

## • 综 述 •

## 基于肠道菌群的中药改善胰岛素抵抗的作用机制研究进展

王文晓<sup>1</sup>, 乐世俊<sup>1\*</sup>, 刘娟<sup>2</sup>, 冯五文<sup>2</sup>, 陈艳琰<sup>1</sup>, 颜丹<sup>3</sup>, 唐于平<sup>1</sup>

1. 陕西中医药大学 陕西省中医药管理局中药配伍重点研究室, 陕西 西安 712046

2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 610075

3. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 临床合理用药生物特征谱学评价北京市重点实验室, 北京 100038

**摘要:** 中医药的特色与优势促进了其治疗与胰岛素抵抗相关的慢性代谢性疾病如肥胖、糖尿病等的发展, 但其尚不明确的作用机制极大限制了中药现代化、国际化和产业化。随着 2 代/3 代基因测序技术的飞速发展, 肠道菌群已成为中药作用机制研究的热点和新途径。为此, 探讨肠道菌群及其代谢产物与胰岛素抵抗的关系, 从中药复方、药对、单味药和活性成分不同角度系统分析中药通过调控肠道菌群改善胰岛素抵抗的研究进展, 以期阐释中药的作用机制提供研究思路与参考。

**关键词:** 中药; 胰岛素抵抗; 肠道菌群; 代谢产物; 作用机制

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)01-0216-13

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.01.029

## Research progress on insulin resistance-attenuating mechanisms of Chinese materia medica based on gut microbiota

WANG Wen-xiao<sup>1</sup>, YUE Shi-jun<sup>1</sup>, LIU Juan<sup>2</sup>, FENG Wu-wen<sup>2</sup>, CHEN Yan-yan<sup>1</sup>, YAN Dan<sup>3</sup>, TANG Yu-ping<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine for TCM Compatibility, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

2. School of Pharmacy, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

3. Beijing Key Laboratory of Bio-Characteristic Profiling for Evaluation of Rational Drug Use, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

**Abstract:** The characteristics and advantages of traditional Chinese medicine (TCM) have promoted the development of TCM in the treatment of chronic metabolic diseases such as obesity and diabetes related to insulin resistance. However, the ambiguity of their corresponding mechanisms has greatly limited the modernization, internationalization and industrialization of Chinese materia medica (CMM). With the rapid development of second-/three-generation gene sequencing technologies, gut microbiota has become a hotspot and a new approach to study the mechanisms of CMM. Therefore, in this review, we explored the relationship between gut microbiota, metabolites of gut microbiota and insulin resistance, and then analyzed the research progress of CMM in regulating gut microbiota to improve insulin resistance by formulae, herb pair, single herb and active ingredients, so as to provide new thoughts for studying the mechanism of CMM.

**Key words:** Chinese materia medica; insulin resistance; gut microbiota; metabolites; mechanism

慢性代谢性疾病是由多种因素引起的, 包括肥胖和糖尿病, 其危害仅次于心脑血管疾病和癌症, 是人类健康的主要杀手。据统计, 2016 年全球约 19

亿成年人体质量超重, 约占总人口的 39%, 其中 6.5 亿人属于肥胖。尽管肥胖是可以预防的, 但形势十分严峻, 其是糖尿病等慢性代谢性疾病的高发因素<sup>[1]</sup>。

收稿日期: 2019-08-16

**基金项目:** 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2017ZX09301-040); 国家自然科学基金青年基金项目 (81903786); 陕西省自然科学基金项目 (2019JQ-054); 陕西省高校科协青年人才托举计划项目 (20190306); 陕西中医药大学学科创新团队 (2019-YL10)

**作者简介:** 王文晓, 助理实验师, 主要从事中药炮制研究。E-mail: zwangwenxiao@163.com

**\*通信作者** 乐世俊, 讲师, 主要从事中药效应物质及作用机制研究。E-mail: shijun\_yue@163.com

国际糖尿病联盟 (IDF) 2017 年公布的流行病学数据显示, 在 20~79 岁人群中, 全球糖尿病发病率为 8.8%, 而中国已成为世界上拥有糖尿病患者的第一大国<sup>[2]</sup>。胰岛素抵抗作为肥胖和糖尿病等慢性代谢性疾病共同且重要的病理生理机制, 主要表现为胰岛素的靶器官 (脂肪、肝脏、肌肉、大脑、肠道等) 对胰岛素的敏感性及其反应性降低<sup>[3-6]</sup>。随着现代分子机制研究的不断深入, 胰岛素抵抗被认为是机体胰岛素信号传导、糖脂代谢和蛋白质代谢调控复杂网络紊乱的结果, 对其治疗逐渐成为防治肥胖和糖尿病的关键<sup>[7]</sup>。作为近年来最热门的生命科学研究领域之一, 肠道菌群参与体内维生素、蛋白质、脂肪等的合成与代谢, 分解营养物质, 为宿主提供能量, 维护肠道生态平衡, 促进机体免疫。同时, 肠道菌群广泛参与宿主胰岛素信号传导、糖脂代谢和蛋白质代谢等, 在胰岛素抵抗发生、发展过程中

发挥至关重要的作用<sup>[8]</sup>。因此, 通过调控肠道菌群 (结构、组成、功能) 及其代谢产物可能为肥胖和糖尿病的治疗提供新策略<sup>[9]</sup>。

传统中医药是中国为世界留下的文化遗产, 在我国预防和治疗疾病已经有数千年历史, 其独特的医学理论、诊疗方法和用药体系, 越来越被国际医学界所重视, 在发病机制复杂的胰岛素抵抗、肥胖、糖尿病等治疗方面呈现出明显的特色与优势。绝大多数中药给药途径以汤剂、丸剂、散剂等口服为主, 肠道菌群参与了很多中药有效成分的吸收、代谢和转化<sup>[10]</sup>。现代研究发现中药的药效发挥与肠道菌群关系密切, 肠道菌群很可能是其重要的“靶点”。综合近年来的研究, 本文从肠道菌群与胰岛素抵抗的联系和中药通过调控肠道菌群改善胰岛素抵抗的发生发展 (图 1) 进行综述, 以期对中药改善胰岛素抵抗作用机制研究提供参考。

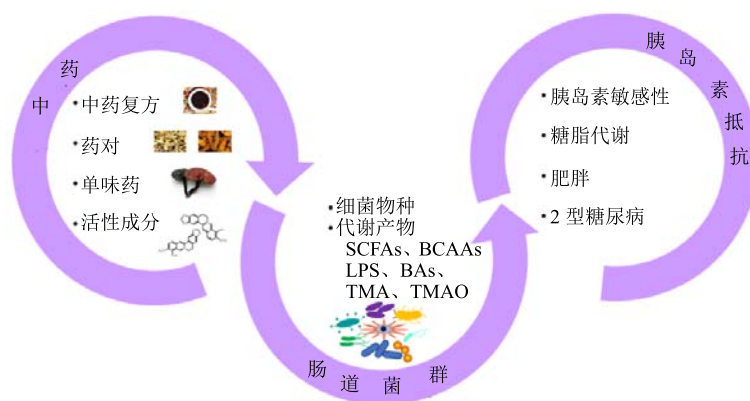


图 1 肠道菌群介导中药改善胰岛素抵抗的作用机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of gut microbiota-mediated insulin resistance-attenuating mechanisms of Chinese materia medica

## 1 肠道菌群与胰岛素抵抗

肠道中栖息着数量庞大 (约 100 万亿)、种类繁多 (至少 1 000 种) 的微生物, 包括细菌、真菌、病毒、衣原体等, 这些微生物约占人体微生物的 80%, 与寄生的肠道环境共同组成了肠道微生态系统, 而维持该系统的稳态对宿主的营养消化吸收、免疫应答、生物拮抗等生命活动显得十分重要<sup>[11]</sup>。越来越多的证据表明, 肠道菌群的改变可影响宿主的胰岛素敏感性<sup>[12-13]</sup>和胰岛素分泌<sup>[14-15]</sup>。例如, 无菌的和抗生素处理的小鼠与常规饲养的或未经抗生素处理的小鼠相比, 其胰岛素敏感性更强<sup>[16-17]</sup>。Vijay-Kumar 等<sup>[18]</sup>对 Toll 样受体 5 缺损 (T5KO) 的小鼠研究发现, 其肠道菌群组成发生改变, 伴随糖耐量异常和胰岛素抵抗, 再将 T5KO 小鼠的肠道菌

