

基于肠道菌群新靶点的中药防治糖尿病研究进展

郑礼胜, 邵文, 兰新新, 刘东博*, 陈常青*

天津药物研究院 天津中草药杂志社, 天津 300193

摘要: 糖尿病已成为威胁人类生命健康的第3大杀手, 其发生发展与肠道菌群失调引起的系列变化密切相关。因此调整肠道菌群结构成为治疗糖尿病的新思路。中药防治糖尿病取得了较好疗效, 改善肠道菌群结构可能是其重要机制之一。对基于肠道菌群新靶点的中药单体成分(小檗碱、根皮苷、大黄酸等), 中药单方(肉桂精油、黄连花茎、前胡总香豆素等)和中药组方(葛根芩连汤、升降散、补中益气汤等)防治糖尿病研究进展进行综述, 为糖尿病防治药物的开发及防治方法与思路提供参考。

关键词: 糖尿病; 肠道菌群; 中药; 小檗碱; 根皮苷; 大黄酸; 肉桂精油; 黄连花茎; 前胡总香豆素; 葛根芩连汤; 升降散; 补中益气汤

中图分类号: R977.15 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)08-1173-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.029

Research progress on traditional Chinese medicine against diabetes based on intestinal flora new targets

ZHENG Li-sheng, TAI Wen, LAN Xin-xin, LIU Dong-bo, CHEN Chang-qing

Tianjin Press of Chinese Herbal Medicines Co., Ltd., Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Diabetes has become the third largest killer to human life and health, and its development is closely related to the intestinal flora imbalance caused by series of consequences. So adjusting the structure of intestinal flora becomes a new idea for the treatment of diabetes. Traditional Chinese medicine (TCM) has good curative effect in prevention and treatment of diabetes, and improvement on the structure of intestinal flora may be one of its important mechanisms. The article reviewed the research progress on prevention and treatment of diabetes by TCM single components (berberine, phlorizin, rhein, etc.), TCM single prescription (essential oil from *Cinnamomum cassia*, flower stalk of *Coptis chinensis*, total coumarin of *Feucedani Radix*) and TCM prescriptions (Gegen Qinlian Decoction, Shengjiang Powder, Buzhong Yiqi Decoction, Huanglian Jiedu Decoction, Wenyang Yiqi Huoxue Compound, etc.) based on new targets in intestinal flora, so as to provide reference for the development of TCM for prevention and treatment of diabetes.

Key words: diabetes; intestinal flora; traditional Chinese medicine; berberine; phlorizin; rhein; essential oil from *Cinnamomum cassia*; flower stalk of *Coptis chinensis*; total coumarin of *Feucedani Radix*; Gegen Qinlian Decoction; Shenjiang San; Buzhong Yiqi Decoction

根据世界卫生组织(WHO)2014年统计^[1], 全球约3.47亿人饱受糖尿病折磨, 糖尿病已成为继肿瘤和心脑血管疾病之后威胁人类生命健康的第3大杀手, 严重危害人类健康。目前我国糖尿病患者超过1亿人, 约占全球的1/3, 且呈逐年增加趋势。目前临床治疗糖尿病主要以口服降糖药物(双胍类、磺脲类、苯甲酸衍生物类促泌剂、 α -糖苷酶抑制剂、

噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂、二肽酰酶-VI抑制剂等)和胰岛素注射为主。

2013年12月, Science杂志将“肠道菌群与人体健康关系的研究”列入当年报道的十大科学进展, 肠道菌群已成为近年来的医学研究热点。肠道微生物对人类健康具有重要意义, 与肥胖、糖尿病、肝脏疾病、心脑血管疾病、肠易激综合征、炎症性肠

收稿日期: 2017-05-30

作者简介: 郑礼胜(1986—), 男, 硕士, 研究方向为医药信息。Tel: 15022121048 E-mail: zhengls@tjipr.com

*通信作者 刘东博, 女, 副研究员, 研究方向为药理学。Tel: (022)23006821 E-mail: liudb@tjipr.com

陈常青, 男, 研究员, 研究方向为中药学。Tel: (022)23006829 E-mail: chencq@tjipr.com

病、慢性肾病、艾滋病、过敏性湿疹、消化道癌症、自闭症、抑郁症等疾病相关,已经成为一系列代谢性疾病防控的新方向。

1 肠道菌群与糖尿病的关系

肠道是人体巨大的微生态系统,定植于肠道的微生物集合统称为肠道菌群^[2]。人体肠道存在各种菌群,发挥其正常的生理功能,与人体健康息息相关。目前认为肠道菌群直接参与营养吸收、生物屏障、免疫调节、脂肪代谢、抗肿瘤等诸多生理过程,对维持宿主正常生理功能不可或缺^[3];与糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖、脂肪肝等代谢疾病以及肠促胰岛素[如胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、GLP-2]的分泌等密切相关^[4-5]。

Qin 等^[6]开发了一种宏基因组关联方案(MGWAS),基于深度鸟枪法测序技术,将345名中国受试者的肠道微生物DNA进行两阶段测序,其中有171名患有2型糖尿病。MGWAS分析显示2型糖尿病患者以中度肠道微生物菌群失调为特征,一些常见的产丁酸盐细菌丰度下降,而各种条件致病菌增加,其他微生物功能如还原硫酸盐和抗氧化应激能力增强。Larsen 等^[7]研究发现2型糖尿病与健康人群肠道菌群在门类和属类之间有显著变化。糖尿病人与非糖尿病人相比,厚壁菌门相对丰度低,而拟杆菌门和变形菌门丰度高。大量研究证明益生菌对改善血糖水平具有一定的作用。

张崇媛等^[8]通过观察妊娠期糖尿病(GDM)患者重要肠道菌群的变化特征,并分析其与炎症因子的相关性,结果表明妊娠期女性肠道益生菌减少,致病菌增加,GDM患者表现更为明显,推测肠道菌群可能在GDM的发生发展中发挥一定作用,且该作用可能与炎症因子水平变化有关。

