

黄连活性成分调节肠道微生态治疗 2 型糖尿病的研究进展

梁鲁纯¹, 庞 湃², 刘函菲², 王 斌^{2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘 要: 2 型糖尿病是一种代谢性疾病, 因其高发病率已成为全球卫生领域关注的一大健康问题。肠道微生态与 2 型糖尿病密切相关, 是治疗该病的潜在靶点。黄连 *Coptis chinensis* 在治疗糖尿病方面有着良好疗效, 具有安全性高、多靶点调控疾病的优势, 其中肠道微生态是其发挥抗糖尿病作用的主要靶标之一。因此, 收集整理相关研究, 系统地阐释黄连活性成分通过肠道微生态发挥抗糖尿病的作用, 总结小檗碱、黄连多糖、黄连提取物调节肠道菌群结构及菌群代谢产物、干预肠道靶点、修复肠道屏障及减轻炎症状态的机制, 探讨肠道菌群对小檗碱的药物转化作用, 为天然药物成分通过调控肠道微生态防治 2 型糖尿病提供治疗思路。

关键词: 2 型糖尿病; 黄连; 小檗碱; 肠道微生态; 肠道菌群

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)10-3748-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.10.031

Research progress on regulation of intestinal microecology by active components of *Coptis chinensis* in treatment of type 2 diabetes mellitus

LIANG Luchun¹, PANG Pai², LIU Hanfei², WANG Bin²

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disease that has become a major health problem due to its high incidence worldwide. Intestinal microecology is closely related to T2DM and is a potential target for treatment of the disease. *Coptis chinensis* has a good therapeutic effect on diabetes, with the advantages of high safety and multi-target regulation of the disease. Among them, the intestinal microecology is one of the main targets for its anti-diabetic effect. Therefore, this paper collected and sorted out relevant research, systematically explained the anti-diabetic effect of the active components of *C. chinensis* through the intestinal microecology, summarized the mechanisms of berberine, *C. chinensis* polysaccharides, and *C. chinensis* extracts in regulating the structure of the intestinal flora and the metabolic products of the flora, intervening in intestinal targets, repairing the intestinal barrier, and reducing the inflammatory state, and explored the drug transformation effect of the intestinal flora on berberine, providing therapeutic ideas for the prevention and treatment of T2DM through the regulation of intestinal microecology by natural drug components.

Key words: type 2 diabetes mellitus; *Coptis chinensis* Franch.; berberine; intestinal microecology; gut microbiota

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种常见的慢性代谢性疾病, 其发病机制与肠道微生态失衡密切相关。近年研究表明, 肠道微生态通过调节能量代谢、炎症反应和胰岛素敏感性等途径参与 T2DM 发生发展^[1], 这为治疗 T2DM 提供了新思路。黄连作为一种传统中药, 在被应用于治疗糖尿病方面已有悠久的历史, 经实践具有疗效显

著、安全性高的优势, 其富含的小檗碱 (berberine, BBR)、黄连多糖 (*Coptis chinensis* polysaccharides, CCP) 等活性成分被证实可调节肠道微生态发挥治疗作用^[2-7]。此外, 肠道菌群参与调控黄连活性成分的药物转化, 这种基于“成分-菌群-宿主”的互作模式可能是其多靶点治疗 T2DM 的机制之一。因此, 深入探讨黄连活性成分、肠道微生态、2 型糖尿病

收稿日期: 2025-04-23

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82474450)

作者简介: 梁鲁纯, 硕士研究生, 研究方向为中医药治疗内分泌代谢病。E-mail: 437248646@qq.com

*通信作者: 王 斌, 博士生导师, 研究方向为内分泌疾病的中医临床研究。E-mail: 15260691@qq.com

之间的内在联系,对优化糖尿病的治疗策略具有积极意义。本文以“gut”“intestinal”“microbiome”“diabetes”“Coptis”“Huanglian”“Berberine”“Palmatine”“Jatrorrhizine”“Worenine”等为关键词,在 PubMed、Web of Science 数据库中,检索 2010~2024 年内的文献,对黄连活性成分基于肠道微生态治疗 2 型糖尿病的调节机制进行综述,为 T2DM 的治疗提供新的理论依据和治疗思路。

1 黄连活性成分调节肠道菌群结构

人体内肠道菌群是一个高度复杂的系统,其结构对宿主的健康具有深远影响,菌群种类繁多,当前已知的菌种有 1 000 多种,其中以 5 个门类常见:拟杆菌门(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes)、放线菌门(Actinobacteria)、变形菌门(Proteobacteria)和疣微菌门(Verrucomicrobia)^[8]。与健康人相比,T2DM 患者肠道菌群多样性减少^[9]。黄连活性成分可干预肠道菌群的组成和丰度,上调多种有益细菌、下调有害菌,具体见表 1。

Guo 等^[10]对高脂饮食(high-fat diet, HFD)诱导的糖脂代谢紊乱小鼠的粪便样本进行 16S rRNA 基因测序,发现 BBR 可显著降低致病性丹毒丝菌科(Erysipelotricaceae)的丰度,并增加瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)、拟杆菌科(Bacteroidaceae)和双歧杆菌科(Bifidobacteriaceae)等几种益生菌的丰度。另一项糖尿病小鼠的实验表明,经黄连提取物处理后,拟杆菌属 *Bacteroides* 和无害梭菌 *Clostridium innocuum* 占主导地位^[11]。Chen 等^[12]发现,罗姆布茨菌 *Romboutsia* 与 db/db 小鼠糖尿病显著相关,BBR 治疗可下调该菌的丰度,是 BBR 降糖作用的潜在靶点。在糖脂代谢病(glucolipid metabolic disorders, GLMD)小鼠中,BBR 显著上调拟杆菌门、瘤胃球菌属 *Ruminococcus* 的相对丰度^[13]。Fang 等^[14]在糖尿病肥胖小鼠肠道中发现 BBR 上调了优杆菌属 *Eubacterium* 和瘤胃球菌属的丰度。Yao 等^[15]利用 16S rRNA 基因测序发现,糖尿病小鼠 BBR 治疗后拟杆菌门、乳杆菌科(Lactobacillaceae)、螺旋体科(Spirochaetaceae)和消化链球菌科(Peptostreptococcaceae)丰度明显上升,而变形菌门、疣微菌门丰度明显下降,促进了其对结肠内容物的能量代谢。Li 等^[16]发现,BBR 类化合物(berberine compounds, BC,由小檗碱、谷维素和维生素 B₆ 组成)治疗使 db/db 小鼠厚壁菌门和 TM7 菌门(Candidatus Saccharibacteria)富集减少,并上