群移植到野生型小鼠肠道内, 重现胰岛素抵抗现象。另外, 长时间的高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 喂养可引起小鼠肠道菌群变化, 伴随着阿克曼氏菌 *Akkermansia* 减少, 且无菌小鼠在移植来源于长期 HFD 喂养小鼠的肠道菌群后出现了糖代谢紊乱和明显的胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。Ramos-Romero 等<sup>[20]</sup>研究发现 HFD 和高果糖饮食可引起大鼠胰岛素抵抗, 其发生发展与肠道中大肠杆菌 *Escherichia coli* 的增加一致。Qin 等<sup>[21]</sup>通过宏基因组关联分析 (metagenome-wide association study, MWAS) 发现, 2 型糖尿病 (T2DM) 患者普遍存在肠道菌群失调, 同时引发肠壁通透性增加从而使得大量肠道细菌移位并分布在血液和组织中, 造成胰岛素抵抗<sup>[22-23]</sup>。

随着基因组学技术的快速发展, 对肠道菌群的

物种生物学功能的研究和认识逐渐加深。有研究表明阿克曼氏菌的缺失会损害肠道屏障完整性,增加肠道通透性,使其他有益共生菌减少,如普拉梭菌 *Faecalibacterium prausnitzii*、粪便罗斯拜瑞氏菌 *Roseburia faecis* 和 *Anaerostipes butyraticus*, 最终导致胰岛素抵抗,而补充阿克曼氏菌可修复损害的肠道屏障,减少肠道炎症,使胰岛素反应恢复正常<sup>[24]</sup>。霍氏真杆菌 *Eubacterium hallii* 的活菌可以改善 db/db 小鼠(2 型糖尿病小鼠)胰岛素抵抗,增加粪便中丁酸含量并调节胆汁酸(bile acids, BAs)代谢<sup>[25]</sup>。其他一些益生菌如嗜酸乳杆菌 *Lactobacillus acidophilus*、两歧双歧杆菌 *Bifidobacterium bifidum*、植物乳杆菌 *Lactobacillus plantarum* MTCC5690、发酵乳杆菌 *Lactobacillus fermentum* MTCC5689 和鼠李糖乳杆菌 *Lactobacillus rhamnosus* 可以改善 HFD 诱导肥胖小鼠的肠道菌群紊乱,降低肠道通透性,抑制肠道内脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)移位,并减轻系统性低度炎症<sup>[26-27]</sup>。此外,条件致病菌如大肠杆菌 *Escherichia coli* W3110 可诱导血糖和胰岛素耐受异常并促进巨噬细胞分化为促炎表型(M1 极化)<sup>[28]</sup>;金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 感染造成小鼠葡萄糖耐受性受损,可能的机制是其 LtaS 胞外结构(eLtaS)能结合胰岛素,诱导胰岛素抵抗<sup>[29]</sup>。

肠道菌群还可以通过自身的代谢产物发挥其生物学功能。例如,肠道菌群的代谢产物包括但不限于短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、LPS、BAs、支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAAs)、三甲胺(trimethylamine, TMA)和氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)等的水平变化对胰岛素抵抗的发生发展十分重要。

### 1.1 SCFAs

肠道细菌能够将食物中由宿主自身不能分解的碳水化合物转化为代谢终产物——SCFAs,主要包括乙酸、丙酸、丁酸,3 者比例大致为 3:1:1,占总量的 95%。除了为宿主提供能量及共生细菌生长和繁殖所需的营养物质外,SCFAs 可提供肠道内的酸性环境进而抑制有害菌的生长,维持水电解质平衡,促进黏膜炎症的修复。SCFAs 还可以通过激活肠道糖质新生在维持机体血糖稳态及能量代谢平衡方面发挥至关重要的作用<sup>[30]</sup>。乙酸主要为肠上皮组织的能源物质,丙酸主要参与肝脏的糖脂代谢,而丁酸主要为结肠细胞提供能量<sup>[31]</sup>。产丁酸菌主要存

在于盲肠和结肠部位,广泛分布于 10 个门,属分类水平以梭菌属 *Clostridium*、真杆菌属 *Eubacterium* 和梭杆菌属 *Fusobacterium* 为主,直肠真杆菌 *E. rectale*、黏液真杆菌 *E. limosum*、丁酸梭菌 *C. butyricum*、酪丁酸梭菌 *C. tyrobutyricum*、丙酮丁醇梭菌 *C. acetobutylicum*、巴斯德梭菌 *C. pasteurianum*、拜氏梭菌 *C. beijerinckii* 等都是产丁酸的代表菌株<sup>[32]</sup>。属于厚壁菌门(Firmicutes)的瘤胃菌科(Ruminococcaceae)细菌是乙酸盐的重要来源<sup>[33]</sup>。这些产 SCFAs 的细菌在 T2DM 患者体内发生显著变化,其中产丁酸盐细菌如人罗斯拜瑞氏菌 *Roseburia hominis*、普氏粪杆菌 *Faecalibacterium prausnitzii* 等较健康人群显著减少<sup>[21-22]</sup>。将正常人的肠道菌群移植到 T2DM 患者肠道内,可恢复其 SCFAs 水平,并且对胰岛素抵抗有治疗作用<sup>[34]</sup>。SCFAs 中的丁酸盐可促进环磷酸腺苷(AMP)依赖的蛋白激酶的磷酸化,增加胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)分泌,促进结肠黏液素分泌,增强肠壁完整性,减少炎症,从而改善大鼠胰岛素抵抗<sup>[35]</sup>。Li 等<sup>[36]</sup>发现丁酸盐还可减少食物摄入,抑制下丘脑中表达神经肽 Y 的促生成神经元的活性,并且降低脑中孤束核和背侧迷走神经复合体内的神经元活动而预防饮食诱导的肥胖和高胰岛素血症。丙酸盐被发现可以促进人体肠道激素酪肽及 GLP-1 分泌,抑制食欲,提高胰岛素敏感性<sup>[37]</sup>。综上所述,与 SCFAs 功能相关的肠道细菌在改善胰岛素抵抗、预防和治疗肥胖和糖尿病方面发挥积极作用。

### 1.2 LPS

LPS 是由革兰阴性细菌死亡溶解后从细胞壁中分解释放出来的一种脂质和多糖的复合物,又称内毒素。肠道菌群紊乱会破坏肠黏膜屏障,增加其通透性,促进肠道内的 LPS 更多进入血液循环系统,引发肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-8 等炎症因子释放,进而产生全身非特异性炎症反应,最终导致胰岛素抵抗、肥胖以及糖尿病的发生<sup>[38]</sup>,其中,革兰阴性细菌,如脱硫弧菌属 *Desulfovibrio* 和肠杆菌科(Enterobacteriaceae)可产生 LPS,并进一步通过刺激 Toll 样受体 4 导致炎症<sup>[39-40]</sup>。LPS 引起的低度慢性炎症可通过多种途径导致胰岛  $\beta$  细胞结构受损与功能障碍,促进  $\beta$  细胞凋亡,引起胰岛素分泌不足;还能够引起内皮细胞结构和功能的异常,导致胰岛

素在肝脏、脂肪、肌肉等组织细胞中出现转运障碍，引起胰岛素抵抗<sup>[41]</sup>。这些研究结果表明 LPS 调节的胰岛素分泌途径在胰岛素抵抗发生发展中具有重要作用。