沈怡琳等^[9]通过分析文献发现,无论是1型糖尿病(T1DM)还是2型糖尿病(T2DM)患者,其肠道内的菌群组成都发生一系列改变,从而证明糖尿病的发生与肠道菌群存在一定的相关性;并进一步分析推断了肠道菌群引起糖尿病的可能机制:引起T1DM的机制主要涉及3个因素:异常的肠道菌群间的相互作用及其代谢产物、肠道黏膜通透性增高和肠道内免疫应答的改变;引起T2DM的机制可能与肠道菌群的改变可引起各种物质的合成代谢的改变,并引起一系列相关的炎症反应有关,可能涉及到葡萄糖、脂质、胆汁酸的调节和炎症反应等。

曾艺鹏等^[10]采用Illumina Miseq高通量测序平

台对粪便样本中所有细菌的16S rRNA-V3区进行DNA测序,分析肠道菌群物种的丰度和分布,并进行聚类分析,同时采用实时定量聚合酶链反应(PCR)对肠道菌群进行定量分析,结果表明患T2DM的肥胖人群肠道菌群的丰度和多样性下降,定量分析肠道菌群的构成对该人群有特殊意义。

齐翠娟^[11]研究结果表明初发T1DM儿童的肠道菌群丰度较与健康对照儿童降低,肠道菌群结构分布存在差异,*Haemophilus*、*Lachnospira*、*Dialister*和*Acidaminococcus*菌属丰度升高,而*Blautia*菌属丰度明显下降。*Blautia*、*Haemophilus*菌属丰度与T1DM自身抗体个数、IA-2滴度具有相关关系,*Blautia*丰度与血清白细胞介素(IL)-6水平呈正相关,提示肠道菌群结构变化可能通过影响免疫过程的改变参与了T1DM的发生。

马苏娴等^[12]研究结果表明T2DM患者肠道内存在菌群失调,并具有性别差异;柔嫩梭菌属与血糖水平有关,可为T2DM的治疗提供一种新的思路。

目前研究现状表明糖尿病患者中存在菌群失调现象,主要表现在肠道菌群的丰度和多样性改变,进而引起物质代谢紊乱、炎症反应、免疫过程改变等参与糖尿病的发生及发展过程。

2 基于肠道菌群新靶点中药防治糖尿病研究现状

中医认为“气阴亏虚,热毒为患”是2型糖尿病现阶段重要的发病原因,调理“脾胃”、改善肠道菌群,对修复肠道黏膜受损、胰岛素抵抗、慢性炎症等具有积极的临床意义^[5]。目前,中药对肠道菌群的调节作用有越来越多的报道,以肠道菌群为靶点,从中药中寻找治疗糖尿病的活性成分或组方已经成为开发新药的一个新方向。

对基于肠道菌群新靶点的中药单体成分(小檗碱、根皮苷、大黄酸、地黄水苏糖等)、中药单方(肉桂精油、前胡总香豆素、苦瓜冻干超微粉、桃胶多糖等)及中药组方(葛根芩连汤、升降散、补中益气汤、黄连解毒汤、温阳益气活血方等)防治糖尿病研究进展进行综述,为糖尿病防治药物的开发及防治方法与思路提供参考。

2.1 中药单体成分

2.1.1 小檗碱 小檗碱的吸收率和生物利用度很低,用经典药代动力学理论并不足以完全解释其降糖作用,因此许多学者认为小檗碱的降糖作用并不是在吸收之后产生的,而是在肠道发挥作用^[13]。韩雨薇等^[14]通过考察小檗碱(100 mg/kg)配伍水苏糖

(200 mg/kg) 对自发性 T2DM KK-Ay 小鼠糖脂代谢及肠道菌群的影响发现, 与模型组相比, 联合组可显著降低 KK-Ay 小鼠的空腹血糖 (FBG)、血清总胆固醇 (TC) 水平 ($P<0.05$), 改善其口服葡萄糖耐量异常 ($P<0.05$) 及胰岛素抵抗 ($P<0.01$), 还可显著上调小鼠肠道益生菌乳酸杆菌和双歧杆菌丰度 ($P<0.01$), 且其作用明显优于小檗碱组及水苏糖组; 结果表明小檗碱配伍水苏糖能明显改善糖尿病 KK-Ay 小鼠的糖脂代谢紊乱, 且作用效果相比于单一成分更具优越性, 其机制可能与促进肠道益生菌乳酸杆菌及双歧杆菌的增殖有关。贺娅莎等^[15]研究结果同样表明小檗碱 (50 mg/kg) 对 T2DM 小鼠肠道菌群起到一定改善作用。戎鑫仁等^[16]研究表明盐酸小檗碱 (150 mg/kg) 可能通过改善肠道菌群结构, 从而降低高糖高脂膳食联合链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠的血浆内毒素水平, 改善其 IR 程度, 发挥降糖作用。Chen 等^[17]研究表明小檗碱确有调节肠道菌群、保护肠黏膜屏障、抑制葡萄糖吸收、抗炎等作用。因肠黏膜上皮屏障与糖尿病的密切关系, 亦有学者认为小檗碱亦可能通过影响肠上皮紧密连接而发挥降糖作用^[18]。目前大量研究证实小檗碱可显著改善肠上皮紧密连接, 保护肠屏障功能。小檗碱 (140 mg/kg) 在改善小鼠肥胖和 T2DM 等代谢性疾病的过程中取得了很好的疗效, 其治疗效果与增加 *Akkermansia muciniphila* 丰度、改善肝脏脂质代谢具有紧密联系^[19]。在已初步证实肠道菌群是小檗碱发挥某些药理作用的靶点的基础上, 李梦^[20]的研究结果表明小檗碱能被肠道菌群进行生物转化, 并成功分离到能够代谢小檗碱的 2 株细菌, 二者能将小檗碱转化为小檗红碱、药根碱、非洲防己碱、唐松草分定和去亚甲基小檗碱, 其中小檗红碱为其主要代谢产物。

贺娅莎^[21]通过观察 T2DM 大鼠成模过程中血浆内毒素水平与胰岛素抵抗的关系; 并观察盐酸小檗碱干预 T2DM 大鼠的疗效, 及其对宿主肠道菌群结构和血浆内毒素水平的影响, 探讨盐酸小檗碱治疗 T2DM 大鼠的作用机制。结果表明长期高糖高脂饮食引起大鼠体内血脂多糖 (LPS) 水平轻度升高, 诱发体内慢性低度炎症, 并至肥胖、胰岛素抵抗, 注射 STZ 后胰岛素分泌相对不足, T2DM 产生。盐酸小檗碱 (50 mg/kg) 治疗 T2DM 大鼠有效, 其可能的部分作用机制是通过改善肠道菌群结构^[15], 减少血 LPS 水平进入机体, 从而缓解内毒素血症, 进

