

## 述 评

基于肠道菌群探讨葛根芩连汤治疗  
湿热型 2 型糖尿病研究进展<sup>\*</sup>赵亚萍<sup>1</sup> 杨丽霞<sup>2\*\*</sup> 甘德成<sup>3</sup> 朱向东<sup>4</sup> 梁永林<sup>1</sup>

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医药研究院, 甘肃 兰州 730050;

3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050; 4. 宁夏医科大学 宁夏银川 750004)

**摘要:**近年来世界范围内 2 型糖尿病 (Diabetes Mellitus type 2, T2DM) 的发病率不断上升。微生物学研究证实, T2DM 疾病的发生与肠道菌群数量及比例的失调有很大的关联性, 这成为研究热点。现有实验发现: 肠道菌群紊乱可通过短链脂肪酸学说、胆汁酸代谢学说、内毒素学说、支链氨基酸学说等机制来影响 T2DM 的发生发展。湿热证 T2DM 患者在临床最为常见, 该类患者胰岛素抵抗最为严重, 而动物实验研究发现葛根芩连汤可通过特定的分子机制及通路作用于肠道菌群, 通过调节胰岛  $\beta$  细胞的功能、提高胰岛素敏感性、减轻氧化应激反应, 从而调节血糖, 减轻胰岛素抵抗, 为临床治疗 T2DM 患者提供更科学的依据。但由于菌群数量庞大, 现有数据多偏重于动物实验, 且研究菌群特异性不足, 为此今后需进一步加强对 T2DM 特定菌群的研究, 以及增加临床大样本数据统计。

**关键词:** 肠道菌群; 葛根芩连汤; 湿热证; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗

中图分类号: R255.4 文献标识码: A

文章编号: 1672-0571 (2023) 02-0001-07

DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2023.02.001

Research Progress of Gegen Qinlian Decoction in Treatment of  
Damp Heat Type 2 Diabetes Based on Intestinal FloraZHAO Yaping<sup>1</sup> YANG Lixia<sup>2</sup> GAN Decheng<sup>3</sup> ZHU Xiangdong<sup>4</sup> LIANG Yonglin<sup>1</sup>

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Academy of Chinese Medicine,

Lanzhou 730050, China; 3. Gansu Province Chinese Medicine Hospital, Lanzhou 730050, China;

4. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

**Abstract:** In recent years, the incidence rate of type 2 diabetes (T2DM) is increasing worldwide. Microbiology research has confirmed that the occurrence of its disease is closely related to the imbalance of the number and proportion of intestinal flora, and has become a research hotspot. Existing experiments have found that intestinal flora disorder can affect the occurrence and development of T2DM through the mechanism of short chain fatty acid theory, bile acid metabolism theory, endotoxin theory, branched chain amino acid theory, etc. Damp-heat syndrome is the most common syndrome type in T2DM patients, and insulin resistance is the most serious in this type of patients. Animal experimental studies have found that Gegen Qinlian Decoction can act on intestinal flora through specific molecular mechanisms and pathways, regulate the function of  $\beta$  cells of pancreas islets, improve insulin sensitivity, reduce oxidative stress reaction for

\* 基金项目: 甘肃省教育厅产业支撑计划项目 (2021CYZC-03); 甘肃省教育科技创新项目产业支撑计划项目 (2021CYZC-03)

\*\* 通讯作者: 杨丽霞, 主任医师。E-mail: yanglixia-415@163.com

regulating blood glucose and reducing insulin resistance, providing a more scientific basis for clinical treatment of T2DM patients. However, due to the large and complex number of flora, the existing data are mostly focused on animal experiments, and the specificity of the research flora is insufficient. Therefore, in the future, it is necessary to further strengthen the research on the specific flora of the disease and increase the statistics of clinical large sample data.

