

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.018

综 述

## 中医药调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病研究进展

孙玲玲综述 高怀林审校



基金项目: 河北省重点研发计划项目(223777155D); 河北省中医药管理局科研计划项目(2023179)

作者单位: 450046 郑州, 河南中医药大学(孙玲玲); 050090 石家庄, 河北以岭医院内分泌科(高怀林)

通信作者: 高怀林, E-mail: gaohuilin@126.com

**【摘要】** 糖尿病是一种严重的糖代谢异常疾病, 其中 2 型糖尿病是由多种复杂原因引起胰岛素分泌相对缺乏、胰岛素敏感性下降, 表现为血糖升高及蛋白质、脂质代谢异常, 随着病程的发展会伴随多种并发症。现代药理研究表明, 肠道微生态环境失调可通过多种通路影响糖脂正常代谢, 导致肥胖, 甚至是胰岛素抵抗, 因此, 2 型糖尿病的发生发展与肠道微生态有着密切联系。中医药基于辨证论治原则, 通过抑制肠道致病菌, 促进益生菌, 调节肠道菌群结构, 积极调节肠道微环境恢复平衡, 防治 2 型糖尿病。文章就近年来中医药调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病的相关文献进行整理, 对其研究进展和治疗方法进行综述。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 肠道菌群; 中医药; 研究进展**【中图分类号】** R587.1 **【文献标识码】** A

**Research progress of traditional Chinese medicine in regulating intestinal flora in the treatment of type 2 diabetes mellitu** Sun Lingling\*, Gao Huailin. \* Henan University of Traditional Chinese Medicine, Henan Province, Zhengzhou 450046, China

Corresponding author: Gao Huailin, E-mail: gaohuilin@126.com

Funding program: Key R&amp;D Plan Projects in Hebei Province(223777155D); Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Research Program Project(2023179)

**【Abstract】** Diabetes is a serious disorder of glucose metabolism, in which type 2 diabetes is caused by a variety of complex causes of relative lack of insulin secretion and decreased insulin sensitivity. It is characterized by elevated blood glucose, abnormal glucose protein metabolism and abnormal lipid metabolism, which will be accompanied by a variety of complications with the development of the course of the disease. Modern pharmacological studies have shown that intestinal microecological environment disorders can affect the normal metabolism of glucose and lipids through a variety of pathways, leading to obesity and even insulin resistance. Therefore, the occurrence and development of type 2 diabetes is closely related to intestinal microecology. Based on the principle of syndrome differentiation and treatment, traditional Chinese medicine can prevent and treat type 2 diabetes by inhibiting intestinal pathogenic bacteria, promoting probiotics, regulating the structure of intestinal flora, and actively regulating intestinal microenvironment to restore balance. In this paper, based on the relevant literature on the treatment of this disease in recent years, the research progress and treatment methods of traditional Chinese medicine are summarized as follows.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; Intestinal flora; Traditional Chinese medicine; Research progress

糖尿病是一种表现为糖代谢异常的慢性疾病, 以胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能受损为特征<sup>[1]</sup>。糖尿病发病率及致死率高, 对人类生命健康有着严重的威胁, 在致死率排名中, 糖尿病在恶性肿瘤、心脑血管疾病之后, 位居第三, 因此被称为“第三杀手”<sup>[2]</sup>。2 型糖尿病具体的发病机制目前尚未明确, 但其发病率近年来在我国呈现逐步增长的态势。2019 年国际糖尿病联合会(IDF)对全球糖尿病患病率进行预测, 数据表明, 全球糖尿病患者人数在 2045 年将进一步攀升, 总人数将高达 7 亿, 而其中 2 型糖尿病患者的比例约占总数的 90%, 我国糖尿病患病

率将位居全球首位<sup>[3]</sup>。人体不同区域都存在微生物生态系统, 超过 70% 的微生物群生活在胃肠道中, 而这些微生物群被称为“第二套基因组”, 其与机体中许多疾病都有着密切关系, 影响着人体各个系统, 具有极大临床研究价值<sup>[4]</sup>。近年来很多现代药理研究表明, 肠道菌群可以通过产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、调节胆汁酸、引发慢性炎症反应等方式影响人体糖脂代谢及平衡状态, 进一步导致肥胖、胰岛素敏感性降低、甚至是糖尿病, 因此, 肠道微环境的平衡与 2 型糖尿病的发生发展有着密切联系, 肠道菌群被认为是未来治疗 2 型糖尿病