而达到治疗 T2DM 的目的。

刘砾砾等^[22]研究表明姜黄素 (200 mg/kg) 可改善 LPS 所致糖尿病大鼠的多饮、多食等症状并对糖耐量有明显的改善 ($P<0.05$), LPS 诱导的糖尿病大鼠肠道中提升的 *Melaina bacteria* 量可被姜黄素灌服降低 ($P<0.05$), 揭示姜黄素具有降低 LPS 诱导的糖尿病大鼠血糖的作用, 其机制可能与调节肠道微生态有关。

黄连素 (又名盐酸小檗碱) 提取自天然植物, 安全性高、毒副反应小, 具有显著的降血糖、改善胰岛素抵抗的作用, 对 T2DM 及其并发症有较好疗效^[23]。Zhang 等^[24]研究表明黄连素能改变高脂饮食大鼠肠道菌群结构, 抑制细菌生长, 改善大鼠的肥胖和 IR, 推测黄连素通过改变肠道菌群结构、抑制细菌的生长, 从而发挥治疗肥胖、胰岛素抵抗和 T2DM 的作用。陈玲玲等^[25]研究表明黄连素可以降低 T2DM 患者血清炎症因子 [LPS、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、FBG、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)] 水平, 增加肠道双歧杆菌的数量, 并在一定程度上改善糖脂代谢紊乱。但胡江等^[26-27]研究结果却表明黄连素及其配伍谷维素均对 T2DM 患者肠道菌群无明显影响。

2.1.2 根皮苷 根皮苷是第 1 个被发现的位于小肠黏膜 (SGLT1) 和近端肾小管 (SGLT2) 的钠-葡萄糖协同转运蛋白 (SGLTs) 多酚类竞争性抑制剂, 其通过阻断肾葡萄糖重吸收和肠道葡萄糖吸收改善高血糖。根皮苷在治疗 T2DM 的过程中显示出较好的疗效。最新研究表明, 根皮苷对于 T2DM 的治疗作用与肠内微生物有关。给 T2DM 小鼠 ig 根皮苷后, 与模型组相比, *Akkermansia muciniphila*、普氏菌量显著升高, 接近正常组; 给药后粪便中短链脂肪酸的量与模型组相比显著提高, 血清内毒素水平降低, 糖脂代谢得到显著改善且趋于正常。表明根皮苷对于 T2DM 的治疗作用与增加 *A. muciniphila* 等菌分泌短链脂肪酸、降低血清内毒素水平有关。有证据表明 T2DM 的病因与肠道微生物群密切相关, 根皮苷能促进杯状细胞的生长, 然后产生黏蛋白为 *A. muciniphila* 提供营养, 促进短链脂肪酸分泌, 增加屏障的完整性, 最终增加黏液层厚度, 改善肠道屏障功能^[28]。

2.1.3 大黄酸 大黄酸可以有效降低糖尿病模型小鼠的高血糖, 改善其周围胰岛素抵抗, 并抑制胰岛

细胞自身的氧化应激,起到保护胰岛 β 细胞功能的作用。王瑞凤^[29]系统研究大黄酸(120 mg/kg)改善糖尿病小鼠糖代谢的肠道机制,结果表明大黄酸能够显著降低 db/db 小鼠 FBG,在使用广谱抗生素清除肠道优势菌群后,大黄酸降糖作用消失;大黄酸治疗后 db/db 小鼠和 db/m 小鼠粪便中拟杆菌门(Bacteroidetes)数量增多,厚壁菌门(Firmicutes)数量减少,同时 db/db 小鼠和 db/m 小鼠肠道菌群多样性在大黄酸治疗后都下降;广谱抗生素干预后,db/db 小鼠粪便中变形菌门(Proteobacteria)明显增多,而拟杆菌、厚壁菌相应减少;广谱抗生素+大黄酸合用对肠道菌群的影响与单用广谱抗生素相似。进一步研究表明,大黄酸治疗后可显著增加 db/db 小鼠血浆中活性 GLP-1 的浓度和末端回肠 L 细胞数量,并且与硫酸盐还原菌 *Desulfovibrio* 丰度无相关性。

2.1.4 牛蒡低聚果糖(BFO) 栾畅等^[30]研究表明植物乳杆菌 Sc52 (1.0×10^9 CFU/mL、12 mL/kg) + BFO (500 mg/kg) 组合能够抑制小鼠血清中 TC、TG、LDL-C、内毒素(ET)、TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6)水平的升高,明显提升血清中高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、胰岛素(INS)水平;Sc52+BFO 组合还能提高小鼠肠道中乙酸、丙酸、丁酸量,降低乳酸量;促进小鼠肠道中乳杆菌、双歧杆菌的生长,抑制肠球菌、肠杆菌、产气荚膜梭菌等有害微生物的生长,且 Sc52+BFO 组合治疗糖尿病的效果优于单独使用 BFO 和 Sc52。由此可知,植物乳杆菌 Sc52 和 BFO 联合使用能够调节小鼠肠道菌群平衡、降低血糖血脂量、抑制炎症因子表达,提高 T2DM 小鼠胰岛素水平。

2.1.5 地黄水苏糖 王露^[31]以 STZ 诱发小鼠糖尿病模型,使用地黄水苏糖 ig 治疗,观察其降糖效果,同时利用 16S rDNA 高通量测序技术对模型组、双歧杆菌、二甲双胍、水苏糖灌胃治疗与正常小鼠肠道菌群结构进行了比较研究。结果表明 ig 300 mg/kg 的地黄水苏糖能够显著降低 STZ 所致糖尿病小鼠的血糖($P < 0.05$),并能在一定程度上恢复因患病减少的乳杆菌属和部分正常细菌(如拟杆菌属)的数量,具有调节血糖和肠道菌群的双重作用。