**Key words:** Intestinal flora; Gegen Qinlian Decoction; Damp heat syndrome; Type 2 diabetes; Insulin resistance

糖尿病是指血糖升高以及胰岛素分泌和/或胰岛素作用不足所引起的碳水化合物、脂质和蛋白质代谢受损的疾病<sup>[1]</sup>。其中 2 型糖尿病 (Diabetes Mellitus type 2, T2DM) 最为常见, T2DM 是一组以胰岛素分泌绝对或相对不足、靶器官对胰岛素敏感性降低的糖脂代谢紊乱性疾病, 占糖尿病发病人数的 95%<sup>[2]</sup>。近年来大量研究证实, 肠道菌群组成结构的变化与多种代谢型疾病的发生发展关系密切<sup>[3]</sup>。葛根芩连汤作为治疗 T2DM 的临床验方, 对其具体作用机制的研究对于指导临床意义重大。本文拟从中西医两种理论角度探讨葛根芩连汤治疗湿热型 T2DM 的机制, 为临床诊治糖尿病提供新的思路。

## 1 肠道菌群与湿热型 T2DM

**1.1 肠道菌群** 肠道菌群作为新型人体“隐藏的代谢器官”, 是存在于体内一个庞大的生态系统, 其多样性巨大, 所有肠道微生物的基因组比人类的核基因组多 100 多倍<sup>[4]</sup>。根据革兰氏染色发现其组成主要包括: ①革兰氏阴性菌: 拟杆菌门 (20% ~ 25%) 和变形杆菌门 (10% ~ 15%); ②革兰氏阳性菌: 放线菌 (13%) 和厚壁菌门 (60% ~ 65%), 此四类菌门构成了大约 97% 的肠道菌群, 最重要的属梭菌属、芽孢杆菌属和支原体属<sup>[5]</sup>。相关研究证实, 菌群失调与代谢综合征、肥胖症及糖尿病等疾病密切相关。

**1.2 湿热型 T2DM** 《皇帝内经》中最早提出“消渴”“消瘴”“脾瘴”等病名, 早在《素问·奇病论》有相关记载:“……五气之溢, 名曰脾瘴。夫五味入口, 藏于胃, 脾为之行其精气, 津液在脾, 故令人口甘, 此肥美之所发也。此人必数食而多肥。肥者令人内热, 甘者令人中满, 故其气上溢, 转为消渴。”<sup>[6]</sup> T2DM 患者早期体质多以湿热为主, 湿热之邪缠绵粘滞难愈, 日久易致脾虚失于运化, 脾之散精不足, 累及各个脏腑。初期患者“三多一少”症状并不明显, 反之多见机体阳气困乏导致痰饮

水湿积聚<sup>[7]</sup>, 表现于外则是形体肥胖、肢体困倦、腹胀便溏。此类患者往往胰岛素抵抗最为严重, 组织间物质交换及血液运行障碍<sup>[8]</sup>, 久而久之, 加重 T2DM 的发展。