的新靶点<sup>[5]</sup>。

### 1 肠道菌群与 2 型糖尿病

目前肠道菌群被认为是参与人体代谢的一个独立的器官,越来越多的证据表明,肠道微生态环境状态是否平衡与 2 型糖尿病密切相关<sup>[6]</sup>。近期研究发现,通过调节肠道微生物,可以改善代谢功能障碍患者的胰岛素敏感性<sup>[7]</sup>。研究者对比分析了 42 项研究认为,在大约一半的 2 型糖尿病患者的微生物组中,拟杆菌、双歧杆菌、玫瑰尿、粪杆菌和嗜黏蛋白阿克曼菌中至少有一个减少,而肠道菌群在炎症反应的调节、肠道通透性、葡萄糖的代谢等方面均有影响,其中双歧杆菌、拟杆菌、放线菌与 2 型糖尿病关系密切<sup>[8]</sup>。研究显示与健康人对比,在 2 型糖尿病患者的肠道中,厚壁菌门丰度有所增加,而拟杆菌门丰度相对减少。研究表明,拟杆菌与厚壁菌的比率与 OGTT 测定的血浆葡萄糖值呈显著正相关<sup>[9]</sup>。马红梅等<sup>[10]</sup>通过观察 2 型糖尿病患者肠道菌群的特征发现 2 型糖尿病患者有肠道菌群失调,而肠道中的柔嫩梭菌属、乳酸菌属和双歧杆菌属与糖代谢存在相关性。Hwang 等<sup>[11]</sup>发现,在饮食诱导肥胖小鼠的肠道菌群中,厚壁菌与拟杆菌的比例上升,厚壁菌可引起过度的热量摄入,影响人体糖脂代谢和基因表达,导致低水平炎症反应,导致 2 型糖尿病的发生发展。Gou 等<sup>[12]</sup>选择与 2 型糖尿病相关的肠道微生物构建了微生物组风险评分(MRS),通过研究发现 MRS 与葡萄糖增量呈正相关,证明了肠道微生物的紊乱会引起糖脂代谢异常,从而进一步对 2 型糖尿病的发生发展产生影响。

### 2 肠道菌群参与 2 型糖尿病发病机制

肠道菌群主要通过一些代谢产物参与 2 型糖尿病的发生发展,如短链脂肪酸、内毒素及胆汁酸(BAs)等。短链脂肪酸是肠道菌群的重要代谢产物之一,肠道菌群将小肠内的代谢物经发酵而形成短链脂肪酸,其主要成分包括乙酸、丙酸和丁酸等,由 1~6 个碳原子组成,具有调节代谢、免疫及细胞增殖等作用<sup>[13]</sup>。作为肠道微生物群的发酵产物,短链脂肪酸可与肠道内分泌细胞的 G 蛋白偶联受体 Gpr41 结合促进肠道激素肽 PYY 分泌,抑制肠道活动亢进状态;还可以和 Gpr43 结合促进 GLP-1 的分泌,GLP-1 可减缓胃排空和肠道运输,有助于能量吸收,继而调节血糖水平,刺激胰岛素分泌,改善胰岛素敏感性<sup>[14-15]</sup>。肠道菌群失调可以引发代谢性内毒素血症,其机制是肠道菌群失调会对肠道天然的机械屏障产生影响,菌群结构的改变使肠道黏膜受损,而天然屏障作用减弱使人体内的代谢废物因肠道通透性增加而更易进入血液。代谢性内毒素血症是通过与免疫细胞表面受体结合,刺激白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等引发慢性低水平炎症反应的促炎因子的表达,进而导致肥胖、胰岛素抵抗及糖尿病<sup>[16]</sup>。脂多糖(LPS)在代谢性内毒素血症中有着关键作用,研究表明,在肠道菌群引起胰岛素抵抗的过程中,LPS 起着重要作用,LPS 含量在 T2DM 患者的血液中较正常人显著增多<sup>[17]</sup>。胆汁酸可以促进营养吸收,是调节脂质和能量代谢的核受体的内源性配体<sup>[18]</sup>。食物被摄入时,BAs 被释放到小肠中帮助消化和吸收膳食脂肪,肠道中的 BAs 在回肠中被重吸收以返回肝脏进行再分泌,BAs 的循环是维持全身葡萄糖、脂质和能量稳态以防止高血糖,血脂异常和肥胖的重要生