调拟杆菌科、毛螺菌科(Lachnospiraceae)和梭菌科(Clostridiaceae)丰度,下调了丹毒丝菌科丰度,同时增加乳酸杆菌 *Lactobacillus* 丰度^[17]。CCP 作为主要活性成分之一,可改变糖尿病小鼠肠道菌群如降低气球菌属 *Aerococcus*、普罗威登斯菌 *Providencia*、假苍白杆菌 *Pseudochrobactru*、理研菌科 RC9 肠道群(Rikenellaceae_RC9_gut_group)和漫游球菌属 *Vagococcus* 的相对丰度,这些细菌的丰度与 T2DM 指标呈显著正相关,表明 CCP 可能是通过影响相关肠道菌群丰度来改善糖尿病^[18]。

BBR 对肠道菌群的调控作用也存在着局限性,有研究发现 BBR 治疗后,变形菌门、多种 γ -变形菌分类群增加^[16,19];Ming 等^[20]观察到,作为致病菌的变形菌门在 BBR 治疗后丰度增加,包括条件致病菌肺炎克雷伯菌 *Klebsiella pneumoniae* 和一些机会病原体(变形菌和链球菌),以及一些益生菌减少。因此,黄连对肠道菌群的具体调控机制仍需进一步探究,为了减弱黄连对机体的不良影响,或可采取与其他药物联用等方式来规避这一潜在风险。嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, *A. muciniphila*)是人类肠道中重要的共生菌之一,以适当丰度定植的 *A. muciniphila* 具有改善胰岛素抵抗和减轻肠道屏障破坏的作用,BBR^[10,14,17,21]、CCP^[18]干预可逆转 T2DM 肠道中降低的丰度。*A. muciniphila* 可改善肠道屏障受损,其产生的细胞外囊泡可活化肠上皮细胞中腺苷酸活化蛋白激酶(adenine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)保护肠道紧密连接^[22],Guo 等^[10]发现 BBR 通过增加 *A. muciniphila* 的丰度,显著上调闭合小环蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)和咬合蛋白(occludins, OCLN)的表达,从而增强肠道屏障。此外,*A. muciniphila* 的外膜蛋白(Amuc_1100)可恢复肠道通透性、下调全身脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平^[23],并可有效抑制 α -葡萄糖苷酶活性,阻止复合碳水化合物分解并降低餐后高血糖^[24]。*A. muciniphila* 还可降低糖尿病小鼠血清丙二醛水平(脂质氧化损伤的标志物)^[25-26],表明它可以对抗氧化应激从而改善糖尿病。这些证据表明,*A. muciniphila* 展现出多方面的治疗机制,在治疗 T2DM 方面有巨大潜力。

2 肠道菌群提高黄连活性成分的生物利用度

BBR 在肠道的吸收效率极低^[27-28],胃肠道生物利用度约为 0.5%^[29]。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)

表 1 黄连活性成分调节肠道菌群结构治疗 T2DM 的实验进展

Table 1 Experimental progress of *C. chinensis* active ingredients regulating intestinal flora structure in T2DM treatment

实验对象	干预方式及剂量	关键发现		参考文献
		上调	下调	
糖脂代谢紊乱小鼠	200 mg·kg ⁻¹ 小檗碱, 干预 8 周	丹毒丝菌科	瘤胃球菌科、拟杆菌科、双歧杆菌科	10
高脂饮食联合 STZ 诱导小鼠	50 mg·kg ⁻¹ 黄连提取物, 干预 2 周	拟杆菌属、无害梭菌	—	11
db/db 小鼠	200 mg·kg ⁻¹ 小檗碱	—	罗姆布茨菌	12
糖脂代谢紊乱仓鼠	200 mg·kg ⁻¹ 小檗碱, 干预 2 周	拟杆菌门、瘤胃球菌属	—	13
高脂饮食 C57BL/6J 小鼠	200 mg·kg ⁻¹ 小檗碱, 干预 14 周	嗜黏蛋白阿克曼菌、真杆菌属、瘤胃球菌属	—	14
高脂饮食联合 STZ 诱导大鼠	200 mg·kg ⁻¹ 小檗碱, 干预 6 周	拟杆菌门、乳杆菌科、螺旋体科、消化链球菌科	变形菌门、疣微菌门	15
db/db 小鼠	210 mg·kg ⁻¹ 小檗碱类化合物 (小檗碱、谷维素、维生素 B ₆ 组成), 干预 4 周	拟杆菌科、梭菌科、变形菌门	毛螺菌科、厚壁菌门、TM7 菌门、丹毒丝菌科	16
db/db 小鼠	136.5 mg·kg ⁻¹ 小檗碱, 干预 11 周	乳杆菌属、嗜黏蛋白阿克曼菌	—	17
高脂饮食联合 STZ 诱导小鼠	200 mg·kg ⁻¹ 黄连多糖, 干预 4 周	嗜黏蛋白阿克曼菌	气球菌属、普罗威登斯菌、假苍白杆菌、理研菌科 RC9 肠道群、漫游球菌属	18
T2DM 患者	6 粒小檗碱药丸 (0.6 g), 每天 2 次, 干预 16 周	—	罗氏菌属、布氏瘤胃球菌、普拉梭菌、双歧杆菌属	19
高血糖患者	口服黄连素片 0.5 g Bid, 每天 2 次, 干预 12 周	活泼瘤胃球菌, 扭链瘤胃球菌, 变形菌门	—	20

在肠屏障的完整性中发挥重要作用, 保护身体免受许多外源性毒素以及治疗药物的影响, 因此成为限制口服药物在肠道中生物利用度的因素之一^[30], BBR 的肠道生物利用度低与 P-gp 的外排功能有关^[31-33]。