2.2 中药单方

2.2.1 肉桂精油 彭喜春等^[32]采用末端限制性片段多态性技术(TRFLP)分析正常大鼠给予 0.384 3 g/kg 肉桂精油后肠道梭菌属 IV 簇细菌和拟杆菌属

细菌 2 类主要菌群的数量、多样性及其分布,结果表明肉桂精油给药后,肠道梭菌 IV 簇细菌和拟杆菌的数量、多样性及分布均发生显著变化,尤其是肠道梭菌 IV 簇细菌的变化更大;肉桂精油对结肠和直肠中 2 类菌的影响存在差异;由此推断肉桂精油对肠道梭菌 IV 簇和拟杆菌属 2 类主要菌群的影响可能是肉桂对肥胖和糖尿病的作用机制之一。其课题组黄丽珠等^[33]采用相同方法研究了肉桂水提物对该 2 类菌群的影响,研究发现肉桂水提物能降低梭菌属 IV 簇细菌在结肠和直肠中的数量,增加拟杆菌属细菌在结肠和直肠中的数量;该水提物对结肠和直肠的结构均产生影响,但影响并不相同,其中对直肠的影响更大。由此得出肉桂水提物对大鼠肠道菌群的这种影响可能与肉桂治疗肥胖和糖尿病有功效有关。

2.2.2 黄连花萼 王雯玲^[34]选取黄连花萼作为研究对象,结合给药前后肠道微生物结构和类型的改变,探讨肠道菌群在 T2DM 的发病和治疗中发挥的作用,结果表明在体内试验中,各剂量组(以人体推荐剂量的 10、20、40 倍分别作为动物模型给药的低、中和高剂量)给药均会降低血糖值及血清中的 TG、胆固醇(CHO)量,表明黄连花萼提取液对糖尿病有治疗作用;进一步通过变性梯度凝胶电泳(DGGE)分析,给药后造模对照组和造模给药组肠道微生物结构发生了明显变化,乳酸杆菌、鼠李糖乳杆菌等出现了不同程度的下降,因此认为黄连花萼提取液可能通过作用于肠道菌群微生物而发挥其治疗作用。

2.2.3 前胡总香豆素 徐倩^[35]通过观察 2 型糖尿病大鼠与正常大鼠血浆、尿液与粪便代谢物谱的变化及经前胡总香豆素干预后代谢物谱的变化,并结合代谢通路探讨 2 型糖尿病大鼠的发病机制以及前胡总香豆素对 2 型糖尿病大鼠的治疗作用机制。研究结果初步探索了 2 型糖尿病的发病机制与体内氨基酸、脂质代谢有关,并发现高剂量(0.06 g/kg)的前胡总香豆素具有较好地治疗 2 型糖尿病的作用,其疗效与消渴丸相当。其作用机制可能是调节脂代谢、氨基酸的合成与代谢、促进胰岛素的分泌、增强机体对胰岛素的敏感性、调节肠道菌群代谢、减少糖尿病的并发症。

2.2.4 积雪草醇提取物 斯琴^[36]采用自发性 T2DM ZDF 大鼠为动物模型,探讨积雪草醇提取物(0.1 g/kg < 给药量 < 中药生药 15 g/d)对 ZDF 大鼠胰岛

功能的影响,揭示积雪草醇提取物对 ZDF 大鼠肠道菌群、炎症状态及胰岛 β 细胞凋亡的调节作用机制。结果发现积雪草醇提取物能够改善 ZDF 大鼠血糖,升高胰岛素水平,改善炎症状态,提示其具有通过改善炎症状态降低血糖的作用;积雪草醇提取物具有改善胰岛组织炎症状态,抑制细胞凋亡的作用;积雪草醇提取物改善机体炎症状态,抑制胰岛细胞凋亡的机制可能与抑制 ZDF 大鼠肠道普雷沃氏菌、拟杆菌、厚壁菌丰度,抑制胰腺组织 NADPH 氧化酶 Phox p22 亚基、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、Caspase-3 蛋白和基因表达,促进 Bcl-2 蛋白和基因表达等有关。该研究从调节肠道菌群抗炎抑制胰岛细胞凋亡的角度揭示了积雪草醇提取物对糖尿病大鼠的降糖作用的可能机制,为研究中药调节肠道菌群保护胰岛细胞的作用提供新的思路。

2.2.5 两色金鸡菊醋酸乙酯提取物^[37] T2DM 模型小鼠肠道菌群中球形梭菌与多形拟杆菌水平较正常小鼠增高,0.15 g/kg 两色金鸡菊醋酸乙酯提取物可降低糖尿病模型小鼠球形梭菌与多形拟杆菌水平,且二者水平与小鼠的 FBG 呈正相关,由此推断出两色金鸡菊醋酸乙酯提取物可通过调节肠道菌群结构来降低 FBG 水平。

2.2.6 苦瓜冻干超微粉 (MLSP) 药食同源食品苦瓜 *Momordica charantia* Linn. 长期以来被用于减肥降脂和辅助治疗糖尿病,其含有的多种活性成分均有调脂降糖的功效。祝莹^[38]采用饲喂高脂饲料加注射低剂量 STZ 建立 T2DM 大鼠模型,分析 MLSP 对糖脂代谢紊乱的调节作用。结果表明 200、400 mg/kg MLSP 能改善 T2DM 大鼠消瘦、多饮多食的症状,且能显著降低 T2DM 大鼠 FBG、血清胰岛素和 TG 水平,增加血清高密度脂蛋白水平,说明 MLSP 可调节 T2DM 大鼠糖代谢和脂代谢紊乱;MLSP 可恢复 T2DM 大鼠肝脏系数、肾脏系数及胃脏系数,降低血清中的丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、酸性磷酸酶 (ACP) 和尿素氮的量,增强肝脏超氧化物歧化酶 (SOD) 活力,修复受损胰岛组织,增加胰岛 β 细胞数量,说明 MLSP 能缓解糖尿病并发症、保护胰岛组织,其作用机制可能是通过增强机体的抗氧化能力;MLSP 可通过激活 AMPK 的表达、抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) /p38 介导的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路调节 T2DM 大鼠糖脂代谢紊乱;MLSP 和二甲双胍对 T2DM 大鼠糖脂代谢紊乱均有