理机制<sup>[19]</sup>。肠道菌群参与了 BAs 的合成与代谢,并发挥着重要的作用。BAs 可与相关信号分子核受体法尼醇 X 受体(FXR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5(TGR5)相结合,参与维持机体糖脂代谢,刺激 PYY 和 GLP-1 的表达,控制血糖水平<sup>[20]</sup>。

### 3 基于肠道菌群的中医药治疗 2 型糖尿病

古代医家早已有关于粪便治疗疾病的记载,其中人粪入药最早见于《五十二病方》。金汁,又名“粪清”,叶天士在《温热论》中记载:“营分受热……若加烦躁、大便不通,金汁亦可加入”,以此常用金汁来治疗热入营血之证。晋代医家葛洪的《肘后备急方》中记载:“绞粪汁,饮数合至一二升,谓之黄龙汤,陈久者佳”。李时珍《本草纲目》记载:“粪清,苦、寒,治天行热狂热疾、中毒、恶疮、热毒、湿毒,大解五脏实热,饭和作丸,清痰,消食积,降阴火”,详细列举了粪清的功效。现代研究发现金汁可通过提高脂多糖来增加小鼠肠道内有益菌的丰度<sup>[21]</sup>。目前多项研究结果表明,通过中药、针灸、推拿等方式可以改善肠道菌群结构从而防治糖尿病,中医药对肠道微环境的调节是多靶点、多层次的协同作用,其主要机制在于降低有害菌的丰度、促进有益菌的生长,激活相关信号通路及基因表达,改善胰岛素抵抗。

3.1 中药单体及提取物 中药中的有效成分多在消化道中与肠道菌群产生相互作用,改善肠道菌群结构,调节血糖。张竞男等<sup>[22]</sup>发现,黄芪中的黄芪多糖可以提高高脂饮食小鼠拟杆菌门/厚壁菌门比例,增加双歧杆菌的丰度,调节小鼠肠道菌群状态,改善肠道微环境,抑制 LPS 诱导的肠道炎症反应。高文静等<sup>[23]</sup>将黄芪 VLN<sub>s</sub> 灌药给 db/db 糖尿病小鼠,发现黄芪 VLN<sub>s</sub> 显著改善了小鼠肠道菌群失调,降低有害菌相对丰度,黄芪 VLN<sub>s</sub> 可能通过调节肠道菌群中厚壁菌门/拟杆菌门的比例来降低 db/db 糖尿病小鼠的血糖。小檗碱是黄连的主要成分,现代研究证明其在改善血糖、血脂、胰岛素抵抗等方面有重要作用。武雪扬等<sup>[24]</sup>通过大量研究发现,小檗碱可能通过调节肠道菌群从而影响 SCFAs,激活 AMPK 信号通路,抑制 NADPH 氧化酶活性,影响血糖水平。陈君诚<sup>[25]</sup>研究发现,知母多糖可以降低 db/db 小鼠厚壁菌门/拟杆菌门比例,显著改善小鼠肠道菌群结构,知母多糖中的 AABP-1B 和 AABP-2B 可以增加小鼠肠道中双歧杆菌、乳酸菌、嗜黏蛋白阿克曼菌等菌群丰度,进而降低血糖水平。Yan 等<sup>[26]</sup>证明,知母提取物可以帮助促进有益菌的生长并抑制有害菌,恢复肠道微环境平衡,同时可以触发过氧化物酶 PRDX4 的基因表达,促进胰腺细胞再生并恢复胰岛细胞功能。白藜芦醇可增加肥胖小鼠的肠道菌群丰度,增加肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌丰度,降低血糖、炎症因子,改善胰岛素抵抗<sup>[27]</sup>。麦冬皂苷中的活性成分麦冬皂苷 D 可以调节高脂饲养小鼠的肠道菌群,调控厚壁菌门和拟杆菌门丰度,改善其血脂水平<sup>[28]</sup>。水苏糖是地黄主要的活性成分之一,康颖等<sup>[29]</sup>发现,水苏糖可降低艰难梭菌感染(CDI)小鼠肠道内艰难梭菌含量,增加小鼠拟杆菌门、厚壁菌门的相对丰度,改变小鼠肠道菌群结构。姜黄素是从中药姜黄中提取的多酚类物质,朱艳娟<sup>[30]</sup>等研究发现,姜黄素可通过激活胰岛素信号通路磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt),促进葡萄糖转运蛋白(GLUT4)向细胞膜转位,增加骨骼肌葡萄糖摄取,从而改善胰