肠道菌群可对药物产生修饰作用 (如还原、去甲基水解等), 使药物活化、失活甚至毒化, 其产生的代谢产物也影响药物的转化与吸收。在一项糖尿病大鼠模型组与伪无菌组的对比研究中, 后者 BBR 入血成分的含量明显低于前者, 这表明肠道菌群对 BBR 的体内代谢转化具有调节作用^[34]。二氢小檗碱 (dihydroberberine, dhBBR) 是 BBR 的 I 相代谢产物之一, 肠道菌群可使 BBR 转化为 dhBBR, 它在肠道吸收效果是 BBR 的 5 倍, 这可能与肠道中的硝基还原酶有关。dhBBR 被肠道组织吸收后, 经过氧化反应重新转变为 BBR 并进入血液, 肠道菌群以这种方式增加循环 BBR 水平^[35]。甾醇 14 α -去甲基化酶 (sterol 14 α -demethylase, CYP51) 属于细胞色素 P450 超家族, 作为参与生物甾醇合成过程的关键酶, 能够催化甾醇前体进行 14 α -甲基羟基化反

应。在肠道菌群中, CYP51 可促进 BBR 的去甲基化, 增强肠道吸收^[36]。肠道菌群还可将 BBR 转化为氧化小檗碱 (oxyberberine, OBB), 从而显著上调核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2 related factor, Nrf2) 信号通路的 mRNA 表达, 同时还提高胰腺组织中磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K) /Akt 信号通路的水平, 显示出更强的抗糖尿病作用^[37]。

3 黄连活性成分直接调控肠道靶点

促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 及其受体在大鼠胃肠道系统、胰腺和颌下腺中均有表达, 其受体与下丘脑的 mRNA 序列相同^[38-39]。研究表明, GnRH 激动剂可增加男性体质量和脂肪量, 并增加糖尿病发生的风险^[40], BBR 可通过干预 GnRH-刺激胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 途径和回肠中的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径降低糖尿病大鼠血糖和胰岛素^[41]。

双糖酶 (disaccharidases) 是一种参与碳水化合

物代谢和葡萄糖吸收的酶,包括蔗糖酶和异麦芽糖酶等,主要分布在小肠黏膜刷状边缘处^[42],BBR 对肠道双糖酶和 β -葡萄糖醛酸酶具有抑制作用^[43],并通过蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 途径抑制二糖酶活性和 mRNA 的表达,这可能是其降血糖的机制之一^[44]。脂酰辅酶 A 合成酶 (fatty acyl-coenzyme A synthetase, FACS) 是一种由 FadD 编码的酶,通过催化生成脂酰辅酶 A,促进细菌外源性游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 的摄取^[45]。研究发现,BBR 可以激活短双歧杆菌 *Bifidobacterium breve* 的 *fadD* 基因转录,从而增强该菌 FFA 的输入和动员,减少供吸收的肠腔内脂质,从而介导对餐后血脂的降低作用,可更好地控制 T2DM 患者的血脂和心血管疾病风险^[46]。

4 黄连活性成分干预肠道菌群代谢物

4.1 短链脂肪酸

短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs),多来源于结肠内厌氧菌酵解的未消化吸收的碳水化合物,主要包括甲酸、乙酸、丙酸和丁酸,肠道中的 SCFAs 可对多个组织产生协同作用,以改善肠、肝和全身葡萄糖稳态^[47]。BBR^[10,21,48]、CCP^[18]可增加多种产 SCFAs 细菌的丰度,例如丁酸单胞菌属 *Butyricimonas*、粪球菌属 *Coprococcus*、瘤胃球菌属、异杆菌属 *Allobaculum*、拟杆菌属、经黏液真杆菌 *Blautia*、丁酸球菌属 *Butyricoccus* 和考拉杆菌属 *Phascolarctobacterium* 等,并提高粪便 SCFAs 浓度。Ming 等^[20]对 T2DM 患者的粪便样本进行宏基因组测序发现,BBR 治疗后经黏液真杆菌属、活泼瘤胃球菌 *Ruminococcus gnavus*、扭链瘤胃球菌 *Ruminococcus torques* 等产 SCFAs 菌的丰度增加,其中经黏液真杆菌是一种具有益生菌特性的厌氧菌属,能够产生乙酸,对糖尿病有良好的改善作用^[49]。

游离脂肪酸受体 (free fatty acid receptor, FFAR) 是由 FFA 激活的 G 蛋白偶联受体,具有调节能量和免疫稳态的功能^[50],目前,有 4 种 FFAR 在生理活动中起着重要作用,其中 FFAR1 和 FFAR4 由中链脂肪酸和长链脂肪酸激活,FFAR2 和 FFAR3 由短链脂肪酸激活^[51-52]。FFAR2 和 FFAR3 存在于多种细胞类型,最突出的是肠内分泌细胞,SCFAs 可与 FFAR2、FFAR3 结合,刺激 GLP-1、肽酪氨酸 (peptide tyrosine, PYY) 等肽激素的分泌,调节食欲和能量稳态,从而改善 T2DM^[52-55]。

丁酸是肠道主要的短链脂肪酸之一,在哺乳动

物肠道中通过膳食纤维发酵产生,在多种疾病中显示出调节作用,包括肥胖症、糖尿病、炎症 (肠) 疾病和结直肠癌以及神经系统疾病^[56]。丁酸治疗可恢复 T2DM 小鼠炎症标志物的稳态水平,减少活性氧诱导的结肠紊乱产生^[57],还可抑制核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的活性改善肠道炎症状态^[58-59],同时也可能通过五羟色胺转运蛋白 (serotonin transporter, SERT) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 途径降低肠道通透性^[60]。一项基于中国 T2DM 患者宏基因组关联研究表明,患者肠道中常见丁酸盐产生菌丰度显著减少^[59]。Wang 等^[18]发现,CCP 治疗可显著上调 T2DM 小鼠粪便丁酸盐的浓度。然而在一项针对健康受试者的研究中,BBR 显著限制产丁酸盐的途径,降低丁酸盐浓度^[61]。Ming 等^[20]对 T2DM 患者的粪便样本进行宏基因组测序发现,BBR 治疗后产生丁酸盐的罗氏菌属丰度减少。综上所述,黄连活性成分可通过肠道菌群调控 SCFAs 进而改善 2 型糖尿病,然而黄连对不同种类的 SCFAs 影响具体如何仍需进一步研究。

