予 muciniphila MucT (ATTC BAA-835)可以通过改善葡萄糖耐量不良对葡萄糖代谢发挥作用。还有一些细菌可能对糖尿病的治疗有益。如普拉梭杆菌在保护肠道屏障、控制炎症和糖尿病进展中扮演着重要的角色<sup>[14]</sup>。ASEMI 等<sup>[15]</sup>研究结果显示, 糖尿病病人补充多种益生菌对胰岛素抵抗和代谢有影响。另有研究结果显示, 对肥胖者补充加氏乳杆菌(一种从母乳中分离出来的益生菌菌株), 可以显著降低体质量、腰围、臀围、体质量指数、腹部内脏和皮下脂肪<sup>[16-17]</sup>。但另有研究显示, 益生菌对代谢疾病病人无直接影响<sup>[18]</sup>。这些相互矛盾的数据可能是由于样本大小不同以及研究设计相关因素不同所致。

总之, 目前对于补充益生菌对代谢性疾病有益的临床研究结果有限, 需要进一步的研究。

### 2 补充益生元

饮食改变会使肠道菌群发生迅速改变<sup>[19]</sup>。益生元是指不能在上消化道被分解或吸收的碳水化合物, 能够有选择地刺激有益菌群的生长。对肥胖或糖尿病鼠补充益生元可明显降低空腹血糖, 改善胰岛素抵抗和瘦素敏感性, 升高饱腹感激素水平和肌肉脂肪含量<sup>[20-21]</sup>。其机制与肠道菌群组成的改变(厚壁菌数量减少, 拟杆菌大量增加)有关。给高脂喂养的老鼠补充益生元也可以减少体质量增加、降低脂肪细胞大小、改善血清和肝脏胆固醇水平以及胰岛素抵抗<sup>[22-23]</sup>。蜂蜜富含低聚糖, 具有益生元效应, 可以通过改善糖尿病大鼠的血糖, 改善代谢紊乱<sup>[24]</sup>。给猪补充海带多糖或岩藻多糖, 可以减少肠杆菌科和大量附属的不引人注意的大肠杆菌菌株的数量, 改善肠道屏障功能<sup>[25]</sup>。健康人群食用益生元可以产生饱腹感, 减少能量或食物摄入, 提高饱腹感肽的水

[收稿日期] 2016-11-28; [修订日期] 2017-05-03

[作者简介] 许爱梅(1976-), 女, 硕士, 主治医师。

[通讯作者] 姚民秀(1963-), 男, 硕士, 主任医师。

平<sup>[26]</sup>。益生元也被证明有助于减轻体质量,改善代谢指标以及体质量超标或肥胖者的胰岛素抵抗<sup>[27]</sup>。最近的一项研究表明,给予转葡萄糖苷酶的 2 型糖尿病病人血糖水平降低,体质量增加减少<sup>[28]</sup>。这些作用是通过增加肠道低聚糖产生、改变肠道菌群组成(增加拟杆菌/厚壁菌比例)来实现的<sup>[28]</sup>。益生元对代谢紊乱的成人肠道菌群组成的影响少有报道<sup>[29]</sup>。益生元不能直接对机体起作用,而是通过调理人体肠道菌群,产生一些有益物质起作用。有研究显示,补充益生菌和益生元的混合物支持有益菌的生长,可以升高胰岛素水平、胰岛素敏感性和炎性因子标志物水平<sup>[30-33]</sup>。考虑到益生元通常包含多种成分,需要了解究竟哪一种组分在调节肠道菌群方面发挥主要的作用,与改善代谢紊乱相关。

### 3 应用抗生素

给予抗生素是调节肠道菌群的另一种可行的选择。有研究建立暴露于抗生素的鼠模型,结果显示抗生素可以导致宿主生长加速并干扰宿主代谢及炎症反应<sup>[34-35]</sup>。在这些研究中,抗生素暴露显著改变了肠道菌群。抗生素导致菌群多样性降低以及肠道菌群定植延长。最近英国和丹麦进行的两次大型流行病学调查结果显示,几年前或目前暴露于抗生素,为发展成 2 型糖尿病的危险因素<sup>[36-37]</sup>。COX 等<sup>[35]</sup>研究结果显示,将应用抗生素改变了的肠道菌群定植于无菌鼠,可以充分地将过多的脂肪转移。给予肥胖鼠补充诺氟沙星和氨基青霉素,可明显改善空腹血糖、口服葡萄糖耐量和胰岛素抵抗。其机制与肠道菌群改变、血浆 LPS 和三酰甘油水平降低,以及肝糖原储存增强有关。抗生素治疗可以降低高脂饮食或糖喂养鼠空腹血糖、胰岛素、LPS、肝血脂和炎症标记物水平;给予幼鼠亚剂量的抗生素(青霉素、万古霉素、青霉素加万古霉素或金霉素)可明显干扰肠道菌群的组成和代谢<sup>[38-39]</sup>。抗生素对肥胖鼠代谢异常有益,可改善胰岛素抵抗,降低空腹血糖、三酰甘油、TNF-a 水平,降低体质量增加,这些作用与降低肠道菌群定植和多样性有关<sup>[40]</sup>。在老年人中,抗生素治疗可明显降低肠道中双歧杆菌水平,并干扰其他 9 个菌属(包括乳酸杆菌)的相对丰度。HERNANDEZ 等<sup>[41]</sup>研究结果显示,抗生素可通过调节黏蛋白聚糖的厚度、合成和稳定性改变酶的部分活性。这些结果表明,肠道菌群可以通过应用抗生素来进行调节。动物实验结果显示,应用抗生素或抗微生物制剂治疗可引起肠道菌群改变,改善包括葡萄糖稳态受损和脂质异常在内的数个代谢紊乱。然而,目前多数的临床研究主要集中于肠道菌群的组成与多样性,关于抗生素引起代谢紊乱人群肠道菌群改变的机制尚不清楚,需进一步研究。