一定的干预作用,但其作用途径有一定差异;MLSP 可修复 T2DM 大鼠受损胰岛组织、抑制 p38 的表达水平,而二甲双胍对受损胰岛组织和 p38 的表达水平无显著作用。进一步运用 454 焦磷酸测序分析 MLSP 对 T2DM 大鼠肠道菌群的作用,并探讨摄食 MLSP-肠道微生物变化-干预糖脂代谢紊乱之间的联系。结果表明 T2DM 会导致大鼠肠道菌群结构发生改变:与正常组大鼠相比, *Firmicutes/Bacteroidetes* 的比值增加, *Ruminococcaceae* 是优势科, *Bacteroides* 和 *Ruminococcus* 是优势属,说明肠道菌群结构可成为监控 T2DM 进程的指标;MLSP 能显著改善 T2DM 大鼠肠道菌群结构,使得肠道菌群结构与正常大鼠相似,其肠道菌群中 *Firmicutes/Bacteroidetes* 的比值显著降低,对肠道健康有益的 *Lachnospiraceae* 是其优势科, *Bacteroides* 和 *Ruminococcus* 的量显著降低,肠道菌群可成为 MLSP 干预 T2DM 的新靶点;二甲双胍也能改变 T2DM 大鼠肠道菌群结构,但其肠道菌群结构与正常大鼠和 T2DM 模型大鼠均有显著差异: *Firmicutes* 和 *Proteobacteria* 是其优势门, *Helicobacteraceae* 和 *unclassified* 是优势科, *Anaeroplasmata*、*Blautia*、*Helicobacter* 和 TM7 是优势属,说明二甲双胍与 MLSP 对肠道菌群的作用有显著差异。

2.2.7 香蕉粉^[39] 4、6 g/kg 香蕉粉有控制糖尿病大鼠体质量增加和促进排便的作用,明显改善肠道菌群结构,并增加其酵解产物,降低肠道 pH 值,从而发挥其值对机体的健康作用。

2.2.8 花椒麻味物质 游玉明^[40]研究花椒麻味物质对 STZ 诱导的糖尿病大鼠糖脂代谢的影响,表明花椒麻味物质 (3、6、9 mg/kg) 具有较好的改善 STZ 诱导的糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的作用,并发现其可能的机制为通过抑制糖异生作用,减少肝糖的输出,并能修复胰岛功能,促进胰岛素的分泌。同时考察了花椒麻味物质对糖尿病大鼠肠道结构、肠道菌群及其发酵产物的影响,结果表明糖尿病会导致大鼠肠道微生态发生改变,使得肠道菌群紊乱;一定剂量的花椒麻味物质可有效调节糖尿病大鼠肠道微生态的紊乱,但高剂量的花椒麻味物质会导致大鼠肠道组织的损伤。进一步针对糖尿病大鼠肠道微生态的研究^[41]也证实了该结果。

2.2.9 薯蓣粥 辛惠明^[42]探讨了薯蓣粥 (每天早上服用上述薯蓣粥 1 次) 对 2 型糖尿病患者肠道内双歧杆菌 (长双歧杆菌、短双歧杆菌、青春双歧杆菌、

婴儿双歧杆菌、双歧杆菌总菌)以及血糖(FBG、早餐后2 h血糖)的影响,结果表明薯蓣粥具有调整2型糖尿病患者肠道内青春双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、双歧杆菌总菌数量以及降低2型糖尿病患者FBG和早餐后2 h血糖的作用。青春双歧杆菌与FBG、早餐后2 h血糖呈现负相关关系;双歧杆菌总菌与FBG也具有负相关关系。该研究从肠道菌群的角度为糖尿病的防治提供新的干预靶点,同时为薯蓣粥在糖尿病人群的推广提供理论依据。

2.2.10 桃胶多糖^[43] 研究表明桃胶多糖不能被人体上消化道消化吸收,其发挥降低血糖的作用部位在肠道内,而非血液;桃胶多糖可能通过结合葡萄糖吸收的位点,从而延缓葡萄糖的吸收,达到降低餐后血糖的作用;桃胶多糖抑制葡萄糖吸收的效果表现出浓度依赖性,由此可以推断桃胶多糖和葡萄糖之间可能存在竞争性抑制吸收的作用。

2.2.11 壳寡糖^[44] 壳聚糖的降解产物壳寡糖(250、500、1 500 mg/kg)能改善糖尿病大鼠的体质量减轻、多饮、多食等症状,降低2 h血糖和尿糖,改善葡萄糖耐量,调节糖尿病大鼠血脂和提高其机体抗氧化能力,对胰腺、肝脏、肾脏均有保护作用;对肠道微生态均有调节作用;降低骨骼肌和肝组织的糖原输出性的作用可能是其降血糖机制之一。

2.2.12 地黄寡糖组分^[45] 地黄寡糖组分抗糖尿病作用的机制可能主要通过改善受损伤的胰岛 β 细胞功能,增加胰岛素释放,并与其纠正糖尿病状态下的脂代谢异常,改善肠道菌群失调,维持机体内环境稳定、调节机体微生态平衡的作用有关。

2.2.13 其他组分 糖耐量受损(IGT)是一种处于正常葡萄糖稳态和糖尿病之间的异常代谢状态,是糖尿病自然病程中的一个重要阶段。IGT人群是糖尿病的后备大军。故而改善和预防IGT,从而阻止该类人群向糖尿病进一步发展成为当务之急^[46]。上消化道不能消化分解的桃胶多糖、抗性淀粉、低聚果糖均具有降血糖作用,谷豪^[46]研究结果进一步表明这3种物质不仅具有良好的稳定血糖作用,还可促进肠道益生菌的增长,均能改善葡萄糖耐量受损。

黄瓜香提取物^[47]和银杏叶提取物^[48]对糖尿病大鼠脂质代谢的影响,可能均是通过扶植肠道菌群有益菌生长繁殖,对脂质代谢发挥作用,从而达到其调血脂的目的。小麦戊聚糖制剂^[49]能调节T2DM小鼠肠道菌群紊乱,降低血糖水平。甲壳低聚糖^[50-51]可以有效降低STZ致糖尿病模型小鼠的血糖,并改