4.2 胆汁酸

胆汁酸 (bile acids, BAs) 是胆固醇的代谢产物,可以通过激活肝脏和肠道中的受体,调节血糖水平和免疫信号,对机体的代谢调节起重要作用,按来源可分为初级和次级 2 类,肠道菌群主要参与次级胆汁酸的代谢过程。研究表明,T2DM 与 BA 池大小和组成相关^[62-64]。

法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 是胆汁酸的主要受体之一,在肝脏和肠道中高表达,对胆汁酸稳态具有重要意义。胆汁酸含量上升会诱导肝脏 FXR 激活,诱导小鼠小异二聚体配体 (small heterodimer partner, SHP) 以及成纤维细胞生长因子 15 (fibroblast growth factor15, FGF15) 的表达 (在人体中为 FGF19),从而抑制肝脏中胆汁酸合成限速酶 (cholesterol-7 α -hydroxyase, CYP7A1) 的生成与胆汁酸合成,实现调控胆汁酸的作用^[65]。Gonzalez 等^[66]发现肥胖患者以及糖尿病小鼠体内肠 FXR 信号显著激活,并给予野生型小鼠与肠 FXR 特异敲除小鼠高脂饮食,发现与正常对照小鼠相比,肠 FXR 敲除小鼠对高脂饮食诱导的肥胖、脂肪肝、胰岛素抵抗表现出明显的抵抗性。牛磺- β -鼠胆酸 (Tauro- β -muricholic acid, T β -MCA) 是一种结合胆汁酸,作为一种肠 FXR 拮抗剂可抑制 FXR-神经

酰胺信号通路的水平,使神经酰胺释放减少,发挥抗肥胖、糖尿病和脂肪肝的作用^[67],BBR 治疗可显著升高 T β -MCA 浓度^[10],这与前文所述改善肥胖和高脂血症的结果是一致的。Li 等^[11]发现黄连提取物治疗使胆汁酸在肠道菌群中的代谢发生改变,它可以上调肠道菌群通过各种途径(解偶联、二羟基化、氧化和外显异构化)^[68]产生的 BAs 包括熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)和牛磺胆酸(taurohyocholic acid, TCA)等,增加微生物胆汁酸代谢相关的基因(*cbh*、*bai*),同时构建了一个以拟杆菌属和梭菌属为主的肠道菌群,拟杆菌和梭菌是产生胆汁盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)的细菌,有助于肠道胆汁酸代谢^[69-71],并且 UDCA 和 TCA 被认为是 FXR 拮抗剂^[72-74],这表明黄连提取物可上调具有保护作用的胆汁酸,抑制 FXR 以改善糖尿病。

去氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)是由胆酸经肠道菌群代谢产生的一种次级胆汁酸, Li 等^[16]发现 BC 能改善 db/db 小鼠的高血糖,其机制可能与上调了拟杆菌科和梭菌科,同时增加肠道微生物介导的 DCA 的产生,进而上调结肠 Takeda G 蛋白偶联受体 5(Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)的表达和胰高血糖素样肽的分泌相关。然而在一项随机、双盲、安慰剂的临床试验中,研究者发现 BBR 可能是通过抑制布氏瘤胃球菌 *Ruminococcus bromii*,下调了血浆 DCA 种类(包括未结合 DCA、甘氨酸脱氧胆酸和牛磺脱氧胆酸)、降低血浆 FGF19 水平,以此推测 BBR 通过减少 DCA 抑制肠道 FXR,从而起到降血糖的作用,同时 BBR 还显著降低含有 *Bai* 基因的 *Eggtherlla lenta*,下调参与调控 BA 代谢的多个基因,包括 *BaiI*、*BaiA*、*BaiN*,特别是编码 7 α / β 脱羟基酶的 *BaiE*^[19]。*Bai* 基因可由某些胆汁酸诱导,使游离胆汁酸发生 7 α / β -脱羟基作用,将 CA/CDCA 转换成 DCA/LCA^[75],在该研究中, BBR 并未显示出对 BSH 的调节作用。Tian 等^[76]进行体内和体外研究发现, BBR 降低梭菌簇 XIVa 和 IV 丰度、抑制 BSH 活性,导致 TCA 的蓄积。这与上文所述的结果相悖,其原因可能是研究对象及方法学等存在异质性。总之,在 T2DM 环境中, BA 池改变的具体机制仍需深入研究,以及药物干预的作用途径也是需要进一步探索的内容。

4.3 氨基酸

支链氨基酸(branched-chain amino acids,

BCAAs)和芳香族氨基酸(aromatic amino acids, AAAs)是参与蛋白质合成代谢的 2 类氨基酸,其中 BCAAs 包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸, AAAs 包括酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸。这 2 类氨基酸与胰岛素抵抗相关^[77-78],其中,胰岛素抵抗可导致肠道菌群对 BCAAs 的生物合成增加、摄取降低^[79],血浆 BCAAs 也可作为上游信号分子,介导人体胰岛素抵抗的发展^[79-84]。在肠道菌群中,已发现普雷沃氏菌 *Prevotella*、普通拟杆菌 *Bacteroides vulgatus* 是驱动这些氨基酸生物合成的主要物种,增加 BCAAs 和 AAAs 循环水平,促使糖耐量受损^[79]。

Fang 等^[14]对 HFD 喂养小鼠的粪便进行代谢组学分析发现,异亮氨酸、苯丙氨酸、熊果苷显著升高, BBR 干预可显著恢复这种改变。同时, BBR 能降低结肠内容物和血清中的酪氨酸、色氨酸和苯丙氨酸等 AAAs^[15]。Plovier 等^[23]发现,对 HFD 小鼠施用 BBR 后空腹缬氨酸的水平显著下调,梭菌目(Clostridiales)、链球菌科(Streptococcaceae)、梭菌科和普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)以及链球菌属 *Streptococcus*、普雷沃氏菌属 *Prevotella* 等一些产 BCAAs 菌丰度明显降低,经 PICRUSt(phylogenetic investigation of communities by reconstruction of unobserved states)分析,预测的宏基因组功能结果支持 BBR 可通过肠道微生物群干预 BCAAs 生物合成的观点,此外, BBR 可直接增加 AML12 肝细胞和 3T3-L1 脂肪细胞中 BCAAs 的分解代谢,这揭示了 BBR 减少外周 BCAAs 的潜在机制。