**1.3 肠道菌群内环境紊乱导致 2 型糖尿病的作用机制** 研究表明, 菌群的紊乱, 可通过多条作用机制影响胰岛功能, 导致胰岛素抵抗<sup>[9]</sup>, 加重 T2DM 的发展, 具体机制如下:

**1.3.1 短链脂肪酸学说** 短链脂肪酸 (Short chain fatty acids, SCFAs) 主要是乙酸、丙酸和丁酸, 它们在宿主肠道、代谢和免疫功能中发挥关键作用<sup>[10]</sup>。如维持肠道的正常功能、保持结肠上皮细胞形态完整、调节炎症和消化吸收等。SCFAs 可由人体摄入的营养物质经肠道菌群发酵产生, 其中乙酸生成途径与多种肠道细菌有关, 大多由结肠内厌氧菌产生, 丙酸主要由拟杆菌门细菌代谢产生, 二者含量上升易导致胰岛素抵抗<sup>[11]</sup>。丁酸主要产自厚壁菌门细菌, 研究表明与正常人相比, T2DM 患者的肠道中产生丁酸盐的菌群丰度明显降低, 肠道中丁酸含量降低会导致肠绒毛膜生长缓慢, 肠道屏障受损<sup>[12]</sup>。研究表明: SCFAs 可通过刺激某些增加饱腹感的激素如胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和多肽 YY (Peptide YY, PYY), 来改善胰岛素敏感性, 降低血糖<sup>[13]</sup>。其中 GLP-1 的作用是: 通过抑制食欲和摄食, 延缓胃内容物的排空, 来增加饱腹感<sup>[14]</sup>; 通过刺激胰岛  $\beta$  细胞的增殖和分化来增强胰岛素的分泌、降低胰高血糖素的分泌, 来增加葡萄糖耐量, 进而减轻胰岛素抵抗, 保护胰岛功能<sup>[15]</sup>; PYY 可通过直接到达脑屏障影响食欲以及通过迷走神经传递刺激脑干<sup>[16]</sup>。由于现代人长期高糖、高脂饮食结构, 导致肠道内环境稳态遭到破坏, 肠道菌群中优势菌产生的 SCFAs 减少, 人体能量代谢遭到破坏, 因此引发胰岛素抵抗, 加重 T2DM 的发生发展。

**1.3.2 胆汁酸代谢学说** 胆汁酸(Bile acids, BA)是在肝脏中合成的胆固醇的分解代谢产物,参与调节甘油三酯、胆固醇稳态和脂肪的吸收<sup>[17]</sup>。在肝脏合成后,BA 以甘氨酸或牛磺酸结合物的形式分泌到胆汁中(在人体中的比例约为 3:1),在肠道脂质吸收、控制肠道细菌过度生长和维持肠道屏障完整性方面起关键作用<sup>[18]</sup>。临床前研究表明,肝脏胰岛素抵抗和高血糖会增加 BA 的合成,导致 BA 组成的改变<sup>[19]</sup>。有实验表明,法尼醇 X 受体(Farnesol X receptor, FXR)是一种胆汁酸受体,在人体糖脂代谢中发挥重要作用,能够被胆汁酸配体激活,可通过对靶基因表达的调控,调节胆固醇的代谢以及脂质稳态<sup>[20]</sup>。近年来研究发现,FXR 的异常激活可促进 T2DM 的发展<sup>[21]</sup>。而胆盐水解酶和 7 $\alpha$  脱羟酶可在肠道细菌的作用下,将初级胆汁酸在回肠、结肠上段,由肠道菌酶催化,转化为次级胆汁酸<sup>[22]</sup>,抑制胆盐水解酶可以通过增加肠道牛磺酸- $\beta$ -鼠胆酸(Tauro-Beta-muricholic, T- $\beta$ -MCA)来阻断肠道 FXR 信号转导<sup>[23]</sup>。且 FXR 可以通过与其基因上游的 FXR 结合位点结合来调节鞘磷脂磷酸二酯酶 3(Sphingomyelin Phosphodiesterase 3, Smpd3)、丝氨酸棕榈酰转移酶长链碱基亚基 2(Serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 2, Sptlc2)的表达<sup>[24]</sup>。这两个蛋白的基因可以催化回肠中的神经酰胺合成,具有 FXR 结合位点<sup>[25]</sup>。神经酰胺可进一步抑制线粒体糖代谢,导致肝组织内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS),损伤胰岛  $\beta$  细胞,加速 T2DM 的发展<sup>[26]</sup>。

**1.3.3 内毒素学说** 肠道菌群根据革兰氏染色,临床主要分为两类:①厚壁菌门(革兰氏阳性菌);②拟杆菌门(革兰氏阴性菌)<sup>[27]</sup>。由于各种原因导致的菌群失调常出现革兰氏阴性菌比例增多,而革兰氏阴性菌细胞壁外壁组成成分脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)能导致腹壁通透性增大或菌群移位<sup>[28]</sup>。循环中 LPS 是肠道屏障功能受损的重要生物标志物,肥胖和糖尿病患者常提示 LPS 水平升高<sup>[29]</sup>。LPS 可激活 toll 样受体 4(Toll Like Receptor 4, TLR4),该受体可在细胞中参与表达并识别病原体<sup>[30]</sup>。LPS 与 TLR4 的结合可广泛激活