### 1.3 BAs

BAs 是以食物中的胆固醇为原料在肝脏合成产生的具有类固醇结构的有机酸，不仅参与脂肪和脂溶性维生素的吸收、转运和分配，而且可作为一种信号分子在调节体内能量代谢平衡、抑制肠道细菌过度增殖中具有重要的生理功能<sup>[42]</sup>。研究发现肠道菌群通过胆盐水解酶 (bile salt hydrolase, BSH) 和胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶 (cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, CYP7A1) 参与体内 BAs 的代谢转化及肠肝循环并介导胆盐修饰影响宿主代谢及微生态平衡，BAs 本身亦可维持肠道的屏障功能，防止肠道内细菌的过度生长和移位。Brufau 等<sup>[43]</sup>研究发现，T2DM 患者的总胆汁酸库与健康人群比较没有显著差异，但脱氧胆酸含量增加、鹅脱氧胆酸含量减少。另一项研究发现，肥胖患者体内 BAs 水平较健康人群升高，脱氧胆酸和胆酸与胰岛素敏感性呈负相关，其机制可能为法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 及 G 蛋白偶联胆汁酸受体 (G-protein coupled bile acid receptor 5, TGR5) 在胰岛素抵抗时被抑制，胆酸和脱氧胆酸配体代偿性升高<sup>[44]</sup>。胰腺  $\beta$  细胞中存在 FXR 受体，BAs 与 FXR 受体的结合可刺激胰岛素的释放；其次小肠某些细胞中也存在 FXR 受体，与 BAs 结合后可激活类胰岛素样作用的成纤维细胞生长因子 19 分泌进入血液。BAs 亦可与 TGR5 受体结合促进 GLP-1 分泌，增加胰岛素敏感性，从而防止肥胖和 T2DM 等疾病的发生发展<sup>[45]</sup>。Vrieze 等<sup>[46]</sup>研究发现代谢症患者口服万古霉素会导致肠道菌群发生巨大变化，伴随着次级 BAs 显著下降以及胰岛素敏感性降低。Kobayashi 等<sup>[47]</sup>发现患有高脂血症的 T2DM 患者服用 BAs 螯合剂后，其血糖耐受性和胰岛素抵抗显著改善。因此，BAs 在机体胰岛素抵抗和糖稳态中发挥着至关重要的作用，而靶向 BAs 代谢通路、关注具有特定 BAs 代谢功能的肠道细菌及其 BSH 酶也是防治胰岛素抵抗的研究策略。

### 1.4 BCAAs

BCAAs 是人体必需氨基酸，包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸。在 HFD 或营养过剩的情况下，BCAAs 在全身各组织尤其是脂肪、肝脏和肌肉等组

织中的分解代谢受到抑制，导致其血液中的浓度升高，而外周血中更多的 BCAAs 与胰岛素抵抗密切相关<sup>[48]</sup>。Tillin 等<sup>[49]</sup>通过大样本的队列研究发现，T2DM 患者的血浆中 BCAAs 的水平明显高于非 T2DM 人群。Lotta 等<sup>[50]</sup>对上万名参与者的超过 1 000 万个遗传变异进行孟德尔随机化分析研究，发现 PPM1K 基因与 BCAAs 水平和更高的患 T2DM 风险有很强的关联性，这表明 BCAAs 代谢受损可能使机体患 T2DM 的风险增加。其中 BCAAs 相关变异体 rs1440581 与中国人患 T2DM 的风险增加有关，并且该变体可能会使体质量增加和促进胰岛素抵抗的发展<sup>[51]</sup>。在伴有胰岛素抵抗的肥胖动物中也经常观察到 BCAAs 水平升高<sup>[52-54]</sup>。Pedersen 等<sup>[55]</sup>研究发现肠道菌群中人体普氏菌 *Prevotella copri* 和普通拟杆菌 *Bacteroides vulgatus* 参与 BCAAs 的合成与降解，而胰岛素抵抗患者血清 BCAAs 水平的大幅升高可能与肠道菌群的变化存在密切的关系。与对照组相比，喂 3 周人体普氏菌的小鼠血液中 BCAAs 水平增高，出现了胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良的症状。因此，靶向组织的 BCAAs 代谢酶和具有特定 BCAAs 合成和代谢功能的肠道菌群是改善胰岛素抵抗的潜在策略。

### 1.5 TMA 和 TMAO

来源于食物中的胆碱、卵磷脂和肉碱在肠道菌群作用下生成 TMA，随后在肝脏被含黄素单氧化酶 (FMO) 尤其是含黄素单氧化酶 3 (FMO3) 氧化生成 TMAO<sup>[56]</sup>。大量研究表明，过量 TMAO 进入血液，会造成胰岛素抵抗、肥胖和糖尿病，并且 TMAO 被视为与胰岛素抵抗相关代谢性疾病的标志物<sup>[57-61]</sup>。由于 FMO3 具有激活 TMAO 的转化通路的作用，Schugar 等<sup>[62]</sup>采用反义寡核苷酸介导的 FMO3 基因敲除或 FMO3 基因缺失的小鼠发现，即使喂食 HFD，这些小鼠也不会发生肥胖，而且脂肪组织中与米色或棕色脂肪细胞相关的基因的表达更高，比白色脂肪细胞更具代谢活性。Gao 等<sup>[63]</sup>对 HFD 诱导肥胖小鼠的研究表明，饮食来源的 TMAO 会加剧葡萄糖耐量受损，阻碍肝脏胰岛素信号通路，促进脂肪组织炎症。鉴于肠道菌群驱动的 TMAO 代谢途径与胰岛素的强烈联系，靶向 FMO3 和相关的肠道菌同样是防治胰岛素抵抗、肥胖和糖尿病的重要研究策略之一。

## 2 中药改善胰岛素抵抗的研究

胰岛素抵抗的中医病理实质在于脾精亏损、痰



浊、瘀血、痰瘀毒交结以及气阴两虚等方面。因此, 调理“脾胃”、改善肠道菌群, 对胰岛素抵抗、肥胖和糖尿病等的治疗具有积极的临床意义<sup>[64]</sup>。全小林教授认为糖尿病起源于“肠道内热”, 并长期把以黄连为代表的“苦寒”类中药大剂量用于糖尿病的治疗, 取得显著临床疗效<sup>[65]</sup>。随着肠道菌群研究的不断深入, 越来越多的研究表明中药(复方、药对、单味药和活性成分)通过直接或间接的方式调节肠道菌群, 扶正祛邪, 发挥改善胰岛素抵抗的疗效。可能的作用涉及 2 个方面: 一方面, 中药可直接影响肠道菌群的结构、组成、功能以及代谢产物进而发挥疗效; 另一方面, 肠道菌群反过来影响中药在体内的转化和吸收等<sup>[66-67]</sup>。

## 2.1 中药复方

葛根芩连汤出自医圣张仲景的《伤寒论》, 由葛根、黄芩、黄连和甘草 4 味药组成, 具有解表清里的功效。章常华等<sup>[68]</sup>研究发现, 葛根芩连汤剂量依耐性地降低 KKAY 糖尿病模型小鼠血浆中 LPS、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等的含量, 减轻炎症, 并增加肠道约氏乳杆菌 *Lactobacillus johnsonii* 水平。出自《伤寒论》的表里双解剂大柴胡汤由柴胡、黄芩、大黄、枳实、半夏、白芍、大枣和生姜组成, 具有和解少阳、内泻热结之功效, 已在临床用于治疗肥胖和 T2DM<sup>[69]</sup>。Kim 研究团队发现大柴胡汤可减缓 HFD 诱导的小鼠肥胖, 并降低小鼠总体脂, 升高脂肪组织中瘦素及脂联素基因的表达水平, 显著降低血清中总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)水平, 而增加高密度脂蛋白胆固醇、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)的水平; 肠道菌群测序结果表明, 与模型组相比, 给药组的拟杆菌门、嗜黏蛋白阿克曼氏菌 *Akkermansia muciniphila*、双歧杆菌和乳酸杆菌丰度显著增加和拟杆菌门/厚壁菌门(B/F)的值降低<sup>[70]</sup>。泻心汤出自《金匱要略》, 由大黄、黄连和黄芩 3 味药组成, 具有泻火燥湿之功效, 发挥良好的降糖和改善并发症的临床效果<sup>[71]</sup>。段金廛团队研究发现, 泻心汤能缓解链脲佐菌素(STZ)诱导的 T2DM 大鼠的炎症反应, 改善脂代谢紊乱, 提高胰岛素敏感性。同时, 泻心汤能增加肠道菌群多样性, 显著提高变形菌门(Proteobacteria)和放线菌门(Actinobacteria)的丰度、降低厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)的值; 泻心汤能使脂代谢异常标志菌 *Adlercreutzia* 和布劳特氏菌属 *Blautia* 丰度显著降低, 增加拟普雷沃氏菌属 *Alloprevotella* 和巴恩斯氏