### 4 手术

减肥手术可促进体质量减轻和维持体质量,改善胰腺  $\beta$  细胞功能,提高胰岛素敏感性,减少脂肪,改善糖尿病和其他代谢参数,降低心血管危险因素及其死亡率<sup>[42]</sup>。目前,减肥手术减少体质量和脂肪以及改善代谢参数的机制仍不明确。

现有的证据表明,减肥手术的效应机制可能是通过重建肠道菌群,进而改变宿主微生物的相互作用。最近有研究结果显示,肠道菌群的数量和多样性可以通过胃旁路手术来调节,独立于热量摄入的变化<sup>[43]</sup>。还有研究结果显示,胃旁路手术可引起病态肥胖的 2 型糖尿病病人变形杆菌数量升高、厚壁菌和拟杆菌数量减少;胃旁路手术导致的一些细菌群体的改变可能与血浆葡萄糖、三酰甘油、总胆固醇变化有关<sup>[44]</sup>。胃旁路手术改变肠道菌群的效应也在啮齿动物中得到证实, LIOU 等<sup>[45]</sup>研究结果显示,胃旁路手术可以使鼠肠道菌群某些细菌属大量增加,其中包括埃希菌属和 *Akkermansia*,类似于在人类胃旁路手术后观察到的微生物变化。因此,减肥手术被认为是代谢疾病治疗中一种调节肠道菌群的有效方法。

### 5 粪便菌群移植(FMT)

FMT 是指将健康人粪便中的功能菌群移植到病人胃肠道内,重建新的肠道菌群,实现肠道及肠道外疾病的治疗。迄今,全世界约有数千例病人接受 FMT 治疗,这种新型疗法的迅速崛起使越来越多的病人受益。BRANDT 等<sup>[46]</sup>研究结果显示,对于难辨梭状芽孢杆菌感染性肠炎病人而言, FMT 是一种简便易行,已经得到公认的、合理的、效力持久、安全、易于接受的治疗方案。ALANG 等<sup>[47]</sup>进行的一项小型双盲、随机、对照研究显示,对代谢综合征肥胖受试者进行 FMT,可以使其胰岛素敏感性改善,肠道菌群多样性升高,产丁酸盐细菌增加。该研究结果为 FMT 用于肥胖、代谢综合征和糖尿病病人的治疗提供了理论基础。

对肥胖者的研究显示,肠道微生物群改变可能会通过增加能量摄入,或通过肠脑交互访问导致能量输出减少;或通过影响饱腹感导致肥胖。尽管 FMT 有很多益处,仍存在潜在感染的可能性。目前,虽然 FMT 的应用方法相对简单,短期和长期应用的安全问题以及复杂和快速发展的监管环境限制了其广泛使用。长期评估 FMT 的安全性的研究很少,理论上的感染风险依然存在。尽管如此,FMT 仍被认为是未来某种条件下的一种潜在有用治疗方式。

肠道菌群在代谢性疾病中的作用研究仍处于起步阶段,需要进一步地研究以了解其在代谢疾病中的作用。调节肠道菌群可能成为代谢性疾病治疗的一种方法。

### [参考文献]

- HILL C, GUARNER F, REID G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2014, 11(8):506-514.
- THOMAS L V, SUZUKI K, ZHAO J. Probiotics: a proactive approach to health. A symposium report[J]. The British Journal of Nutrition, 2015, 114(Suppl 1): S1-15.
- 吴文俊,项松英,沈飞霞,等.老年 2 型糖尿病患者肠道菌群的变化分析[J].中华全科医学,2014,12(5):743-744,767.
- MORENO-INDIAS I, CARDONA F, TINAHONES F J, et