诱导炎症反应发生的细胞信号通路、影响细胞因子的表达和分泌<sup>[31]</sup>,这个过程所引发的反应可损害胰岛  $\beta$  细胞的结构功能,进而导致体内胰岛素分泌不足,血糖升高。且在小鼠实验中,对其进行慢性 LPS 输注可通过诱导肝脏胰岛素抵抗和阻碍胰岛素分泌来扰乱葡萄糖耐量,导致 T2DM 的发生<sup>[32]</sup>。

**1.3.4 支链氨基酸学说** 支链氨基酸(Branched chain amino acids, BCAAs)以游离氨基酸的形式存在于循环血浆中,因其特定的载体几乎能被所有组织吸收<sup>[33]</sup>。研究发现:循环 BCAAs 水平的升高与肥胖和胰岛素抵抗状态有关<sup>[34]</sup>。在国外一项由 277 名胰岛素抵抗、非糖尿病的丹麦受试者组成的里程碑式研究中, Pedersen 等<sup>[35]</sup>证实编码参与 BCAAs 合成的酶的基因丰度与胰岛素抵抗呈正相关。此外,研究确定了普氏菌和普通拟杆菌是导致 BCAA 生物合成升高的主要物种。国外一项宏基因组结合血清代谢组学的关联研究中,对 118 名肥胖和 105 名体型偏瘦的成年健康中国人进行分析,揭示了循环中与代谢物变化相关的肥胖者有关肠道菌群的特征:即肥胖个体的肠道菌群具有更强的产生芳香族氨基酸和支链游离氨基酸的潜能,且发现此类个体 BCAA 的降解途径所剩无几<sup>[36]</sup>。因此循环 BCAA 水平升高与胰岛素抵抗和 T2DM 的发展正相关。

**2 葛根芩连汤调节肠道菌群治疗湿热型 T2DM 的现状**

**2.1 葛根芩连汤治疗湿热型 T2DM 的认识** 葛根芩连汤载于《伤寒论》太阳病篇第 34 条“太阳病,桂枝证,医反下之,利遂不止,脉促者,表未解也……葛根芩连汤主之。”<sup>[37]</sup>用于太阳病表证未解、邪陷阳明,大肠湿热壅滞,传导失司,迫津外泄。方中葛根解毒生津,升脾胃清阳而治下利为君;黄芩、黄连苦寒清内热、厚肠燥湿;甘草和里缓急调和诸药。全方经临床辨证可用于湿热壅阻中焦之胃纳太过而脾运不及之 T2DM 患者。