菌 *Barnesiella* 等抗炎性和产 SCFAs 的细菌丰度<sup>[72]</sup>。源于《千金方》消渴汤的金芪降糖片治疗 T2DM 临床疗效确切<sup>[73]</sup>, 近期研究表明金芪降糖片可改善 T2DM 小鼠胰岛素抵抗, 增加肠道屏障功能, 减轻宿主炎症反应, 调节肠道菌群, 促进 SCFAs 的产生<sup>[74]</sup>。

中药通常被认为是化学药治疗的补充形式。近年来, 基于循证医学的中医临床治疗促进了对中医药的理解和应用<sup>[75]</sup>。全小林教授领衔的科研团队率先开展了一系列基于肠道菌群的中医药治疗糖尿病的随机对照临床试验。其中, 葛根芩连汤治疗 T2DM 的随机、双盲、安慰剂对照的临床研究结果表明, 其可以调节肠道菌群结构, 特别是增加有益菌如普氏粪杆菌的相对丰度, 且干预后的菌群变化与血糖代谢(空腹血糖、糖化血红蛋白和餐后 2 h 血糖)改善显著相关, 揭示肠道菌群对葛根芩连汤降糖功效的发挥起到重要作用<sup>[76]</sup>。最近, 他们开展了一项新的多中心、随机对照临床试验, 用于评估和比较肠道菌群在中药配方(AMC)和二甲双胍治疗伴有高血脂的 T2DM 患者中的作用<sup>[77]</sup>。AMC 由全小林教授专门设计, 由 8 种草药组成, 即知母、中华鳖、苦瓜、芦荟、丹参、五味子、干姜和红曲米。临床研究结果表明, AMC 显著改善了患者糖脂代谢功能障碍并调节肠道菌群, 布劳特氏菌属和粪杆菌属 *Faecalibacterium* 与 AMC 和二甲双胍的糖脂稳态改善有关。重要的是, 与二甲双胍相比, AMC 对肠道菌群影响更大且在减轻胰岛素抵抗方面发挥更好的功效。

## 2.2 药对

药对是中医临床遣药组方常用的配伍形式, 是被证明行之有效、有一定理论依据和一定组合规则的 2 味相对固定药物的配对<sup>[78]</sup>。Zhong 等<sup>[79]</sup>证明牡丹皮和赤芍可通过减少 *Mucispirillum* 菌水平, 并增加厌氧棍状菌属 *Anaerotruncus* 和黄杆菌属 *Flavonifractor* 菌水平调节 HFD 诱导的小鼠肠道菌群紊乱。重要的是, 牡丹皮和赤芍合用将 HFD 破坏的肠道菌群结构逆转为正常小鼠的菌群结构, 并且还降低了胆固醇调节元件结合蛋白活性以及血清 BCAAs 水平。此外, 黄芩-黄连药对是许多用于治疗糖尿病的中药复方中众所周知的药对之一, 其抗糖尿病、抗炎以及改善胰岛素抵抗的作用与肠道菌群密切相关。一方面, 肠道菌群将该药对中的活性成分代谢成易吸收入血成分, 或者直接代谢成有效物质吸收入血; 另一方面, 该药对通过调节肠道菌

群结构,促进有益菌生长,抑制有害菌生长,从而减轻炎症,延缓糖尿病并发症的发生<sup>[80]</sup>。近期研究表明,黄芩-黄连药对对糖尿病胰岛素抵抗模型的改善作用归因于其对肠道菌群调节以及炎症的改善作用。其中,肠乳杆菌 *Lactobacillus intestinalis* 在高剂量的黄芩-黄连药对组中富集,伴随着血中 LPS 的减少<sup>[81]</sup>。

### 2.3 单味药

Chang 等<sup>[82]</sup>研究发现,灵芝水提物不仅可以降低由 HFD 诱导的肥胖小鼠肠道菌群中厚壁菌门/拟杆菌门 (F/B) 值升高以及产 LPS 的细菌丰度增加,而且能保持肠道屏障的完整性,提高胰岛素敏感性;同时,将灵芝水提物处理过的小鼠粪便移植给肥胖的小鼠,表现出类似的糖脂代谢改善效应;进一步从灵芝水提物中分离得到高相对分子质量 ( $>3 \times 10^5$ ) 多糖,动物实验证明其与灵芝水提物具有相似的减肥和调节肠道菌群的作用。Guo 等<sup>[83]</sup>发现灵芝 95%乙醇提取物也能改善 HFD 诱导肥胖大鼠的脂质代谢紊乱,其作用部分通过调节特定肠道细菌,如另枝菌属 *Alistipes*、*Deftuviitalea*、消化球菌科 (Peptococcaceae) 和拟普雷沃氏菌属,增加盲肠内容物中 SCFAs (特别是丙酸和丁酸) 含量。近期, Wu 等<sup>[84]</sup>研究发现冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. 的高相对分子质量多糖 (H1) 能显著降低 HFD 诱导肥胖小鼠的体质量和代谢紊乱,这与脂肪组织中产热蛋白标志物的表达增加,肠道完整性和胰岛素敏感性增强有关。同时, H1 显著增加益生菌古氏副拟杆菌 *Parabacteroides goldsteinii* 水平,重要的是,古氏副拟杆菌的活菌口服能治疗 HFD 诱导的肥胖小鼠,其可增加脂肪组织产热,增强肠道完整性并降低炎症和胰岛素抵抗水平。Okazaki 等<sup>[85]</sup>证明百合可增加 HFD 诱导的肥胖大鼠结肠中免疫球蛋白 A、黏蛋白以及盲肠中双歧杆菌、乳酸杆菌和 SCFAs 含量等,同时增加粪便中 B/F 的值。斯琴<sup>[86]</sup>发现积雪草醇提物能够改善糖尿病 ZDF 大鼠的空腹血糖,升高胰岛素水平,减轻胰岛组织的炎症状态,抑制胰岛细胞凋亡的作用,还可抑制 ZDF 大鼠肠道中普雷沃氏菌、拟杆菌门、厚壁菌门的相对丰度。张兴德团队证实黄连能改善 T2DM 大鼠的糖耐量异常和胰岛素抵抗,重塑肠道菌群,尤其增加变形菌门、梭杆菌门 (*Fusobacteria*) 和疣微菌门 (*Verrucomicrobia*) 的相对丰度<sup>[87]</sup>。

中药非药用部分通常会被当作废弃物,而它们

可以变成可利用的“宝”。段金廛团队研究发现丹参的地上部分 (DJ) 与其根茎中的化学成分十分相似,富含具有抗糖尿病作用的酚酸类成分。DJ 醇提取物可逆转 STZ 诱导的 T2DM 小鼠的肠血管活性肽水平下降和晚期糖基化终产物水平上升;通过上调回肠和结肠的紧密连接蛋白 (ZO-1、闭合蛋白和供紧密连接蛋白-5) 表达,加强肠道屏障功能;调节紊乱的肠道菌群,升高 B/F 值,并增加脱铁杆菌门 (*Deferribacteres*)、人结肠厌氧棍状菌 *Anaerotruncus colihominis*、*Mucispirillum schaedleri* 和丁酸弧菌 *Butyricimonas virosa* 的相对丰度,降低豪氏变形杆菌 *Proteus hauseri* 和温哈门螺杆菌 *Helicobacter winthamensis* 的相对丰度<sup>[88]</sup>。因此,基于“循环利用,变废为宝”的中药资源研发思路,更多中药非药用部位将具有开发为治疗胰岛素抵抗相关等慢性代谢性疾病的潜质。