5 黄连活性成分修复肠道屏障与减轻炎症

高脂高糖饮食可致肠屏障受损、肠通透性增加,导致病原体、损害性代谢物、促炎性细胞因子等更易穿过肠血管屏障,进入机体血液循环系统^[85-87],从而诱发糖尿病微炎症状态,促进疾病发生发展。

5.1 紧密连接

紧密连接(tight junctions, TJs)是肠屏障的组成之一,由 OCLN、ZO 及闭合蛋白(claudins, CLDNs)组成,这 3 类蛋白与肌动蛋白细胞骨架将相邻细胞连接起来构成了上皮屏障^[88]。TJ 在肠上皮细胞间形成首要屏障,发挥维持肠黏膜上皮屏障功能完整的作用^[89]。在糖尿病小鼠中, TJ 相关蛋白如 ZO-1、OCLN 显著下调,肠道屏障受损, BBR 处理可显著恢复肠道 ZO-1 和 OCLN 的表达^[13,17,90-91]。此外, BBR 能恢复受损的黏蛋白和杯状细胞水平^[10],还可增加结肠组织杯状细胞的黏液分泌量^[13]。Gong

等^[91]观察糖尿病大鼠肠上皮细胞的超微结构发现, BBR 还能改善肠上皮细胞间黏着连接 (adherens junctions, AJs) 稀疏、扩张的情况。

5.2 胰高血糖素样肽-2

GLP-2 是近期发现的肠上皮特异性生长因子, 主要作用是刺激肠黏膜隐窝细胞的增殖、抑制其凋亡, 从而促进肠黏膜的生长及损伤后再修复, 还可以抑制胃酸分泌和胃的运动, 增加肠道血供、提高肠道屏障功能^[92]。在 2 型糖尿病大鼠体内, 血浆和肠道组织 GLP-2 水平下降, BBR 治疗可显著恢复此改变^[90,93], 表明 GLP-2 是黄连活性成分的潜在治疗靶点。

5.3 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)

脂多糖是革兰阴性菌细胞外壁的组成部分, 由细菌裂解后释放^[94], 它是内毒素产生毒性作用的主要活性成分, 也是代谢性内毒素血症的起始因子, 这种代谢性内毒素血症已被广泛认为是引发或促进肥胖、胰岛素抗性、代谢综合征并最终导致糖尿病的重要原因之一^[87]。LPS 可激活相关受体诱发炎症反应, 它作为 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的主要配体, 与 LPS 结合蛋白 (lipopolysaccharide-

binding protein, LBP) 和白细胞分化抗原 14 (cluster of differentiation antigen 14, CD 14) 结合形成三聚体, 再与 TLR4 结合, 激活炎症信号转导通路^[91], 导致下游信号传导途径如 NF- κ B 和 MAPK 的活化, 可引起由细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 驱动的炎症^[95], 损害胰岛素敏感性, 最终诱导胰岛素抵抗相关的代谢紊乱^[96]。BBR 治疗可降低血清 LPS 水平^[10,17,93,97], 并显著下调 TLR/NF- κ B 信号通路典型因子, 其中包括 TLR2、TLR4、核因子 κ B 抑制物激酶 α (nuclear factor kappa B-inducing kinase α , IKK α)、IKK β 、TNF- α 、NF- κ B 的 mRNA 和蛋白表达^[117], BBR 还调节肠道菌群抑制肝脏 LPS/TLR4/TNF- α 通路信号, 从而缓解胰岛素抵抗^[98]。此外, BBR 可降低肠道 LBP、CD14、TLR4 和髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 蛋白表达以及抑制 IKK β 的磷酸化, 调节糖尿病大鼠肠组织 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路相关分子的表达, 减轻局部代谢性炎症, 这些分子调节机制可能是其治疗 T2DM 的途径之一^[91]。

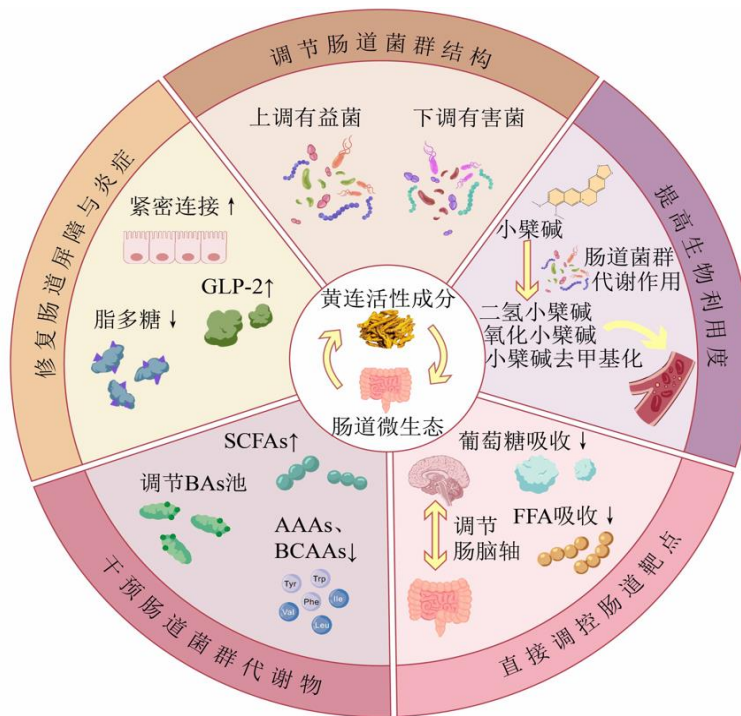


图 1 黄连活性成分通过肠道微生态多途径调节 T2DM 的机制

Fig. 1 Mechanisms of active ingredients of *C. chinensis* regulating T2DM through multiple pathways of intestinal microecology