**2.2 葛根芩连汤基于肠道菌群作用机制的研究**  
**2.2.1 调节胰岛  $\beta$  细胞的功能,促进血糖代谢** 糖异生和糖原分解障碍导致肝糖输出量增加,是 T2DM 患者空腹血糖升高的主要病理因素,葛根芩

连汤可抑制肝脏过度糖异生来减少内源性葡萄糖生成<sup>[38]</sup>。肠道菌群可激活 FXR 靶向控制神经酰胺合成的基因,从而调节神经酰胺的合成,而葛根芩连汤可抑制肠道 FXR,能够降低体内神经酰胺的浓度<sup>[39]</sup>。神经酰胺可调节 ERS,增强肝脏线粒体柠檬酸合酶活性,降低肝脏线粒体乙酰辅酶 A 和丙酮酸羧化酶的活性,从而保护胰岛  $\beta$  细胞,控制血糖水平<sup>[40]</sup>。进一步研究发现,葛根芩连汤可以显著降低 T2DM 大鼠的排尿次数、饮水量和饮水量,增加活动量,减轻 T2DM 大鼠的体重,能够显著降低其体内的血清胰岛素和糖化血红蛋白含量<sup>[41]</sup>,可抑制 T2DM 大鼠肝组织中需肌醇酶(Inositol requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶 R 样内质网激酶(Protein kinase R (PKR)-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、活化转录因子 6 抗体(Activating transcription factor 6 $\alpha$ , ATF6 $\alpha$ )和钙离子结合分子伴侣(78-kD glucose-regulated protein/Bacterial intravenous protein, GRP78/BIP)中 mRNA 的表达,BiP/GRP78 是一种钙离子结合分子伴侣,主要定位于内质网<sup>[42]</sup>,是一种高度保守的、对于维持细胞正常活性非常重要的蛋白,可抑制内质网应激蛋白 ATF6 的表达、 $\alpha$  和 BIP 蛋白及肝组织中 IRE1 和 PERK 的磷酸化,这些因子是内质网应激的标志蛋白,糖尿病诱发的内质网应激可加重胰岛  $\beta$  细胞的损伤<sup>[43]</sup>。而葛根芩连汤可通过降低血清神经酰胺含量来降低 T2DM 大鼠肝组织内质网应激,进而保护胰岛  $\beta$  细胞,改善糖脂代谢<sup>[44]</sup>。由此可见,葛根芩连汤对于糖代谢、降血糖具有多层次、多靶点的治疗。

**2.2.2 促进胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗** 越来越多研究表明,T2DM 是一种低度炎症的慢性状态,这与胰岛素抵抗的发展有关。中药可通过参与胰岛素信号通路的一些有前景的靶基因如过氧化物酶体增值物激活受体(Peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)、靶向葡萄糖转运蛋白(Glucose Transporters, GLUTs)、磷脂酰肌醇-3-激酶(Phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)和腺苷酸活化蛋白激酶(Amp-activated protein kinase, AMPK)来有效改善胰岛素抵抗,葛根芩连汤不仅可以很好地控制血糖和体重,还可以降低糖尿病 SD 大鼠

的甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白的血脂谱<sup>[45]</sup>。此外,PPAR $\gamma$  被激活不仅可以增加胰岛素敏感基因的表达,还可以促进甘油三酯合成基因的表达,葛根芩连汤作为一种新型的 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  受体激动剂,可增加糖尿病大鼠棕色脂肪中脂肪细胞 PPAR $\gamma$  和 PPAR $\alpha$  的表达和活性,且 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  在脂质转运、分解代谢和储存的微调中发挥互补作用<sup>[46]</sup>。葛根芩连汤可以将糖尿病大鼠棕色脂肪组织中过量的葡萄糖转化为脂肪酸来治疗大鼠的糖尿病<sup>[47]</sup>,PPAR $\gamma$  是棕色脂肪组织中唯一高度表达的核转录因子,肠道菌群代谢的变化可以上调 PPAR $\gamma$  的表达,它激活胰岛素敏感基因的表达,加速细胞对葡萄糖的摄取和利用,从而减轻由于高脂饮食所诱导的胰岛素抵抗<sup>[48]</sup>。

**2.2.3 清除炎症因子,减轻氧化应激反应** 实验研究中,对高脂饮食喂养 4 w 后的大鼠单次腹腔注射链脲佐菌素进行造模(对大鼠的胰岛  $\beta$  细胞进行选择性的破坏,诱发大鼠产生糖尿病)<sup>[49]</sup>,对其进行葛根芩连汤灌胃治疗,在大鼠肠道微生物群中发现了葛根芩连汤的降血糖作用<sup>[50]</sup>。研究还发现高脂肪、高热量和低纤维饮食可促进肠道内革兰氏阴性菌的过度生长,从而增加肠道屏障的通透性,导致血浆 LPS 水平升高<sup>[51]</sup>。肠道通透性和血浆 LPS 水平增加的这种组合诱导促炎细胞因子和 C 反应蛋白的产生,诱导胰岛素受体底物 1 (Insulin receptor substrate 1, IRS1) 的丝氨酸磷酸化,导致胰岛素抵抗<sup>[52]</sup>。结果显示葛根芩连汤对大鼠胰岛功能具有保护作用,能够恢复肠道通透性并抑制 T2DM 大鼠的炎症,例如增加结肠中血清 C-肽、闭合蛋白(occludin)和 claudin-1 的水平,同时也改善血清炎症的表达<sup>[53]</sup>。肠道通透性的增加导致血清内毒素水平的增加,而葛根芩连汤可通过调节肠道微生物群的结构来清除炎症因子,改善高血糖并保护胰岛功能<sup>[54]</sup>。