Kim 研究团队开展了一系列随机双盲安慰剂对照临床试验,证实麻黄可以降低朝鲜肥胖妇女的体质量、BMI 和体脂百分比,同时对肠道菌群具有调节作用,而关联分析表明,阿克曼氏菌和颤杆菌属 *Oscillibacter* 丰度与体质量和 BMI 呈显著负相关,进一步粪菌移植到 HFD 诱导的肥胖大鼠重现其减肥效应;同样,五味子可以降低肥胖妇女的腹围、体脂、空腹血糖以及 TG、AST 和 ALT 水平,关联分析表明,拟杆菌门和拟杆菌属菌丰度与体脂、AST 和 ALT 呈显著负相关,而瘤胃球菌属 *Ruminococci* 与高密度脂蛋白胆固醇和空腹血糖呈负相关;此外,地黄可降低朝鲜肥胖妇女的腰围,增加肠道中放线菌门和双歧杆菌属的相对丰度,减少厚壁菌门和布劳特氏菌属的相对丰度<sup>[89-92]</sup>。临床研究表明单味药减肥疗效确切,与其对肠道菌群的调节密切相关,进一步说明以肠道菌群作为媒介探索中药治疗与胰岛素相关的疾病具有重要参考价值。

### 2.4 活性成分

小檗碱 (berberine, BBR) 是“消渴圣药”黄连的主要有效成分,也称黄连素,是一种治疗细菌性腹泻的非处方药,近期研究发现其可改变 HFD 诱导的肥胖大鼠胰岛素抵抗和肠道菌群结构,增加 SCFAs 产生菌的数量和肠道内 SCFAs 的浓度,从而保护肠屏障功能,减少 LPS 入血,进而发挥其胰岛素抵抗和抗肥胖的作用<sup>[93]</sup>。本课题组研究发现 BBR 可增加 HFD 诱导肥胖小鼠的胰岛素敏感性,其过程伴随着肠道菌群结构、组成及其功能的改变,尤

其是合成 BCAAs 的菌显著减少, 包括梭菌目 (Clostridiales)、链球菌科 (Streptococcaceae)、普雷沃氏菌科 (Prevotellaceae)、链球菌属 *Streptococcus*、普雷沃氏菌属 *Prevotella*<sup>[94-95]</sup>。肠道菌群功能分析显示 BBR 给药组小鼠肠道菌群中 BCAAs 生物合成相关的基因显著减少, 而 BCAAs 降解和转运相关的基因显著增加。同时, BBR 降低肥胖小鼠血清中 BCAAs 水平, 并逆转肥胖小鼠肝脏和脂肪组织中受损的 BCAAs 分解代谢能力<sup>[96]</sup>。除 BBR 之外, 黄连总生物碱、黄连碱和巴马汀均可减少 HFD 和高胆固醇喂养的小鼠体重增加, 并且降低血清中 TC、TG、低密度脂蛋白-胆固醇、总胆汁酸和 LPS 的水平, 增加粪便中粪产碱菌 *Alcaligenes faecalis*、嗜黏蛋白阿克曼氏菌、*Sporobacter termitidis* 的相对丰度, 而抑制大肠杆菌、*Desulfovibrio* C21-C20 和迪氏副拟杆菌的丰度<sup>[97]</sup>。

来自于虎杖的白藜芦醇可使肥胖小鼠的肠道菌群组成及功能发生改变, 毛螺菌科 (Lachnospiraceae)、苏黎士杆菌科 (Turicibacteraceae)、*Moryella* 属和阿克曼氏菌等丰度降低, 而拟杆菌门和副杆状菌属 *Parabacteroides* 等丰度增加; 摄入白藜芦醇的小鼠作为供体, 其粪便移植给肥胖小鼠后, 后者的葡萄糖稳态得到改善<sup>[98]</sup>。近期, Wang 等<sup>[99]</sup>研究发现, 白藜芦醇处理的小鼠肠道中拟杆菌属、Lachnospiraceae\_NK4A136\_group、布劳特氏菌属、*Lachnoclostridium* 属、副杆状菌属和 *Ruminiclostridium* 9 含量显著增加, 进一步将白藜芦醇的微生物群移植到 HFD 喂养的小鼠可抑制其体重增加并增加胰岛素敏感性。另外, 白藜芦醇与槲皮素合用可抑制 HFD 诱导肥胖小鼠的体重增加、减少能量摄入和降低内脏脂肪组织质量, 并降低血脂、血清炎症性标志物 (IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1), 逆转血清脂联素、胰岛素和瘦素等水平, 同时相比于 HFD 组, 两者合用显著降低毛螺菌科等与肥胖相关的菌科的丰度, 增加阿克曼氏菌等与缓解肥胖相关的肠道细菌科/属的丰度<sup>[100]</sup>。

羟基红花黄色素 A (hydroxysafflor yellow A, HSYA) 是活血化瘀中药红花的一种活性醌式查耳酮类化合物。本课题组研究发现 HSYA 能显著改善 HFD 诱导的肥胖和胰岛素抵抗, 并且 GC-MS 靶向检测结果显示, HSYA 增加盲肠内容物中的 SCFAs 含量。重要的是, 粪便样品中 16 S rRNA 扩增子测序结果表明 HSYA 改善 HFD 诱导的肠道菌群失调,

尤其是 HSYA 能增加 HFD 喂养小鼠粪便中产生 SCFAs 的细菌, 包括丁酸弧菌属 *Butyricimonas* 和拟普雷沃氏菌属。此外, 肠道菌群功能分析结果显示, HSYA 在 HFD 喂养的小鼠粪便中显著增加参与将碳水化合物降解为 SCFAs 的菌群基因和降低糖酵解/糖异生相关基因, 表明 HSYA 可促进 SCFAs 合成和抑制糖酵解/糖异生而改善胰岛素抵抗和肥胖<sup>[101]</sup>。López 等<sup>[102]</sup>对染料木素的研究发现, 染料木素能增加喂食 HFD 的小鼠肠道中普氏菌属和嗜黏蛋白阿克曼氏菌水平而改变肠道菌群, 其过程伴随着 LPS 减少并改善代谢性内毒素血症。根皮苷通过抑制 db/db 小鼠体重增加、减少能量摄入和血清 LPS 含量以及减轻胰岛素抵抗预防代谢综合征, 并且显著增加粪便中 SCFAs (尤其是丁酸) 的水平; 肠道菌群测序结果表明, 根皮苷增加了 db/db 小鼠肠道菌群多样性, 促进嗜黏蛋白阿克曼氏菌和普雷沃氏菌属增殖, 同时, 根皮素改善 db/db 小鼠的肠道菌群结构并接近正常组<sup>[103]</sup>。Unno 等<sup>[104]</sup>发现橙皮素可显著减少正常饮食大鼠粪便中 *Clostridium* subcluster XIVa 的含量, 并增加 SCFAs 的含量。黄烷醇类化合物如儿茶素显著降低 HFD 诱导肥胖大鼠的体重并增加肠道菌群多样性, 但不改变 F/B 值<sup>[105]</sup>; 表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) 可通过调节的 BAs 信号传导和增加嗜黏蛋白阿克曼氏菌丰度治疗肥胖症<sup>[106]</sup>; 此外, (-)-epigallocatechin 3-O-(3-O-methyl) gallate (EGCG3"Me) 通过增加有益微生物种群 (拟杆菌门、放线菌门和变形菌门) 和影响代谢途径 (如氨基酸生物合成) 改善肥胖<sup>[107]</sup>。

中药多糖类成分尤其是补益类中药如麦冬、黄芪、滇黄精、灵芝、茯苓等的多糖成分充当益生元 (prebiotics) 的角色对益生菌的生长有一定的促进作用。石林林等<sup>[108-110]</sup>发现麦冬多糖 MDG-1 可重塑肥胖小鼠肠道菌群, 增加其多样性, 可剂量依赖性地增加台湾乳酸杆菌 *Taiwan lactobacillus*、鼠乳杆菌 *Lactobacillus murinus* 等益生菌数量, 同时, MDG-1 可被台湾乳酸杆菌和鼠乳杆菌降解和利用, 发挥减轻体重、促进能量代谢和提高免疫的作用<sup>[109]</sup>。在自发性肥胖型 KKAY 糖尿病模型小鼠中, MDG-1 可显著降低其空腹血糖、肠道中大肠杆菌和链球菌的数量, 促进乳酸杆菌和双歧杆菌的增殖<sup>[110]</sup>。何旭云等<sup>[111]</sup>发现黄芪多糖通过恢复 HFD 诱导肥胖小鼠的肠道菌群紊乱, 改善机体肥胖, 降低肝脏中 TG