6 结语与展望

现已有大量研究证实, 肠道微生态参与 2 型糖

尿病的发生发展, T2DM 患者与健康人的肠道环境存在明显差异。黄连作为天然药物具有安全性高、

不良反应低的优势,经临床实践具有良好的抗糖尿病作用。随着研究的不断深入,黄连治疗的相关机制已得到初步探索,本综述通过收集相关文献,总结了黄连活性成分调控肠道微生态改善 T2DM 的机制,包括干预肠道菌群结构,例如上调 *A. muciniphila* 等益生菌、抑制有害菌生长,调节菌群代谢物如 SCFAs、BAs、BCAAs、AAAs 等,修复肠道屏障如改善紧密连接、上调 GLP-2、调控 LPS/TLR4 通路,直接干预肠道上的靶点如调控肠脑轴、肠道中的受体等方式改善糖脂代谢,减轻 T2DM 的微炎症状态;另外,肠道菌群可将 BBR 代谢为更容易吸收的形式,提高生物利用度,增强疗效。

尽管黄连活性成分调节肠道微生态发挥抗 T2DM 作用的研究已取得进展,但在以下方面需要进一步研究:(1)现有研究未能充分体现 T2DM 患者肠道微生态的病理特征,建议开展更多临床实验和基于人类肠道菌群移植的动物模型实验,结合宏基因组、代谢组学等技术监测黄连活性成分干预下肠道微生态代谢网络的动态演变。(2)在肠道微生态领域,黄连活性成分抗 T2DM 作用的研究多聚焦于小檗碱,除此之外的其他生物碱如黄连碱、巴马汀等、多糖类、木脂素类、黄酮类等成分仍缺乏系统性研究,因此需要更大规模的研究探索不同活性成分对 T2DM 环境下肠道微生态的调控规律。(3)由于生物利用度过低,黄连的部分活性成分在抗 T2DM 方面存在局限性,而肠道某些特定菌群可将药物转化为生物利用度更高的活性衍生物,增加体内有效浓度,这揭示了肠道微生态在中药活性成分递送中的积极作用,因此系统解析黄连活性成分-菌群代谢的互作机制,在这一方向积累更多研究对于推进中药组分在 T2DM 的应用具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Baars D P, Fondevila M F, Meijnikman A S, *et al.* The central role of the gut microbiota in the pathophysiology and management of type 2 diabetes [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(8): 1280-1300.
- [2] Baska A, Leis K, Gałazka P. Berberine in the treatment of diabetes mellitus: A review [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(8): 1379-1386.
- [3] Yang F J, Gao R M, Luo X X, *et al.* Berberine influences multiple diseases by modifying gut microbiota [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1187718.
- [4] Cai Y J, Yang Q N, Yu Y Q, *et al.* Efficacy and underlying mechanisms of berberine against lipid metabolic diseases: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1283784.
- [5] Askari V R, Khosravi K, Baradaran Rahimi V, *et al.* A mechanistic review on how berberine use combats diabetes and related complications: Molecular, cellular, and metabolic effects [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 17(1): 7.
- [6] Araj-Khodaei M, Ayati M H, Azizi Zeinalhajlou A, *et al.* Berberine-induced glucagon-like peptide-1 and its mechanism for controlling type 2 diabetes mellitus: A comprehensive pathway review [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2024, 130(6): 678-685.
- [7] Zhang B X, Liu K, Yang H Y, *et al.* Gut microbiota: The potential key target of TCM's therapeutic effect of treating different diseases using the same method-UC and T2DM as examples [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 855075.
- [8] Wu J Y, Wang K, Wang X M, *et al.* The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 360-373.
- [9] Turnbaugh P J, Hamady M, Yatsunenko T, *et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins [J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484.
- [10] Guo H H, Shen H R, Wang L L, *et al.* Berberine is a potential alternative for metformin with good regulatory effect on lipids in treating metabolic diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114754.
- [11] Li D, Feng G L, Li Y, *et al.* Benefits of Huang Lian mediated by gut microbiota on HFD/STZ-induced type 2 diabetes mellitus in mice [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1120221.
- [12] Chen X, Mei X Y, Ren Z M, *et al.* Comprehensive insights into berberine's hypoglycemic mechanisms: A focus on ileocecal microbiome in db/db mice [J]. *Heliyon*, 2024, 10(13): e33704.
- [13] Chen Y T, Hao Z S, Zhao H, *et al.* Berberine alleviates intestinal barrier dysfunction in glucolipid metabolism disorder hamsters by modulating gut microbiota and gut-microbiota-related tryptophan metabolites [J]. *J Sci Food Agric*, 2023, 103(3): 1464-1473.
- [14] Fang X Y, Wu H R, Wang X M, *et al.* Modulation of gut microbiota and metabolites by berberine in treating mice with disturbances in glucose and lipid metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 870407.
- [15] Yao Y, Chen H, Yan L J, *et al.* Berberine alleviates type 2 diabetic symptoms by altering gut microbiota and reducing aromatic amino acids [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020,