### 3 讨论

T2DM 的发病与生活方式的改变、遗传等因素密切相关,历代医家认为该病的发生主要是由于人们饮食偏于高盐高糖高脂,导致脾胃功能受损,胃受纳太过,而脾之散精不足,痰湿燥热夹杂,影响脾之运化,日久累及各个脏腑,致津液亏虚,阴

虚内热,终成消渴。仝小林院士经过大量临床观察,发现湿热型 T2DM 发病率最高、且该类患者症状类似于《素问·奇病论》中对“脾瘅”概念的描述,推论其发生发展过程,与现代医学“代谢综合征”基本一致,二者具有共同的诱因——肥胖,共同的病机——“中满内热”<sup>[55]</sup>。并指出该病治法是“大剂消导以消中满,重用苦寒以清内热。”<sup>[56]</sup>

肠道菌群是人体内十分重要的生态系统,随着研究的深入,发现其与糖尿病发生发展密切相关,主要可通过 SCFAs、BA 代谢、LPS、BCAA 等机制影响 T2DM 的发展。但由于其菌群数量庞杂处于动态平衡,影响因素良多,对于更加精确的分子、靶点、信号通路等作用机制的研究尚有欠缺,因此今后应该更加系统的研究菌群紊乱导致该病的机理,找出与 T2DM 有关的特定菌群,以便进行靶向治疗。葛根芩连汤作为经典方剂,临床适应症广泛,实验研究发现:该方可通过多种分子机制调节菌群来改善胰岛  $\beta$  细胞的功能、促进胰岛素敏感性、减轻氧化应激反应,但已有研究的缺点是存在对该方的临床大样本数据统计不足、结局指标缺乏、信号通路缺乏明确等问题,且现有研究多偏向动物实验,而对肠道菌群、基因表达等病理机制缺乏大量规范的临床实验研究。因此,未来应多倾向于临床病理研究,为临床上更精确的应用葛根芩连汤治疗湿热型 T2DM 患者提供证据。

参考文献

[1] 李璐,王玉琳,秦鸿宇,等. 小檗碱调节肠肝轴治疗非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. 中草药,2021,52(5): 1501-1509.

[2] 欧璐,李晓琴,李宇,等. 加味黄连温胆汤治疗新诊 2 型糖尿病痰(湿)热互结证临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(1):128-134.

[3] 刘嘉钰,王艳东. 肠道菌群在代谢疾病中作用的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制,2020,28(8):627-631.

[4] 赵祥,刘红玲,杨盼,等. 滴灌对苜蓿根际土壤细菌多样性和群落结构的影响[J]. 微生物学通报,2019,46(10):2579-2590.

[5] 徐波,黄小英,岳仁宋. 基于“内伤伏邪”理论探讨肠道菌群紊乱致糖尿病发病的机理[J]. 成都中医药大学学报,2020,43(4):19-21,26.

[6] 李金垚,刘尚建,荆鲁,等. 国医大师吕仁和从“脾常备

化”认识糖尿病发病机制[J]. 中医学报,2021,36(8): 1679-1682.

[7] 魏军平,柏力菊,魏璠. 浅论“消渴”与糖尿病名候疏义[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2019,21(1): 54-58.

[8] 田苗,马伯艳,刘春红,等. 浅析“湿热”在胰岛素抵抗发生发展中的作用[J]. 中医药学报,2018,46(1):88-90.

[9] 王雅芸,鲁一兵. 肠道菌群和老年 2 型糖尿病的研究进展[J]. 实用老年医学,2018,32(5):412-416.