含量,提高胰岛素敏感性,从而预防胰岛素抵抗,并且粪菌移植到肥胖小鼠重现其减肥效应。从灵芝和茯苓的子实体及菌丝中提取得到的蘑菇多糖,可降低正常小鼠的菌群多样性并显著重塑肠道菌群的组成,显著增加小鼠肠道内可抗肥胖、产 SCFAs、降解多糖/木聚糖、产乳酸细菌的丰度,从而发挥益生元活性<sup>[112]</sup>。在 HFD 及 STZ 诱导的 T2DM 大鼠中,车前子多糖显著降低其血清葡萄糖、胰岛素、TC、TG、非酯化脂肪酸及丙二醛的浓度,显著增加高密度脂蛋白胆固醇的水平,并提升抗氧化酶的活性;另外,车前子多糖可显著增加大鼠结肠菌群的多样性和普通拟杆菌、发酵乳杆菌、洛氏普雷沃菌 *Prevotella loescheii* 及 *Bacteroides vulgates* 等细菌的相对丰度,并增加粪便中 SCFAs 的水平<sup>[113]</sup>。Li 等<sup>[114]</sup>从桑椹中分离得到平均相对分子质量为 86 830 的果胶多糖 FMP-6-S2 具有潜在的益生元作用,在体外可被多形拟杆菌 *Bacteroides thetaiotaomicron* 降解并促进其生长。Charoensiddhi 等<sup>[115-116]</sup>通过体外研究表明,昆布多糖显著增加粪便菌群的 SCFAs 产量,其中低相对分子质量的多糖能刺激有益菌如双歧杆菌、乳杆菌和拟球梭菌的增殖,进一步体内研究证实昆布多糖可增加盲肠中 SCFAs 的含量,降低苯酚和对甲酚的含量,同时增加产丁酸的普氏粪杆菌的丰度。

上述研究不仅表明中药在胰岛素抵抗、肥胖和糖尿病治疗方面呈现出明显的特色与优势,而且从肠道菌群入手,研究中药治疗胰岛素抵抗、肥胖和糖尿病的效应机制成为一种新的热点和途径。同时,中药正在成为以肠道菌群为靶点治疗胰岛素抵抗、肥胖和糖尿病的重要新药来源。值得一提的是,上述介绍的大部分中药复方、药对、单味药和活性成分对胰岛素抵抗、肥胖和糖尿病的药效研究已经超出了传统中药的功效和适应症范围,表明中医药蕴藏着巨大的宝库,需要不断地探索和创新。

### 3 展望

肠道菌群已被认为是代谢疾病发展的重要因素,并被作为一种内分泌器官参与机体能量稳态和宿主免疫的调节,其对胰岛素抵抗的发展更是近年来关注的热点<sup>[117]</sup>。一旦肠道微生物生态系统的动态平衡被打破,肠道菌群就会紊乱失调,引起与胰岛素抵抗相关疾病的发生。传统中医理论强调从整体水平上认识机体,并在整体观的指导下对疾病进行辨证论治,从而实现对疾病的预防和治疗;而肠道菌群

是人体中最大的微生态系统,可能是中药治疗疾病的潜在靶点。近年来,随着各种“组学”技术,诸如宏基因组学、宏转录组学、宏蛋白质组学及代谢组学的迅猛发展,基于基因型分型、微生物特征、静态数据和动态数据的多种研究方法为中药有效成分与肠道菌群的相互作用研究提供了极大便利<sup>[118]</sup>。多组学的关联分析(GWAS、MWAS 等)将有助于进一步阐明中药的药效物质基础以及肠道菌群介导的作用机制。但是,以肠道菌群为媒介的中药改善胰岛素抵抗的作用机制由关联到因果研究较少。同时,中药通过调节肠道菌群改善胰岛素抵抗的循证医学证据相对匮乏,极大限制了中医药的现代化发展。因此,深入开展中药与肠道菌群的相互作用(因果关系)临床研究将有利于丰富中医药理论,并指导临床合理用药。

### 参考文献

- [1] Leung M Y M, Carlsson N P, Colditz G A, et al. The burden of obesity on diabetes in the United States: Medical expenditure panel survey, 2008 to 2012 [J]. *Value Health*, 2017, 20(1): 77-84.
- [2] International Diabetes Federation. IFD Diabetes Atlas (8th Ed.) [R]. Brussels: International Diabetes Federation, 2017.
- [3] 曹旭,田浩明.胰岛素抵抗的分子机制研究进展[J]. *医学新知*, 2004, 14(2): 114-116.
- [4] Wakabayashi T, Yamaguchi K, Matsui K, et al. Differential effects of diet-and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegen*, 2019, 14(1): 15.
- [5] Lundsgaard A M, Holm J B, Sjöberg K A, et al. Mechanisms preserving insulin action during high dietary fat intake [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 50-63.
- [6] Soto M, Herzog C, Pacheco J A, et al. Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism [J]. *Mol Psych*, 2018, 23(12): 2287-2301.
- [7] Samuel V T, Shulman G I. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 12-22.
- [8] Crommen S, Simon M C. Microbial regulation of glucose metabolism and insulin resistance [J]. *Genes*, 2018, 9(1): 10.
- [9] Sato J, Kanazawa A, Ikeda F, et al. Gut dysbiosis and detection of "live gut bacteria" in blood of Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2014,

- 37(8): 2343-2350.
- [10] 汤 齐, 高 霞, 耿 婷, 等. 肠道菌群与中药相互作用的研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3629-3635.
- [11] 石春卫, 陈毅秋, 胡静涛, 等. 肠道微生物群对宿主免疫系统发育和功能的调节 [J]. 中国免疫学杂志, 2016, 10(32): 1536-1540.
- [12] Chambers E S, Byrne C S, Morrison D J, *et al.* Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: A randomised cross-over trial [J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1430-1438.
- [13] Naderpoor N, Mousa A, Gomez-Arango L F, *et al.* Faecal microbiota are related to insulin sensitivity and secretion in overweight or obese adults [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4): 452.
- [14] Kreznar J H, Keller M P, Traeger L L, *et al.* Host genotype and gut microbiome modulate insulin secretion and diet-induced metabolic phenotypes [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(7): 1739-1750.
- [15] Yang H J, Kim M J, Kwon D Y, *et al.* Combination of aronia, red ginseng, shiitake mushroom and nattokinase potentiated insulin secretion and reduced insulin resistance with improving gut microbiome dysbiosis in insulin deficient type 2 diabetic rats [J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 948.
- [16] Hwang I, Park Y J, Kim Y R, *et al.* Alteration of gut microbiota by vancomycin and bacitracin improves insulin resistance via glucagon-like peptide 1 in diet-induced obesity [J]. *FASEB J*, 2015, 29(6): 2397-2411.
- [17] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913-916.
- [18] Vijay-Kumar M, Aitken J D, Carvalho F A, *et al.* Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 [J]. *Science*, 2010, 328(5975): 228-231.
- [19] Foley K P, Zlitni S, Denou E, *et al.* Long term but not short-term exposure to obesity related microbiota promotes host insulin resistance [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4681.
- [20] Ramos-Romero S, Hereu M, Atienza L, *et al.* Mechanistically different effects of fat and sugar on insulin resistance, hypertension, and gut microbiota in rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 314(6): E552-E563.
- [21] 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.
- [22] Karlsson F H, Tremaroli V, Nookaew I, *et al.* Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99-103.
- [23] Amar J, Serino M, Lange C, *et al.* Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: Evidence for a concept [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(12): 3055-3061.
- [24] Bodogai M, O'Connell J, Kim K, *et al.* Commensal bacteria contribute to insulin resistance in aging by activating innate B1a cells [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(467): eaat4271.
- [25] Udayappan S, Manneras-Holm L, Chaplin-Scott A, *et al.* Oral treatment with *Eubacterium hallii* improves insulin sensitivity in db/db mice [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2016, 2: 16009.
- [26] Bagaroli R A, Tobar N, Oliveira A G, *et al.* Probiotics modulate gut microbiota and improve insulin sensitivity in DIO mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 50: 16-25.
- [27] Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C, *et al.* Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(1): 279-295.
- [28] Caesar R, Reigstad C S, Bäckhed H K, *et al.* Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice [J]. *Gut*, 2012, 61(12): 1701-1707.
- [29] Liu Y, Liu F J, Guan Z C, *et al.* The extracellular domain of *Staphylococcus aureus* LtaS binds insulin and induces insulin resistance during infection [J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3: 622-631.
- [30] De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, *et al.* Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 84-96.
- [31] 刘艺端, 余凯凡, 朱伟云. 食物主要成分与动物肠道微生物组成及其代谢的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(5): 706-713.
- [32] Louis P, Hold G L, Flint H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12(10): 661-672.
- [33] Moreno-Navarrete J M, Serino M, Blasco-Baque V, *et al.* Gut microbiota interacts with markers of adipose tissue