- 131: 110669.
- [16] Li M, Zhou W J, Dang Y Q, *et al.* Berberine compounds improves hyperglycemia via microbiome mediated colonic TGR5-GLP pathway in db/db mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110953.
- [17] Zhang W, Xu J H, Yu T, *et al.* Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109131.
- [18] Wang J H, An G Q, Peng X Z, *et al.* Effects of three Huanglian-derived polysaccharides on the gut microbiome and fecal metabolome of high-fat diet/streptozocin-induced type 2 diabetes mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 273(Pt 1): 133060.
- [19] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, *et al.* Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug [J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 850-858.
- [20] Ming J, Yu X W, Xu X Q, *et al.* Effectiveness and safety of *Bifidobacterium* and berberine in human hyperglycemia and their regulatory effect on the gut microbiota: A multicenter, double-blind, randomized, parallel-controlled study [J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 125.
- [21] 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.
- [22] Chelakkot C, Choi Y, Kim D K, *et al.* *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(2): e450.
- [23] Plovier H, Everard A, Druart C, *et al.* A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice [J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 107-113.
- [24] Dang F F, Jiang Y J, Pan R L, *et al.* Administration of *Lactobacillus paracasei* ameliorates type 2 diabetes in mice [J]. *Food Funct*, 2018, 9(7): 3630-3639.
- [25] Zhang L, Qin Q Q, Liu M N, *et al.* *Akkermansia muciniphila* can reduce the damage of gluco/lipotoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Pathog Dis*, 2018, 76(4): 2412-2431.
- [26] Li X, Wang N, Yin B, *et al.* Effects of *Lactobacillus plantarum* CCFM0236 on hyperglycaemia and insulin resistance in high-fat and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice [J]. *J Appl Microbiol*, 2016, 121(6): 1727-1736.
- [27] 吴晓霞, 彭娟, 范斌, 等. LC-MS-MS 测定黄连解毒汤中 3 种生物碱在大鼠血清的含量及其药代动力学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(10): 1276-1280.
- [28] Chen W, Miao Y Q, Fan D J, *et al.* Bioavailability study of berberine and the enhancing effects of TPGS on intestinal absorption in rats [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, 12(2): 705-711.
- [29] Liu Y T, Hao H P, Xie H G, *et al.* Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(10): 1779-1784.
- [30] Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 109(1/2): 137-161.
- [31] Maeng H J, Yoo H J, Kim I W, *et al.* P-glycoprotein-mediated transport of berberine across Caco-2 cell monolayers [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(12): 2614-2621.
- [32] Chen W, Fan D J, Meng L K, *et al.* Enhancing effects of chitosan and chitosan hydrochloride on intestinal absorption of berberine in rats [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(1): 104-110.
- [33] Zhang X F, Qiu F R, Jiang J, *et al.* Intestinal absorption mechanisms of berberine, palmatine, jateorhizine, and coptisine: Involvement of P-glycoprotein [J]. *Xenobiotica*, 2011, 41(4): 290-296.
- [34] 杜欢, 徐鑫梅, 徐僮, 等. 基于 HPLC-QqQ-MS 研究肠道菌群对藏族药小檗皮 5 种入血成分的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(2): 418-424.
- [35] Feng R, Shou J W, Zhao Z X, *et al.* Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12155.
- [36] Zhang Z W, Cong L, Peng R, *et al.* Transformation of berberine to its demethylated metabolites by the CYP51 enzyme in the gut microbiota [J]. *J Pharm Anal*, 2021, 11(5): 628-637.
- [37] Dou Y X, Huang R L, Li Q P, *et al.* Oxyberberine, an absorbed metabolite of berberine, possess superior hypoglycemic effect via regulating the PI3K/Akt and Nrf2 signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111312.
- [38] Yao B, Huang W Q, Huang Y F, *et al.* A study on the localization and distribution of GnRH and its receptor in rat submaxillary glands by immunohistochemical, *in situ* hybridization and RT-PCR [J]. *Life Sci*, 2003, 72(25): 2895-2904.
- [39] Huang W, Yao B, Sun L, *et al.* Immunohistochemical and

- in situ* hybridization studies of gonadotropin releasing hormone (GnRH) and its receptor in rat digestive tract [J]. *Life Sci*, 2001, 68(15): 1727-1734.
- [40] Smith M R. Osteoporosis and obesity in men receiving hormone therapy for prostate cancer [J]. *J Urol*, 2004, 172(5 Pt 2): S52-6; discussion S56-7.
- [41] Zhang Q, Xiao X H, Feng K, *et al*. Berberine moderates glucose and lipid metabolism through multipathway mechanism [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 924851.
- [42] Hauri H P, Sterchi E E, Bienz D, *et al*. Expression and intracellular transport of microvillus membrane hydrolases in human intestinal epithelial cells [J]. *J Cell Biol*, 1985, 101(3): 838-851.
- [43] Liu L, Deng Y X, Yu S, *et al*. Berberine attenuates intestinal disaccharidases in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Pharmazie*, 2008, 63(5): 384-388.
- [44] Liu L, Yu Y L, Yang J S, *et al*. Berberine suppresses intestinal disaccharidases with beneficial metabolic effects in diabetic states, evidences from *in vivo* and *in vitro* study [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2010, 381(4): 371-381.
- [45] Weimar J D, DiRusso C C, Delio R, *et al*. Functional role of fatty acyl-coenzyme A synthetase in the transmembrane movement and activation of exogenous long-chain fatty acids. Amino acid residues within the ATP/AMP signature motif of *Escherichia coli* FadD are required for enzyme activity and fatty acid transport [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(33): 29369-29376.
- [46] Wang S J, Ren H H, Zhong H Z, *et al*. Combined berberine and probiotic treatment as an effective regimen for improving postprandial hyperlipidemia in type 2 diabetes patients: A double blinded placebo controlled randomized study [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2003176.
- [47] Morrison D J, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism [J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(3): 189-200.
- [48] Zhang X, Zhao Y F, Xu J, *et al*. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14405.
- [49] Liu X M, Mao B Y, Gu J Y, *et al*. *Blautia*-a new functional genus with potential probiotic properties? [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-21.
- [50] Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, *et al*. Free fatty acid receptors in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(1): 171-210.
- [51] Miyamoto J, Hasegawa S, Kasubuchi M, *et al*. Nutritional signaling via free fatty acid receptors [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 450.
- [52] Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, *et al*. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation [J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2839-2849.
- [53] He Q Y, Dong H, Guo Y J, *et al*. Multi-target regulation of intestinal microbiota by berberine to improve type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1074348.
- [54] Hara T, Kimura I, Inoue D, *et al*. Free fatty acid receptors and their role in regulation of energy metabolism [J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2013, 164: 77-116.
- [55] Blad C C, Tang C, Offermanns S. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(8): 603-619.
- [56] Stilling R M, van de Wouw M, Clarke G, *et al*. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? [J]. *Neurochem Int*, 2016, 99: 110-132.
- [57] Noureldein M H, Bitar S, Youssef N, *et al*. Butyrate modulates diabetes-linked gut dysbiosis: Epigenetic and mechanistic modifications [J]. *J Mol Endocrinol*, 2020, 64(1): 29-42.
- [58] Kinoshita M, Suzuki Y, Saito Y. Butyrate reduces colonic paracellular permeability by enhancing PPARgamma activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293(2): 827-831.
- [59] Inan M S, Rasoulpour R J, Yin L, *et al*. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-kappaB activity in a human colonic epithelial cell line [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(4): 724-734.
- [60] 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.
- [61] Li L Y, Chang L, Zhang X, *et al*. Berberine and its structural analogs have differing effects on functional profiles of individual gut microbiomes [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(5): 1348-1361.
- [62] Prinz P, Hofmann T, Ahnis A, *et al*. Plasma bile acids show a positive correlation with body mass index and are negatively associated with cognitive restraint of eating in obese patients [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 199.
- [63] Haeusler R A, Astiarraga B, Camastra S, *et al*. Human insulin resistance is associated with increased plasma levels of 12 α -hydroxylated bile acids [J]. *Diabetes*, 2013, 62(12): 4184-4191.