- al. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2014,5(2):190-194.
- [5] DUAN F P, CURTIS K L, MARCH J C. Secretion of insulinotropic proteins by commensal bacteria: rewiring the gut to treat diabetes[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008,74(23):7437-7438.
- [6] SAKAI T, TAKI T, NAKAMOTO A, et al. Lactobacillus plantarum OLL2712 regulates glucose metabolism in C57BL/6 mice fed a high-fat diet[J]. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 2013,59(2):144-147.
- [7] BEJAR W, HAMDEN K, BEN SALAH R, et al. Lactobacillus plantarum TN627 significantly reduces complications of alloxan-induced diabetes in rats[J]. *Anaerobe*, 2013,24(24):4-11.
- [8] PARK J E, OH S H, CHA Y S. Lactobacillus plantarum LG42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights in diet-induced obese mice[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2014,116(1):145-156.
- [9] YADAV H, JAIN S, SINHA P R. Oral administration of dahi containing probiotic Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei delayed the progression of streptozotocin-induced diabetes in rats [J]. *The Journal of Dairy Research*, 2008,75(2):189-195.
- [10] KANG J H, YUN S I, PARK M H, et al. Anti-obesity effect of Lactobacillus gasseri BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice[J]. *PLoS One*, 2013,8(1):e54617.
- [11] KIM S W, PARK K Y, KIM B, et al. Lactobacillus rhamnosus GG improves insulin sensitivity and reduces adiposity in high-fat diet-fed mice through enhancement of adiponectin production[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013,431(2):258-263.
- [12] ZHANG Y, WANG L F, ZHANG J C, et al. Probiotic lactobacillus casei Zhang ameliorates high-fructose-induced impaired glucose tolerance in hyperinsulinemia rats[J]. *European Journal of Nutrition*, 2014,53(1):221-232.
- [13] EJTAHED H S, MOHTADI-NIA J, HOMAYOUNI-RAD A, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients[J]. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 2012,28(5):539-543.
- [14] GUO Z, ZHANG J C, WANG Z L, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans[J]. *Scientific Reports*, 2016,6:20602-20610.
- [15] ASEMI Z, ZARE Z, SHAKERI H, et al. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes[J]. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2013,63(1/2),1-9.
- [16] 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]. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2010, 64(6):636-643.
- [17] JUNG S P, LEE K M, KANG J H, et al. Effect of lactobacillus gasseri BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial[J]. *Korean Journal of Family Medicine*, 2013,34(2):80-89.
- [18] ATAIE-JAFARI A, LARIJANI B, ALAVI MAJD H, et al. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects [J]. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 2009,54(1):22-27.
- [19] DAVID L A, MAURICE C F, CARMODY R N, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2014,505(7484):559-563.
- [20] EVERARD A, LAZAREVIC V, DERRIEN M, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice[J]. *Diabetes*, 2011,60(11):2775-2786.
- [21] PARNELL J A, REIMER R A. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR:LA-ep rats[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2012,107(4):601-613.
- [22] DEWULF E M, CANI P D, NEYRINCK A M, et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 over-expression and PPAR gamma-related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011,22(8):712-722.
- [23] NEYRINCK A M, POSSEMIERS S, DRUART C, et al. Prebiotic effects of wheat arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, Roseburia and Bacteroides/Prevotella in diet-induced obese mice[J]. *PLoS One*, 2011,6(6):e20944.
- [24] EREJUWA O O, SULAIMAN S A, WAHAB MS, et al. Gliphenclamide or metformin combined with honey improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2011,7:244-252.
- [25] WALSH A M, SWEENEY T, O'SHEA C J, et al. Effect of dietary laminarin and fucoidan on selected microbiota, intestinal morphology and immune status of the newly weaned pig[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2013,110(9):1630-1638.
- [26] CANI P D L E, DEWULF E M E A. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2009,90(5):1236-1243.
- [27] PARNELL J A, REIMER R A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2009,89(6):1751-1759.
- [28] SASAKI M, OGASAWARA N, FUNAKI Y, et al. Transglucosidase improves the gut microbiota profile of type 2 diabetes mellitus patients: a randomized double-blind, placebo-controlled study[J]. *BMC Gastroenterology*, 2013,13:81-86.
- [29] LAPPI J, SALOJARVI J, KOLEHMAINEN M, et al. Intake of whole-grain and fiber-rich rye bread versus refined wheat bread does not differentiate intestinal microbiota composition in finnish adults with metabolic syndrome[J]. *The Journal of*