[10] 张钰涵,梅其炳,牛银波. 短链脂肪酸调控骨代谢的作用及机制的研究进展[J]. 微生物学通报,2021,48(11):4306-4314.

[11] 孔文文,王朝霞. 粪便代谢产物及与肠道微生态相关性研究进展[J]. 中国实用儿科杂志,2018,33(5): 391-395.

[12] 杨玥,吴晓康. 中医药干预肠道菌群防治糖尿病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(7):219-227.

[13] 白永松,马恺笛,孟庆维,等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇致动物厌食和呕吐机制的探讨[J]. 动物营养学报, 2021,33(3):1230-1239.

[14] Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease[J]. Molecular Metabolism,2021,46:101090.

[15] Guida C, Stephen SD, Watson M, et al. PYY plays a key role in the resolution of diabetes following bariatric surgery in humans[J]. EBioMedicine,2019,40:67-76.

[16] 郭蕊,韦祁山,李雯彬,等. 短链脂肪酸通过肠脑轴改善肥胖的研究进展[J]. 临床荟萃,2019,34(12): 1148-1152.

[17] 何海,黄翰文,施晓艳,等. 丹皮酚调控 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠胆汁酸代谢发挥抗动脉粥样硬化作用[J]. 中国动脉硬化杂志,2021,29(2):123-128,165.

[18] 王文晓,乐世俊,刘娟,等. 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[J]. 中草药,2020, 51(1):216-228.

[19] Jiang CT, Xie C, Li F, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease [J]. The Journal of Clinical Investigation,2015,125(1): 386-402.

[20] 颜勇,李旭忠,周舟,等. 法尼醇 X 受体对代谢调控作用的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志,2016,8(5):

- 306-309.
- [21] Li F, Jiang CT, Krausz KW, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity [J]. *Nature Communications*, 2013, 4: 2384.
- [22] 周子钧, 纪越, 李俊辰, 等. 肠道菌群在 2 型糖尿病中的作用机制及中药的调控作用[J]. *医学综述*, 2021, 27(16): 3237-3243.
- [23] Hudish LI, Reusch JE, Sussel L. B Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(10): 4001-4008.
- [24] Xi YF. Role of farnesoid X receptor in hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 121: 109609.
- [25] Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance [J]. *Physiology (Bethesda, Md)*, 2016, 31(4): 283-293.
- [26] Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2009, 9(10): 692-703.
- [27] 陈晓宁, 封托, 侯祥, 等. 雌性罗氏鲐鼠肠道微生物群落与功能预测的初步分析[J]. *野生动物学报*, 2021, 42(2): 411-419.
- [28] 刘洪玉, 乔虹. 2 型糖尿病与肠道菌群关系的研究进展 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2022, 21(1): 55-58.
- [29] 李欣, 吴伟华. 肠道稳态与慢性低度系统性炎症 [J]. *医学综述*, 2018, 24(7): 1354-1359.
- [30] Gojda J, Cahova M. Gut microbiota as the link between elevated BCAA serum levels and insulin resistance [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(10): 1414.
- [31] Newgard CB, An J, Bain JR, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance [J]. *Cell Metabolism*, 2009, 9(4): 311-326.
- [32] 甘巧, 孟庆雄. 肠道菌群及其代谢产物与 T2DM 发病机制及干预措施 [J]. *中国生物工程杂志*, 2022, 42(3): 62-71.
- [33] 王凡雅, 张日新. 益气养阴活血通络法治疗早期糖尿病肾病的临床研究 [J]. *现代中医药*, 2020, 40(4): 76-79.
- [34] 巩振东, 刘春莹. 糖尿病肾病水肿的中医药治疗研究进展 [J]. *现代中医药*, 2015, 35(2): 79-82.
- [35] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 376-381.
- [36] Liu RX, Hong J, Xu XQ, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention [J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(7): 859-868.
- [37] 严景妍, 李兵, 曾治君. 从二阳结论治 2 型糖尿病 Meta 分析 [J]. *中医临床研究*, 2018, 10(19): 139-143.
- [38] 杨茜, 邹大进. 肥胖与 2 型糖尿病的共同起源: 能量过剩引发肝脏胰岛素抵抗 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(2): 116-119.
- [39] Sui M, Chen GF, Mao XD, et al. Gegen Qinlian Decoction ameliorates hepatic insulin resistance by silent information Regulator1 (SIRT1)-dependent deacetylation of forkhead box O1 (FOXO1) [J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019, 25: 8544-8553.
- [40] Zhou Q, Song N, Wang SQ, et al. Effect of Gegen Qinlian Decoction on hepatic gluconeogenesis in ZDF rats with type 2 diabetes mellitus based on the farnesol X receptor/ceramide signaling pathway regulating mitochondrial metabolism and endoplasmic Reticulum stress [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2021, 2021: 9922292.
- [41] 龙伟清, 彭永健, 何晓敏, 等. 青钱柳叶提取物对 2 型糖尿病模型大鼠的治疗作用 [J]. *中药材*, 2015, 38(11): 2386-2389.
- [42] 张煦坚, 赵振群, 刘万林. 激素性股骨头缺血坏死发病机制中的内质网应激 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(11): 1759-1765.
- [43] Tu J, Zhu S, Li B, et al. Gegen Qinlian Decoction coordinately regulates PPAR $\gamma$  and PPAR $\alpha$  to improve glucose and lipid homeostasis in diabetic rats and insulin resistance 3T3-L1 adipocytes [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 811.
- [44] 丁然然, 杨明霞. 复方中药治疗糖尿病及其并发症的研究进展 [J]. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(5): 36-39.
- [45] Luo XX, Zhu SL, Li BT, et al. Gegen Qinlian Decoction activates PPAR $\gamma$  to ameliorate adipocytic insulin resistance in diabetic SD rats and IR-3T3-L1 adipocytes [J].