- browning, insulin action and plasma acetate in morbid obesity [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(3): 1700721.
- [34] 费嘉, 罗军涛, 章小英, 等. 短链脂肪酸在肠道菌群调节人体能量代谢中的作用 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(5): 370-373.
- [35] Gonzalez A, Krieg R, Massey H D, *et al*. Sodium butyrate ameliorates insulin resistance and renal failure in CKD rats by modulating intestinal permeability and mucin expression [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(5): 783-794.
- [36] Li Z, Yi C X, Katiraei S, *et al*. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit [J]. *Gut*, 2018, 67(7): 1269-1279.
- [37] Chambers E S, Viardot A, Psichas A, *et al*. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults [J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1744-1754.
- [38] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, *et al*. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [39] Bleau C, Karelis A D, St-Pierre D H, *et al*. Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(6): 545-561.
- [40] Zhang Q, Yu H, Xiao X, *et al*. Inulin-type fructan improves diabetic phenotype and gut microbiota profiles in rats [J]. *Peer J*, 2018, 6: e4446.
- [41] Amyot J, Semache M, Ferdaoussi M, *et al*. Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of langerhans via toll-like receptor-4 and NF- $\kappa$ B signaling [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e36200.
- [42] Li T G, Chiang J Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 948-983.
- [43] Brufau G, Bahr M J, Staels B, *et al*. Plasma bile acids are not associated with energy metabolism in humans [J]. *Nutr Metab*, 2010, 7: 73.
- [44] Cariou B, Chetiveaux M, Zaïr Y, *et al*. Fasting plasma chenodeoxycholic acid and cholic acid concentrations are inversely correlated with insulin sensitivity in adults [J]. *Nutr Metab*, 2011, 8(1): 48.
- [45] Wahlström A, Sayin S I, Marschall H U, *et al*. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism [J]. *Cell Metabolism*, 2016, 24(1): 41-50.
- [46] Vrieze A, Out C, Fuentes S, *et al*. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(4): 824-831.
- [47] Kobayashi M, Ikegami H, Fujisawa T, *et al*. Prevention and treatment of obesity, insulin resistance, and diabetes by bile acid-binding resin [J]. *Diabetes*, 2007, 56(1): 239-247.
- [48] Gannon N P, Schnuck J K, Vaughan R A. BCAA Metabolism and insulin sensitivity-dysregulated by metabolic status [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(6): e1700756.
- [49] Tillin T, Hughes A D, Wang Q, *et al*. Diabetes risk and amino acid profiles: Cross-sectional and prospective analyses of ethnicity, amino acids and diabetes in a South Asian and European cohort from the SABRE (southall and brent revisited) study [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5): 968-979.
- [50] Lotta L A, Scott R A, Sharp S J, *et al*. Genetic predisposition to an impaired metabolism of the branched-chain amino acids and risk of type 2 diabetes: A mendelian randomisation analysis [J]. *PLoS Med*, 2016, 13(11): e1002179.
- [51] Xuan L, Hou Y, Wang T, *et al*. Association of branched chain amino acids related variant rs1440581 with risk of incident diabetes and longitudinal changes in insulin resistance in Chinese [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(9): 901-908.
- [52] David J, Dardevet D, Mosoni L, *et al*. Impaired skeletal muscle branched-chain amino acids catabolism contributes to their increased circulating levels in a non-obese insulin-resistant fructose-fed rat model [J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 355.
- [53] Zhou M, Jing S, Wu C Y, *et al*. Targeting BCAA catabolism to treat obesity-associated insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2019, 68(9): 1730-1746.
- [54] Fillmore N, Wagg C S, Zhang L, *et al*. Cardiac branched-chain amino acid oxidation is reduced during insulin resistance in the heart [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(5): E1046-E1052.
- [55] Pedersen H K, Gudmundsdottir V, Nielsen H B, *et al*. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 376-381.
- [56] Qiu L, Tao X, Xiong H, *et al*. *Lactobacillus plantarum* ZDY04 exhibits a strain-specific property of lowering TMAO via the modulation of gut microbiota in mice [J]. *Food Funct*, 2018, 9(8): 4299-4309.
- [57] Tang W H, Wang Z, Li X S, *et al*. Increased trimethylamine N-oxide portends high mortality risk



- independent of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 297-306.
- [58] Blaak E E, Canfora E E. Increased circulating choline, L-carnitine and TMAO levels are related to changes in adiposity during weight loss: Role of the gut microbiota [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(2): S92.
- [59] Heianza Y, Sun D, Li X, *et al.* Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: The pounds lost trial [J]. *Gut*, 2019, 68(2): 263-270.
- [60] Zhuang R, Ge X, Han L, *et al.* Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2019, 20(6): 883-894.
- [61] DiNicolantonio J J, McCarty M, O'Keefe J. Association of moderately elevated trimethylamine N-oxide with cardiovascular risk: Is TMAO serving as a marker for hepatic insulin resistance [J]. *Open Heart*, 2019, 6(1): e000890.
- [62] Schugar R C, Shih D M, Warrier M, *et al.* The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adipose tissue [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(12): 2451-2461.
- [63] Gao X, Liu X F, Xu J, *et al.* Dietary trimethylamine N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet [J]. *J Biosci Bioeng*, 2014, 118(4): 476-481.
- [64] 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.
- [65] 王松, 赵林华, 周源. 全小林教授谈黄连的量效毒 [J]. *世界中医药*, 2014, 9(10): 1325-1330.
- [66] Feng R, Zhao Z X, Ma S R, *et al.* Gut microbiota-regulated pharmacokinetics of berberine and active metabolites in beagle dogs after oral administration [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 214.
- [67] Wu X M, Tan R X. Interaction between gut microbiota and ethnomedicine constituents [J]. *Nat Prod Rep*, 2019, 36(5): 788-809.
- [68] 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- $\alpha$ 、IL-6 及肠道菌群的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1611-1616.
- [69] 李丽萍, 张会琴, 高颜华, 等. 大柴胡汤治疗肥胖 2 型糖尿病 102 例临床观察 [J]. *中国中医药现代化远程教育*, 2018, 16(24): 43-45.
- [70] Hussain A, Yadav M K, Bose S, *et al.* Daesih-Tang is an effective herbal formulation in attenuation of obesity in mice through alteration of gene expression and modulation of intestinal microbiota [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165483.
- [71] 孙鑫, 全小林. 泻心汤类方在糖尿病治疗中的应用 [J]. *中医杂志*, 2010, 51(2): 114-116.
- [72] Wei X Y, Tao J H, Xiao S W, *et al.* Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3685.
- [73] Wang H, Guo L, Shang H, *et al.* Jinqijiangtang tablets for pre-diabetes: A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11190.
- [74] Cao Y, Yao G, Sheng Y, *et al.* Jinqi Jiangtang tablet regulates gut microbiota and improve insulin sensitivity in type 2 diabetes mice [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 1872134.
- [75] Chao J, Dai Y, Verpoorte R, *et al.* Major achievements of evidence-based traditional Chinese medicine in treating major diseases [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 139: 94-104.
- [76] Xu J, Lian F M, Zhao L H, *et al.* Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. *ISME J*, 2015, 9(3): 552-562.
- [77] Tong X, Xu J, Lian F, *et al.* Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: A multicenter, randomized, open label clinical trial [J]. *MBio*, 2018, 9(3): e02392-17.
- [78] 唐于平, 段金廛, 郭盛, 等. 药对量效关系研究的认识与思考 [J]. *南京中医药大学学报*, 2009, 1(25): 21-23.
- [79] Zhong L J, Xie Z S, Yang H, *et al.* Moutan Cortex and Paeoniae Radix Rubra reverse high-fat-diet-induced metabolic disorder and restore gut microbiota homeostasis [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(3): 210-219.
- [80] 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.
- [81] Zhang C H, Sheng J Q, Sarsaiya S, *et al.* The anti-diabetic activities, gut microbiota composition, the anti-inflammatory effects of *Scutellaria-Coptis* herb couple against insulin resistance-model of diabetes involving the toll-like receptor 4 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 202-214.
- [82] Chang C J, Lin C S, Lu C C, *et al.* *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7489.
- [83] Guo W L, Pan Y Y, Li L, *et al.* Ethanol extract of *Ganoderma lucidum* ameliorates lipid metabolic disorders