- [64] Lake A D, Novak P, Shipkova P, *et al.* Decreased hepatotoxic bile acid composition and altered synthesis in progressive human nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 268(2): 132-140.
- [65] Inagaki T, Choi M, Moschetta A, *et al.* Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis [J]. *Cell Metab*, 2005, 2(4): 217-225.
- [66] Gonzalez F J, Jiang C T, Patterson A D. An intestinal microbiota-farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 845-859.
- [67] Gonzalez F J, Jiang C T, Xie C, *et al.* Intestinal farnesoid X receptor signaling modulates metabolic disease [J]. *Dig Dis*, 2017, 35(3): 178-184.
- [68] Guzior D V, Quinn R A. Review: Microbial transformations of human bile acids [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 140.
- [69] Wolf P G, Devendran S, Doden H L, *et al.* Berberine alters gut microbial function through modulation of bile acids [J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 24.
- [70] Kawamoto K, Horibe I, Uchida K. Purification and characterization of a new hydrolase for conjugated bile acids, chenodeoxycholytaurine hydrolase, from *Bacteroides vulgatus* [J]. *J Biochem*, 1989, 106(6): 1049-1053.
- [71] Coleman J P, Hudson L L. Cloning and characterization of a conjugated bile acid hydrolase gene from *Clostridium perfringens* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1995, 61(7): 2514-2520.
- [72] Mueller M, Thorell A, Claudel T, *et al.* Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(6): 1398-1404.
- [73] Zheng X J, Chen T L, Jiang R Q, *et al.* Hyocholic acid species improve glucose homeostasis through a distinct TGR5 and FXR signaling mechanism [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4): 791-803.e7.
- [74] Makishima M, Okamoto A Y, Repa J J, *et al.* Identification of a nuclear receptor for bile acids [J]. *Science*, 1999, 284(5418): 1362-1365.
- [75] Cai J, Sun L L, Gonzalez F J. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(3): 289-300.
- [76] Tian Y, Cai J W, Gui W, *et al.* Berberine directly affects the gut microbiota to promote intestinal farnesoid X receptor activation [J]. *Drug Metab Dispos*, 2019, 47(2): 86-93.
- [77] Wang T J, Larson M G, Vasan R S, *et al.* Metabolite profiles and the risk of developing diabetes [J]. *Nat Med*, 2011, 17(4): 448-453.
- [78] Newgard C B, An J, Bain J R, *et al.* A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(4): 311-326.
- [79] 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.
- [80] Krebs M, Brehm A, Krssak M *et al.* Direct and indirect effects of amino acids on hepatic glucose metabolism in humans [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(7): 917-925.
- [81] Krebs M, Krssak M, Bernroider E, *et al.* Mechanism of amino acid-induced skeletal muscle insulin resistance in humans [J]. *Diabetes*, 2002, 51(3): 599-605.
- [82] Tremblay F, Krebs M, Dombrowski L, *et al.* Overactivation of S6 kinase 1 as a cause of human insulin resistance during increased amino acid availability [J]. *Diabetes*, 2005, 54(9): 2674-2684.
- [83] Lerin C, Goldfine A B, Boes T, *et al.* Defects in muscle branched-chain amino acid oxidation contribute to impaired lipid metabolism [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(10): 926-936.
- [84] Harris L L S, Smith G I, Patterson B W, *et al.* Alterations in 3-hydroxyisobutyrate and FGF21 metabolism are associated with protein ingestion-induced insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2017, 66(7): 1871-1878.
- [85] Cani P D, Bibiloni R, Knauf C, *et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470-1481.
- [86] Chassaing B, Koren O, Goodrich J K, *et al.* Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2015, 519(7541): 92-96.
- [87] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [88] Furuse M, Hirase T, Itoh M, *et al.* Occludin: A novel integral membrane protein localizing at tight junctions [J]. *J Cell Biol*, 1993, 123(6 Pt 2): 1777-1788.
- [89] Annunziata P, Cioni C, Masi G, *et al.* Fingolimod reduces circulating tight-junction protein levels and *in vitro* peripheral blood mononuclear cells migration in multiple sclerosis patients [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15371.
- [90] Wang Y, Liu H Y, Zheng M Y, *et al.* Berberine slows the progression of prediabetes to diabetes in Zucker diabetic fatty rats by enhancing intestinal secretion of glucagon-

- like peptide-2 and improving the gut microbiota [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 609134.
- [91] Gong J, Hu M L, Huang Z Y, *et al.* Berberine attenuates intestinal mucosal barrier dysfunction in type 2 diabetic rats [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 42.
- [92] Jeppesen P B. Glucagon-like peptide-2: Update of the recent clinical trials [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2 Suppl 1): S127-S131.
- [93] 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.
- [94] Elisa Kallio K A, Buhlin K, Jauhiainen M, *et al.* Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients [J]. *Innate Immun*, 2008, 14(4): 247-253.
- [95] Manco M, Putignani L, Bottazzo G F. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(6): 817-844.
- [96] Pussinen P J, Havulinna A S, Lehto M, *et al.* Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 392-397.
- [97] Chen L, Lu W, Li Y. Berberine ameliorates type 2 diabetes via modulation of *Bifidobacterium* species, tumor necrosis factor- α , and lipopolysaccharide [J]. *Inter J Clinical Experimental Med*, 2016, 9(6): 9365-9372.
- [98] Liu D, Zhang Y Y, Liu Y H, *et al.* Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(8): 513-520.

[责任编辑 王文倩]