变小鼠肠道菌群的数量。不同剂量的麦冬多糖(MDG-1)^[52]可以在不同程度上缓解自发性肥胖型T2DM KK-Ay小鼠的糖尿病症状,改善糖耐量,调节肠道菌群平衡。

2.3 中药复方

2.3.1 葛根芩连汤(GQD) 章常华课题组^[53-54]以高脂饲料喂养的KK-Ay糖尿病小鼠为模型,研究了GQD对糖尿病小鼠糖脂代谢作用、血浆中炎症因子影响及其肠道菌群的调节作用,结果生药40、13.3 g/kg GQD可减少小鼠摄食量、可降低KK-Ay小鼠的体质量、FBG、TG、TC,以及降低胰岛素水平和升高高密度脂蛋白水平;降低KK-Ay糖尿病小鼠血浆中LPS、TNF- α 、IL-6的量,GQD高剂量(生药40 g/kg)组DGGE图谱条带数目明显增多,且经克隆、测序和Blast比对分析,约翰逊氏乳杆菌*Lactobacillus johnsonii*为GQD高剂量组特有,说明GQD可明显调节肠道菌群结构;结果表明GQD可改善KK-Ay小鼠糖脂代谢,进而可改善T2DM IR,且其抗T2DM胰岛素抵抗作用可能与其改善LPS、TNF- α 、IL-6等炎症因子,及调节肠道菌群结构相关。

冯新格等^[55]和曾艺鹏等^[56]研究表明GQD联合西药二甲双胍可有效治疗或改善湿热证T2DM,其作用机制可能与调节肠道菌群相关。肠道菌群*Bacteroides*和*Fusobacterium*含量变化可作为GQD治疗T2DM湿热证疗效观察的标志物。

2.3.2 升降散 杜芬芬等^[57]和孙晓泽等^[58]分别通过观察升降散对糖尿病大鼠双歧杆菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、肠链球菌及TNF- α 、IL-6的影响,发现0.753、1.506、3.012 g/kg升降散能通过增加益生菌数量、降低致病菌数量达到调整肠道菌群结构的目的,从而抑制炎症状态,降低血糖;其部分作用机制可能是通过调整肠道菌群、抑制炎症因子而减轻胰岛素抵抗,增加胰岛素利用率实现的。

2.3.3 补中益气汤 潘秋等^[59]以具有补脾益气、祛湿止泻作用的补中益气汤治疗糖尿病性腹泻(内在病因常见肠道菌群失调,外在证候为脾虚湿困),疗效满意,推测其疗效的生物学基础可能为平衡肠道菌群,通过激发机体“自我修复”的内在潜能可能是中医药防治糖尿病性腹泻的途径之一。

2.3.4 黄连解毒汤 王琳琳^[60]在中医药整体观指导下,应用基于核磁共振(NMR)的代谢组学方法从整体上系统研究黄连解毒汤(3.175 g/kg)改善胰

胰岛素抵抗的作用及其代谢调控机制。生化分析和代谢组学研究结果表明黄连解毒汤能够明显改善模型鼠胰岛素抵抗状态。黄连解毒汤能够调控胰岛素抵抗模型鼠血浆、尿液、粪便、胰腺及脂肪组织的代谢紊乱,涉及对糖脂代谢、氨基酸代谢以及肠道菌群代谢过程的调控,揭示了黄连解毒汤改善胰岛素抵抗的代谢调控机制。

2.3.5 温阳益气活血方 李吉武等^[61]通过观察温阳益气活血方加减对肥胖 T2DM 患者肠道菌群变化和脂质代谢的影响,结果表明温阳益气活血方治疗后治疗组中医证候积分、FINS、HOMA-IR、TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇、肠杆菌、肠球菌、酵母菌数量均明显低于对照组,高密度脂蛋白胆固醇、双歧杆菌、拟杆菌、乳杆菌数量均明显高于对照组($P<0.05$),从而得出温阳益气活血方加减能明显改善肥胖 T2DM 患者症状及血脂代谢,调节其肠道菌群失调;还能明显改善糖尿病腹泻的临床症状^[62]。

2.3.6 黄芩-黄连药对 黄芩-黄连配伍出自《伤寒论》,是临床上典型的清热解毒药对之一,也是中医临床上治疗糖尿病的常用药对。徐君^[63]研究结果表明,黄芩-黄连药对的肠道菌群代谢与 T2DM 密切相关。口服是传统的中药给药方式,黄芩-黄连药对成分进入胃肠道后,不可避免地与肠道细菌接触。一方面,肠道菌群产生丰富的酶将药对中的活性成分代谢转化为一系列的代谢产物,成为易吸收入血的成分,这些成分在体内进一步转化为治疗糖尿病的有效物质;或者直接代谢成有效物质吸收入血。另一方面,黄芩-黄连口服给药后,与胃肠道接触,一些活性成分通过促进有益菌群生长,抑制有害菌群生长,调节肠道菌群结构组成,从而减少血液中炎症因子数量,延缓糖尿病并发症的发生。该研究为黄芩-黄连药对成分的体内吸收代谢机制、生物利用度、药效物质基础等相关研究奠定重要基础,有助于 T2DM 的新药研发,并为临床上治疗 T2DM 的合理用药提供重要依据。

2.3.7 其他复方 中药黄芪、葛根、黄芩等经醇提后制成的复方口服液(降糖素)^[64]可能通过调节微生态平衡,改善糖尿病症状,起到治疗糖尿病作用。

3 结语

大量实验研究结果表明中药组方或其有效成分主要通过以下几个方面干预肠道菌群失调来影响糖尿病的发生与发展:(1)直接通过改变体内肠道菌群结构,即菌群的种类和数量来干预糖尿病的发展,

如增加益生菌的数量从而直接降低血糖;(2)通过抑制肠道内致病条件菌的数量或者丰度,降低其产生的 LPS 等内毒素,缓解内毒素血症,达到治疗糖尿病的目的;(3)增加益生菌数量、降低致病菌数量,从而抑制致炎因子的释放,减轻炎症反应,从而减轻胰岛素抵抗;(4)明显改善肠道菌群结构,并改变其代谢产物,进而影响机体的葡萄糖、脂质、胆汁酸等物质的代谢过程,改善高血糖和高血脂的状况。