岛素抵抗。大黄酸是大黄、何首乌等中草药的主要成分,郑舟琴<sup>[31]</sup>研究发现大黄酸可丰富肠道菌群 OTUs,增加血浆活性 GLP-1 的浓度及肠道有益菌的相对丰度,逆转拟杆菌与厚壁菌的比例,证明了大黄酸可能是通过改善肠道菌群结构从而发挥降糖作用。

**3.2 中药复方** Chen 等<sup>[32]</sup>发现,半夏泻心汤可以降低乳酸杆菌、肠杆菌等肠道菌的丰度,降低厚壁菌/拟杆菌的比例,减少血清中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  炎症因子。刘玲等<sup>[33]</sup>对比发现,七味白术散治疗后患者肠道内属水平上的拟杆菌和普雷沃氏菌增加,拟普雷沃菌属水平下降,结果表明,七味白术散可有效调节脾虚湿困型肥胖症患者肠道菌群,改善糖脂代谢。张秀婷等<sup>[34]</sup>使用七味白术散对 2 型糖尿病大鼠进行 4 周干预,结果发现,七味白术散可增加多种短链脂肪酸产生菌的丰度,抑制病原菌生长,改善胰岛素抵抗。聂可馨等<sup>[35]</sup>通过使用乌梅丸悬浮液对肥胖小鼠进行 4 周灌胃,结果发现乌梅丸悬浮液可以减轻模型组小鼠白色脂肪组织的体积、改善纤维化,刺激棕色脂肪组织的生成与活性,治疗肥胖症;并使用 16S rRNA 高通量测序发现乌梅丸组肥胖小鼠的厚壁菌门与拟杆菌门比率较模型组显著下降。厚壁菌门/拟杆菌门比率被证明可以调节短链脂肪酸水平,抑制慢性炎症反应,促进 GLP-1 的分泌,改善胰岛素抵抗<sup>[36]</sup>。杨茂艺等<sup>[37]</sup>研究发现,与对照组比较,肠道菌群的变化对半夏泻心汤具有依赖性,半夏泻心汤可以提高 T2DM 模型大鼠肠道菌群的多样性及肠道有益菌的丰度,诱导肠道菌群结构变化,有助于改善 T2DM 模型大鼠的胰岛功能,从而降低血糖水平。姜广坤等<sup>[38]</sup>研究发现,连梅汤可显著提高 db/db 糖尿病小鼠肠道菌群中拟杆菌的丰度,降低厚壁杆菌的丰度,对小鼠的血糖具有调节作用。何文娇等<sup>[39]</sup>采用 16S rDNA 检测黄连解毒汤对 db/db 小鼠肠道菌群的影响,与模型组比较,黄连解毒汤组肠道菌群的门和属水平均发生变化,有益菌明显增加,可通过减轻肠道内炎症反应调整小鼠的肠道内微生态平衡。丘文龙等<sup>[40]</sup>的研究结果显示,生脉散组 2 型糖尿病大鼠的 SCFAs 含量及厚壁菌门、拟杆菌门、疣微菌门的丰度显著高于正常组,生脉散改善糖脂代谢的机制可能与调节体内肠道菌群的结构有关。

**3.3 中医外治法** 目前中医外治法对于改善 2 型糖尿病肠道菌群的研究较少,现有的文献主要以针灸、推拿调节肠道菌群失调的改善为主。陈新华<sup>[41]</sup>通过使用“调脏通络”电针对 2 型糖尿病小鼠进行针刺治疗,结果发现模型小鼠在电针干预后肠道菌群的丰度、有益菌及多样性提高,有害菌减少,体质量及血糖状况有明显改善,证实了电针干预对 2 型糖尿病小鼠的肠道菌群及血糖有调节作用。王紫欣<sup>[42]</sup>通过对 2 型糖尿病患者进行针刺干预后,发现经针刺治疗后患者肠道内的革兰阳性菌减少,如厚壁菌门、梭菌属、肠球菌属等;增加了拟杆菌门和双歧杆菌的丰度,拟杆菌门与厚壁菌门比例升高;调节了参与短链脂肪酸生成的菌群丰度。证实了针刺对于治疗 2 型糖尿病患者肠道菌群紊乱的有效性。司原成<sup>[43]</sup>通过 16S rDNA 检测肥胖小鼠模型肠道菌群序列变化,发现肥胖小鼠模型体内厚壁菌门显著高于正常组,拟杆菌门显著低于正常组。在经过针灸干预后,优势菌种拟杆菌门与厚壁菌门的比例显著提高,肠道菌群