China Journal of Chinese Materia Medica, 2017, 42(23): 4641-4648.

[46] Moraes-Vieira PM, Saghatelian A, Kahn BB. GLUT4 expression in adipocytes regulates denovo lipogenesis and levels of a novel class of lipids with antidiabetic and anti-inflammatory effects[J]. Diabetes, 2016, 65(7): 1808-1815.

[47] Tian JX, Bai BB, Gao ZZ, et al. Alleviation effects of GQD, a traditional Chinese medicine formula, on diabetes rats linked to modulation of the gut microbiome[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021, 11:740236.

[48] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders[J]. Nature, 2006, 444(7121): 860-867.

[49] 韩栩珂, 陈一丁, 陈慧臻, 等. 2 型糖尿病神经源性膀胱大鼠模型的建立与评价[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(17): 2713-2719.

[50] 杨光, 何浩强, 陈光, 等. 中药调节肠道菌群干预冠心病及其危险因素的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(1): 29-36.

[51] 王洋, 韩玉生, 赵福红, 等. 基于肠道菌群探讨黄精水提物改善高脂高糖饮食所致大鼠认知功能损伤的作用机制[J]. 中医药信息, 2022, 39(3): 33-42.

[52] 李贺赞, 刘文科. 黄连、清半夏、瓜蒌子治疗痰热互结型代谢综合征经验: 全小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 12-14.

[53] 洪雪珮, 庞书勤, 葛莉, 等. 薯蓣粥对 2 型糖尿病大鼠肠道通透性的影响[J]. 食品工业科技, 2022, 43(4): 379-386.

[54] 林艺娟, 丁健, 黄循铷, 等. 粪菌移植对小鼠实验性结肠炎 TLR4 信号通路及肠黏膜屏障的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(3): 256-263, 270.

[55] 全小林, 姬航宇, 李敏, 等. 脾瘅新论[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(8): 988-991.

[56] 黄柔, 喻嵘, 谭艳, 等. 基于“脾瘅”理论探讨 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(2): 159-161.

(修回日期: 2022-09-20 编辑: 杨芳艳)