但是肠道菌群是一个复杂的、动态平衡的微生物群体,其体内的分布和生存状态受多种因素的影响,而中药调节菌群失调防治糖尿病的研究尚不够深入和系统,具体的作用机制和物质基础还不够明确。目前关于肠道菌群与糖尿病之间关系的研究较多,而中药干预的研究更多地局限在药效学指标上,具体是通过何种途径、哪些靶点发挥作用尚不清楚,因此今后应更多地从作用机制方面入手,利用网络药理学及代谢组学等新兴手段从整体方面入手,明确中药干预的具体靶点和通路,进一步从基因及蛋白水平加以验证,更好地发挥中医药整体观的优势。基于现有研究状况,建议从传统具有降糖作用的中药或复方入手,深入系统地开展中药干预后肠道菌群的变化,并深入分析与糖尿病的相关性,这样更容易发现作用确切及机制明确的有效成分或组分群,进而将其开发成新药。

研究证实,基于我国人群的膳食特征,以肠道菌群为靶点的营养干预、药物干预对成人肥胖及代谢失调有显著的改善作用^[65]。中药有一百多种药食同源的品种,肠道微生态的平衡与膳食结构密切相关,从药食同源性中药品种里探寻具有调节肠道菌群的药物也将是开发防治糖尿病药物的一个新契机。

参考文献

- [1] Tai N W, Wong F S, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2015, 16(1): 55-65.
- [2] Zhou J Y, Zhou S W, Zhang K B, et al. Chronic effects of berberine on blood, liver glucolipid metabolism and liver PPARs expression in diabetic hyperlipidemic rats [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(6): 1169-1176.
- [3] El Aidy S, van den Bogert B, Kleerebezem M. The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health [J]. Curr Opin Biotechnol, 2015, 32: 14-20.
- [4] Carding S, Verbeke K, Vipond D T, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease [J]. Micro Ecol Health Dis,

- 2015, doi: 10.3402/mehd.v26.26191.
- [5] 覃俏娜, 陈红霞, 李双蕾. 肠道菌群与 2 型糖尿病的中西医相关性研究 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(5): 59-62.
- [6] Qin J J, Li Y R, Cai Z M, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. Nature, 2012, 490(7418): 55-60.
- [7] Larsen N, Vogensen F K, van den Berg F W J, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults [J]. PloS One, 2010, 5(2): e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085
- [8] 张崇媛, 王文蓉, 何秋敏, 等. 妊娠期糖尿病患者重要肠道菌群的特征分析及其与炎症因子的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(4): 320-324.
- [9] 沈怡琳, 陈爽爽, 韦柳彤, 等. 肠道菌群和糖尿病的关系 [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(3): 357-362.
- [10] 曾艺鹏, 胡燕, 吴平, 等. 患 2 型糖尿病的肥胖人群肠道菌群分析 [J]. 检验医学, 2016, 31(10): 848-853.
- [11] 齐翠娟. 肠道菌群在 1 型糖尿病患者的结构特征及潜在致病机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [12] 马苏娴, 张锐锐, 王苏, 等. 2 型糖尿病患者肠道菌群变化及意义 [J]. 山东医药, 2017, 57(16): 20-23.
- [13] 黄兴, 李艳芬, 寇冠军, 等. 小檗碱抗动脉粥样硬化作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 469-473.
- [14] 韩雨薇, 李彩娜, 环奕, 等. 小檗碱配伍水苏糖对糖尿病小鼠糖脂代谢及肠道菌群的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(12): 1121-1124.
- [15] 贺娅莎, 王彦. 小檗碱对 2 型糖尿病小鼠肠道菌群影响的相关研究 [J]. 糖尿病新世界, 2015, (8): 42-43.
- [16] 戎鑫仁, 贺娅莎, 王彦. 盐酸小檗碱对糖尿病大鼠肠道菌群结构的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(11): 1221-1223.
- [17] Chen C, Yu Z, Li Y, et al. Effects of berberine in the gastrointestinal tract—a review of actions and therapeutic implications [J]. Am J Chin Med, 2014, 42(5): 1053.
- [18] Shan C Y, Yang J H, Kong Y, et al. Alteration of the intestinal barrier and GLP2 secretion in berberine-treated type 2 diabetic rats [J]. J Endocrinol, 2013, 218(3): 255-262.
- [19] He K, Hu Y, Ma H, et al. *Rhizoma Coptidis* alkaloids alleviate hyperlipidemia in B6 mice by modulating gut microbiota and bile acid pathways [J]. Biochim Biophys Acta-Mole Basis Dis, 2016, 1862(9): 1696-1709.
- [20] 李梦. 小檗碱的肠道菌群生物转化研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [21] 贺娅莎. 盐酸小檗碱对 T2DM 大鼠肠道菌群及血内毒素水平的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2015.
- [22] 刘砾砾, 夏宁, 梁瑜祯. 姜黄素通过调节肠道菌群可改善脂多糖诱导糖尿病 [J]. 基因组学与应用生物学, 2014, 33(5): 970-974.
- [23] 李骋, 何金枝, 周学东, 等. 黄连素调控胰岛素抵抗相关 2 型糖尿病的研究进展 [J/OL]. 中国中药杂志, 2017-03-07. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20170307.014.
- [24] Zhang X, Zhao Y F, Zhang M H, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats [J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42529.
- [25] 陈玲玲, 陆文松, 廖水玉, 等. 黄连素对 2 型糖尿病患者血清炎症因子水平及肠道双歧杆菌的影响 [J]. 中医杂志, 2016, 57(23): 2028-2031.
- [26] 胡江, 费建梅, 吴林根. 黄连素对 2 型糖尿病患者肠道菌群影响初探 [J]. 淮海医药, 2013, 31(1): 17-18.
- [27] 胡江, 费建梅, 吴林根. 黄连素伍用谷维素对 II 型糖尿病患者肠道菌群的影响 [J]. 安徽医药, 2013, 17(3): 477-478.
- [28] Mei X, Zhang X, Wang Z, et al. Insulin sensitivity-enhancing activity of phlorizin is associated with lipopolysaccharide decrease and gut microbiota changes in obese and type 2 diabetes (db/db) mice [J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(40): 7502-7511.
- [29] 王瑞凤. 大黄酸改善糖尿病小鼠糖代谢的肠道机制研究 [D]. 南京: 南京大学, 2016.
- [30] 栾畅, 王宏伟, 何忠梅, 等. 植物乳杆菌 Sc52 联合牛蒡低聚果糖对 2 型糖尿病模型小鼠的治疗作用 [J]. 食品科学, 2015, 36(21): 214-220.
- [31] 王露. 地黄水苏糖对糖尿病小鼠肠道菌群的影响 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [32] 彭喜春, 张志超, 黄丽珠, 等. 肉桂精油对大鼠肠道梭菌属 IV 簇菌群和拟杆菌群的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(4): 437-442.
- [33] 黄丽珠, 詹宏林, 王聪, 等. 肉桂水提物对大鼠肠道梭菌属 IV 簇细菌和拟杆菌的影响 [J]. 食品工业科技, 2012, 33(18): 124-127.
- [34] 王雯玲. 黄连花茎对高血糖大鼠肠道菌群作用的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [35] 徐倩. 基于代谢组学研究前胡总香豆素对 II 型糖尿病大鼠的降糖作用 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [36] 斯琴. 积雪草醇提物对 ZDF 大鼠胰岛的保护功能及其机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [37] 龙梅, 张凯楠, 冉新建, 等. 两色金鸡菊乙酸乙酯提取物对 2 型糖尿病小鼠肠道菌群的影响 [J]. 安徽农业大学学报, 2016, 43(2): 300-304.
- [38] 祝莹. 苦瓜冻干超微粉对代谢综合征的干预作用研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2013.
- [39] 白永亮, 彭真福, 陈庆发, 等. 香蕉粉干预对糖尿病大