失调得到改善,进一步证实了针刺对肠道菌群的调节作用。温静怡等<sup>[44]</sup>以“温阳化浊”为法对肥胖小鼠的中脘穴、天枢穴、神阙穴、关元穴进行艾灸干预,观察艾灸干预后肥胖小鼠的肠道菌群结构的改变,发现干预后的肥胖小鼠肠道菌群中双歧杆菌、乳酸菌等有益菌丰度有明显提高,而炎症相关的 Delta-变形菌数量减少,因此表明通过艾灸干预对肠道菌群具有积极的调节作用。桑佳佳等<sup>[45]</sup>运用“健脾化浊”推拿法对“脾虚浊滞证”的 2 型糖尿病患者进行推拿治疗,发现可有效减轻患者糖代谢紊乱及肠道菌群紊乱。

#### 4 不足与展望

目前较为公认的肠道菌群失调诱发 2 型糖尿病的发生机制主要围绕在短链脂肪酸理论、胆汁酸理论、内毒素理论等。这些发病机制多体现在药物治疗、手术治疗和饮食运动治疗等方面,目前的治疗方案均是通过增加肠道有益菌如短链脂肪酸、促进胆汁酸代谢、降低肠道通透性、减轻机体低水平炎症反应、刺激肠道激素分泌的作用机制,从而改善胰岛素抵抗,达到治疗糖尿病的目的,但这些新型的肠道菌群治疗方法应用于临床具有一定局限性,肠道菌群的复杂性、新型治疗方法循证医学和临床研究大数据的缺乏,都需要进一步探索和研究。研究表明,肠道菌群紊乱与糖尿病的发生有密切的关系。中药复方的协同作用可通过对肠道菌群多靶点的调节从而影响短链脂肪酸水平,促进糖脂代谢,抑制慢性炎症反应,改善胰岛素抵抗。在调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病方面,中医药彰显其在临床治疗上不良反应低、疗效持久的显著优势。中医药调节肠道菌群多靶点、多途径的作用机制,为临床治疗 2 型糖尿病提供了一个新思路、新方向,对于干预、预防糖尿病及其并发症的发生有着极大的研究价值。因此,深入研究中医药治疗 2 型糖尿病肠道菌群失调的作用机制,并进行临床方面研究,值得探索和挖掘。但是近年来中药材市场质量参差不齐,缺乏统一管理标准,且中药治疗主观性强,临床观察数据缺乏、临床有效率评价不一。因此,加快建立和完善中医药标准化工作,提高临床疗效刻不容缓。

#### 参考文献

- [1] Sikalidis AK, Maykish A. The gut microbiome and type 2 diabetes mellitus: Discussing a complex relationship[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(1):8. DOI: 10.3390/biomedicines8010008.
- [2] Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ, Shubrook JH, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment of type 2 diabetes; Synopsis of the 2020 American Diabetes Association's standards of medical care in diabetes clinical guideline[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2020, 173(10):813-821. DOI: 10.7326/M20-2470.
- [3] Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, et al. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020, 162: 108078. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108078.
- [4] 迟诚, 齐海宇, 阴赓宏. 肠道微生态与 2 型糖尿病的关系[J]. *中国医刊*, 2019, 54(6): 585-588. DOI: CNKI: SUN: ZGYI. 0. 2019-06-002.
- [5] 牟荣菲, 王绵, 刘瑞红, 等. 肠道菌群与 2 型糖尿病相关性的研究