- Nutrition, 2013, 143(5):648-655.
- [30] ESLAMPARAST T, POUSTCHI H, ZAMANI F, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2014, 99(3):535-542.
- [31] ESLAMPARAST T, ZAMANI F, HEKMATDOOST A, et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. The British Journal of Nutrition, 2014, 112(3):438-445.
- [32] MALAGUARNERA M, VACANTE M, ANTIC T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2012, 57(2):545-553.
- [33] TAJADADI-EBRAHIMI M, BAHMANI F, SHAKERI H, et al. Effects of daily consumption of synbiotic bread on insulin metabolism and serum high-sensitivity C-reactive protein among diabetic patients: a double-blind, randomized, controlled clinical trial[J]. Annals of Nutrition & Metabolism, 2014, 65(1):34-41.
- [34] NOBEL Y R, COX L M, KIRIGIN F F, et al. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment[J]. Nature Communications, 2015, 6:7486-7491.
- [35] COX L M, YAMANISHI S, SOHN J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences[J]. Cell, 2014, 158(4):705-721.
- [36] BOURSI B, MAMTANI R, HAYNES K, et al. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk[J]. European Journal of Endocrinology, 2015, 172(6):639-648.
- [37] MIKKELSEN K H, KNOP F K, FROST M, et al. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2015, 100(10):3633-3640.
- [38] BECH-NIELSEN G V, HANSEN C H, HUFELDT M R, et al. Manipulation of the gut microbiota in C57BL/6 mice changes glucose tolerance without affecting weight development and gut mucosal immunity[J]. Research in Veterinary Science, 2012, 92(3):501-508.
- [39] MURPHY E F, COTTER P D, HOGAN A, et al. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity[J]. Gut, 2013, 62(2):220-226.
- [40] JERNBERG C, LOFMARK S, EDLUND C, et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota[J]. The ISME Journal, 2007, 1(1):56-66.
- [41] HERNANDEZ E, BARGIELA R, DIEZ M S, et al. Functional consequences of microbial shifts in the human gastrointestinal tract linked to antibiotic treatment and obesity[J]. Gut Microbes, 2013, 4(4):306-315.
- [42] STEFATER M A, KOHLI R, INGE T H. Advances in the surgical treatment of morbid obesity[J]. Molecular Aspects of Medicine, 2013, 34(1):84-94.
- [43] KONG L C, TAP J, ARON-WISNEWSKY J, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2013, 98(1):16-24.
- [44] GRAESSLER J, QIN Y, ZHONG H, et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters[J]. The Pharmacogenomics Journal, 2013, 13(6):514-522.
- [45] LIOU A P, PAZIUK M, LUEVANO J M, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity [J]. Science Translational Medicine, 2013, 5(178):178ra41.
- [46] BRANDT L J, ARONIADIS O C, MELLOW M, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent clostridium difficile infection[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2012, 107(7):1079-1087.
- [47] ALANG NEHA, KELLY C R. Weight gain after fecal microbiota transplantation [J]. Open Forum Infectious Diseases, 2015, 2(1): ofv004.

(本文编辑 黄建乡)

(上接第 362 页)

- 2013, 33(10):51-53.
- [6] 杨建南. 基于校正病床工作效率值的病床利用评价与质控[J]. 中国病案, 2011, 12(6):51-52.
- [7] 李金梅, 冯大勇, 隋虹. 基于归一分析法的黑龙江省医院床位工作效率研究[J]. 中国医院管理, 2015, 35(8):47-48.
- [8] 王伟, 潘景香. 基于 DEA 模型的新疆生产建设兵团 14 家师级医院效率研究[J]. 中国卫生经济, 2013, 32(7):78-80.
- [9] 车国卫, 刘伦旭, 石应康. 加速康复外科临床应用现状与思考[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2016, 23(3):211-215.
- [10] 李永昌, 江志伟, 邵加庆, 等. 加速康复外科在医疗质量改进中的作用与推广策略[J]. 中国医院管理, 2013, 33(12):43-45.
- [11] 江志伟, 黎介寿. 规范化开展加速康复外科几个关键问题[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(1):44-46.

- [12] 徐一石, 贺加. 加速康复治疗对外科床位使用效益的影响分析[J]. 人民军医, 2009, 52(9):628-629.
- [13] 马桂峰, 马安宁. 新医改背景下县级公立医院效率变化及其影响因素研究[J]. 中国卫生统计, 2015, 32(5):834-836.
- [14] 景深. 新医改下浦东新区医疗机构服务效率调查分析[J]. 中国初级卫生保健, 2012, 26(9):9-11.
- [15] 鲍勇, 喻培红, 王金柱, 等. 健康守门人制度与中国医药卫生改革[J]. 中华全科医学, 2013, 11(3):333-334.
- [16] 袁修银, 任俊翠, 刘畅, 等. 医院-社区-家庭整体护理在脑卒中康复中的应用[J]. 中华全科医学, 2016, 14(3):491-494.
- [17] 郑娟, 许建强. TOPSIS 法与灰色关联法在口腔科医院感染管理质量评价中的应用[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(5):843-846.

(本文编辑 黄建乡)