- 鼠肠道菌群调节作用研究 [J]. 现代食品科技, 2013, 29(9): 2110-2114.
- [40] 游玉明. 花椒麻味物质对大鼠糖脂代谢的影响及其分子机制的研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2016.
- [41] 游玉明, 任 亭, 张世奇, 等. 花椒麻味物质对糖尿病大鼠肠道微生态的影响 [J]. 营养学报, 2017, 39(2): 170-176.
- [42] 辛惠明. 薯蓣粥对 2 型糖尿病患者肠道内双歧杆菌的影响 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [43] 夏毅伟. 桃胶多糖降血糖机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [44] 刘 冰. 壳寡糖及其配合物对糖尿病的作用研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2007.
- [45] 王晓莉. 中药地黄中寡糖的提取分离及灌胃给药对实验性糖尿病大鼠的药理作用 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2003.
- [46] 谷 豪. 桃胶多糖、抗性淀粉、低聚果糖对糖耐量受损大鼠血糖及正常大鼠肠道益生菌的影响比较研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [47] 王海波, 侯 霞, 杨景云, 等. 黄瓜香等山野菜对糖尿病大鼠脂质代谢及肠道正常菌群的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(10): 916-917.
- [48] 张磊艺, 杨景云, 王立波. 银杏叶提取物对糖尿病大鼠脂质代谢及肠道正常菌群的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2004, 16(3): 147-148.
- [49] 沈丽娟, 王 倩, 胡 源. 小麦戊聚糖对 2 型糖尿病小鼠肠道菌群和血糖的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 39(2): 28-30.
- [50] 汪茂荣, 姚 平, 张 波. 甲壳低聚糖对链脲佐菌素致糖尿病小鼠血糖与肠道菌群的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 38(9): 72-74.
- [51] 任 林, 李邦良, 高仕瑛, 等. 甲壳低聚糖对糖尿病小鼠血糖和肠道菌群的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2001, 26(5): 227-229.
- [52] 王令仪, 王 硕, 王 源, 等. 麦冬多糖 MDG-1 对糖尿病小鼠糖耐量及肠道菌群的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(19): 2058-2062.
- [53] 熊淑平, 章常华, 邓永兵, 等. 葛根芩连汤改善 KK-Ay 糖尿病小鼠糖脂代谢作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2090-2092.
- [54] 章常华, 马广强, 邓永兵, 等. 葛根芩连汤对 KK-Ay 糖尿病小鼠血浆中 LPS、TNF- α 、IL-6 及肠道菌群的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1611-1616.
- [55] 冯新格, 严育忠, 曾艺鹏, 等. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病湿热证肠道菌群的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8): 1110-1112.
- [56] 曾艺鹏, 冯新格, 谷成英, 等. 葛根芩连汤治疗对 2 型糖尿病湿热证肠道菌群影响 [J]. 河北医学, 2016, 22(10): 1731-1734.
- [57] 杜芬芬, 孙晓泽, 刘爱华. 升降散对 DM 大鼠双歧杆菌、大肠杆菌及 IL-6 的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(8): 35-38.
- [58] 孙晓泽, 杜芬芬, 刘爱华. 升降散对 DM 大鼠肠道菌群结构变化及炎症因子的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(8): 135-137.
- [59] 潘 秋, 李 硕, 潘满立. 糖尿病性腹泻辨治初探 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2823-2825.
- [60] 王琳琳. 黄连解毒汤改善胰岛素抵抗的代谢组学研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [61] 李吉武, 唐爱华, 赵 伟, 等. 温阳益气活血方对肥胖 2 型糖尿病患者肠道菌群变化及脂质代谢的影响 [J]. 中医杂志, 2015, 56(5): 409-413.
- [62] 李吉武, 唐爱华, 郑超伟, 等. 温阳益气活血方治疗糖尿病腹泻的临床疗效及其对肠道菌群的影响 [J]. 新中医, 2014, 46(11): 97-99.
- [63] 徐 君. 黄芩-黄连药对与肠道菌群的相互作用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [64] 邢德刚, 高艳华, 张桂芳, 等. 从调整肠道菌群研究黄芪复方制剂对糖尿病大鼠的治疗机制 [J]. 中国微生态学杂志, 2000, 12(6): 283.
- [65] Xiao S M, Fei N, Pang X Y, et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome [J]. FEMS Microbiol Ecol, 2014, 87(2): 357-367.