- and modulates the gut microbiota composition in high-fat diet fed rats [J]. *Food Funct*, 2018, 9(6): 3419-3431.
- [84] Wu T R, Lin C S, Chang C J, *et al.* Gut commensal *Parabacteroides goldsteinii* plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from *Hirsutella sinensis* [J]. *Gut*, 2019, 68(2): 248-262.
- [85] Okazaki Y, Sekita A, Chiji H, *et al.* Consumption of lily bulb modulates fecal ratios of *Firmicutes* and *Bacteroidetes* phyla in rats fed a high-fat diet [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2016, 25(S): 153-156.
- [86] 斯 琴. 积雪草醇提取物对 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.
- [87] 顾宁宁, 张兴德, 郁红礼, 等. 基于 16S rRNA 基因测序的黄连对 2 型糖尿病大鼠肠道微生物多样性影响研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(19): 3998-4004.
- [88] Gu J F, Su S L, Guo J M, *et al.* The aerial parts of *Salvia miltiorrhiza* Bge. strengthen intestinal barrier and modulate gut microbiota imbalance in streptozocin-induced diabetic mice [J]. *J Funct Foods*, 2017, 36: 362-374.
- [89] Kim B S, Song M Y, Kim H J. The anti-obesity effect of *Ephedra sinica* through modulation of gut microbiota in obese Korean women [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(3): 532-539.
- [90] Wang J H, Kim B S, Han K, *et al.* *Ephedra*-treated donor-derived gut microbiota transplantation ameliorates high fat diet-induced obesity in rats [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(6): 555.
- [91] Song M Y, Wang J H, Eom T W, *et al.* *Schisandra chinensis* fruit modulates the gut microbiota composition in association with metabolic markers in obese women: A randomized, double-blind placebo-controlled study [J]. *Nutr Res*, 2015, 35(8): 655-663.
- [92] Han K, Bose S, Kim Y M, *et al.* *Rehmannia glutinosa* reduced waist circumferences of Korean obese women possibly through modulation of gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2015, 6(8): 2684-2692.
- [93] 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.
- [94] Dai Z L, Wu G Y, Zhu W Y. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: Links between gut ecology and host health [J]. *Front Biosci*, 2011, 16: 1768-1786.
- [95] Atasoglu C, Valdés C, Walker N D, *et al.* *De novo* synthesis of amino acids by the ruminal bacteria *Prevotella bryantii* B14, *Selenomonas ruminantium* HD4, and *Streptococcus bovis* ES1 [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1998, 64(8): 2836-2843.
- [96] Yue S J, Liu J, Wang A T, *et al.* Berberine alleviates insulin resistance by reducing peripheral branched-chain amino acids [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(1): E73-E85.
- [97] He K, Hu Y R, Ma H, *et al.* *Rhizoma Coptidis* alkaloids alleviate hyperlipidemia in B6 mice by modulating gut microbiota and bile acid pathways [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1696-1709.
- [98] Sung M M, Kim T T, Denou E, *et al.* Improved glucose homeostasis in obese mice treated with resveratrol is associated with alterations in the gut microbiome [J]. *Diabetes*, 2017, 66(2): 418-425.
- [99] Wang P, Li D, Ke W, *et al.* Resveratrol-induced gut microbiota reduces obesity in high-fat diet-fed mice [J]. *Int J Obes*, 2019, doi:10.1038/s41366-019-0332-1.
- [100] Zhao L, Zhang Q, Ma W N, *et al.* 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.
- [101] Liu J, Yue S, Yang Z, *et al.* Oral hydroxysafflor yellow A reduces obesity in mice by modulating the gut microbiota and serum metabolism [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 134: 40-50.
- [102] López P, Sánchez M, Perez-Cruz C, *et al.* Long-term genistein consumption modifies gut microbiota, improving glucose metabolism, metabolic endotoxemia, and cognitive function in mice fed a high-fat diet [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(16): e1800313.
- [103] Mei X R, Zhang X Y, Wang Z G, *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.
- [104] Unno T, Hisada T, Takahashi S. Hesperetin modifies the composition of fecal microbiota and increases cecal levels of short-chain fatty acids in rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(36): 7952-7957.
- [105] Huang J C, Lin X H, Xue B, *et al.* Impact of polyphenols combined with high-fat diet on rats' gut microbiota [J]. *J Funct Foods*, 2016, 26: 763-771.
- [106] Sheng L, Jena P K, Liu H X, *et al.* Obesity treatment by epigallocatechin-3-gallate-regulated bile acid signaling and its enriched *Akkermansia muciniphila* [J]. *FASEB J*, 2018, 32(12): 6371-6384.
- [107] Cheng M, Zhang X, Miao Y, *et al.* The modulatory effect of (-)-epigallocatechin 3-O-(3-O-methyl) gallate (EGCG3"Me) on intestinal microbiota of high fat

- diet-induced obesity mice model [J]. *Food Res Int*, 2017, 92: 9-16.
- [108] 石林林, 王 源, 冯 怡. 麦冬多糖 MDG-1 对膳食诱导肥胖模型小鼠肠道益生菌群多样性影响的研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 4(40): 716-721.
- [109] Shi L L, Li Y, Wang Y, *et al.* MDG-1, an *Ophiopogon* polysaccharide, regulate gut microbiota in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 81: 576-583.
- [110] 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.
- [111] 何旭云, 贺娇娇, 郑宁宁, 等. 黄芪多糖对肥胖小鼠的减肥作用与调节肠道菌群的关系研究 [J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2379-2384.
- [112] Khan I, Huang G X, Li X A, *et al.* Mushroom polysaccharides from *Ganoderma lucidum* and *Poria cocos* reveal prebiotic functions [J]. *J Funct Foods*, 2018, 41: 191-201.
- [113] Nie Q X, Hu J L, Gao H, *et al.* Polysaccharide from *Plantago asiatica* L. attenuates hyperglycemia, hyperlipidemia and affects colon microbiota in type 2 diabetic rats [J]. *Food Hydrocoll*, 2019, 86: 34-42.
- [114] Li S J, Li M X, Yue H, *et al.* Structural elucidation of a pectic polysaccharide from *Fructus Mori* and its bioactivity on intestinal bacteria strains [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 186: 168-175.
- [115] Charoensiddhi S, Conlon M A, Methacanon P, *et al.* Gut health benefits of brown seaweed *Ecklonia radiata* and its polysaccharides demonstrated *in vivo* in a rat model [J]. *J Funct Foods*, 2017, 37: 676-684.
- [116] Charoensiddhi S, Conlon M A, Vuaran M S, *et al.* Polysaccharide and phlorotannin-enriched extracts of the brown seaweed *Ecklonia radiata* influence human gut microbiota and fermentation *in vitro* [J]. *J Appl Phycol*, 2017, 29(5): 2407-2416.
- [117] 欧雯欣, 吕 英. 肠道菌群诱导的炎症反应与胰岛素抵抗的相关性 [J]. 药品评价, 2019, 6(16): 55-58.
- [118] Guirro M, Costa A, Gual-Grau A, *et al.* Multi-omics approach to elucidate the gut microbiota activity. metaproteomics and metagenomics connection [J]. *Electrophoresis*, 2018, 39(13): 1692-1701.