- 进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(8):636-640. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2022.08.017.
- [6] Ma Q, Li Y, Li P, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 117: 109138. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109138.
- [7] Mocanu V, Zhang Z, Deehan E, et al. A16 Fiber supplementation differentially modulates responses to fecal microbial transplantation in patients with metabolic syndrome and severe obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. Journal of the Canadian Association of Gastroenterology, 2021, 4 (Supplement\_1): 20-21. DOI:10.1093/jcag/gwab002.015.
- [8] Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102590. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051.
- [9] 阿荣, 张洁. 肠道菌群失调与糖尿病相关性的研究进展[J]. 中国当代医药, 2023, 30(13): 43-49. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.13.011.
- [10] 马红梅, 董铁军, 刘妍, 等. 2 型糖尿病患者肠道菌群的特征及变化分析[J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(2): 49-50. DOI:10.16658/j.cnki.1672-4062.2020.02.049.
- [11] Hwang I, Park YJ, Kim YR, et al. Alteration of gut microbiota by vancomycin and bacitracin improves insulin resistance via glucagon-like peptide 1 in diet-induced obesity[J]. The FASEB Journal, 2015, 29(6): 2397-2411. DOI:10.1096/fj.14-265983.
- [12] Gou W, Ling CW, He Y, et al. Interpretable machine learning framework reveals robust gut microbiome features associated with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2021, 44(2): 358-366. DOI: 10.2337/dc20-1536.
- [13] 李翠茹, 彭买蛟, 谭周进. 肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2022, 30(13): 562-570.
- [14] Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2015, 11(10): 577-591. DOI:10.1038/nrendo.2015.128.
- [15] Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1[J]. Cell metabolism, 2018, 27(4): 740-756. DOI:10.1016/j.cmet.2018.03.001.
- [16] 戚宇琪, 郭杰. 基于内毒素血症学说探讨肠道菌群紊乱导致 2 型糖尿病的发病机制[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(63): 85-86. DOI:10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.63.044.
- [17] Yuan JH, Xie QS, Chen GC, et al. Impaired intestinal barrier function in type 2 diabetic patients measured by serum LPS, Zonulin, and IFABP[J]. J Diabetes Complications, 2021, 35(2): 107766. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2020.107766.
- [18] 周舒婕, 杨阳, 柯亭羽. 肠道菌群-胆汁酸轴与 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(6): 1180-1185. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.06.025.
- [19] Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors[J]. Annual Review of Nutrition, 2019, 39: 175. DOI:10.1146/annurev-nutr-082018-124344.
- [20] Swann JR, Want EJ, Geier FM, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011, 108 (supplement\_1): 4523-4530. DOI:10.1073/pnas.1006734107.
- [21] 田良, 童昕, 许建峰, 等. 金汁对脂多糖诱导脓毒症小鼠肠道微生物生态的影响[J]. 中国微生物学杂志, 2022, 34(5): 505-510, 517. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.202205002.
- [22] 张竞男, 苑红, 马春丽, 等. 黄芪多糖通过调节肠道菌群抑制高脂饮食小鼠肠道炎症反应[J]. 食品与生物技术学报, 2022, 41(4): 19-24. DOI:10.3969/j.issn.1673-1689.2022.04.003.
- [23] 高文静, 侯敏, 陈潇潇, 等. 黄芪囊泡样纳米颗粒通过调节肠道菌群降低 db/db 糖尿病小鼠血糖的作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 111-118. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211556.
- [24] 武雪扬, 崔德芝. 黄连素调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病的机制研究进展[J]. 中国微生物学杂志, 2022, 34(12): 1467-1470. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202212019.
- [25] 陈君诚. 知母多糖的结构鉴定、降血糖机制及其对肠道菌群的影响[D]. 广州: 华南理工大学, 2021.
- [26] Yan D, Fan P, Sun W, et al. Anemarrhena asphodeloides modulates gut microbiota and restores pancreatic function in diabetic rats[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 133: 110954. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110954.
- [27] 赵航, 马慧娟, 树林一, 等. 白藜芦醇在胰岛素抵抗、糖尿病中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(3): 150-154. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.034.
- [28] 陈奕濂, 张雅心, 江伟豪, 等. 麦冬皂苷 D 对高脂饲养 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血脂及肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2020, 51(13): 3501-3508.
- [29] 康颖, 李先平, 宋利琼, 等. 水苏糖对艰难梭菌在小鼠肠道内定植与菌群的影响[J]. 疾病监测, 2020, 35(3): 256-263. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2020.03.017.
- [30] 朱艳娟, 程静丽, 高忠爱, 等. 姜黄素促进骨骼肌 GLUT4 转位改善糖尿病大鼠胰岛素抵抗[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(2): 143-148. DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20200322-00198.
- [31] 郑舟琴. 基于 2 型糖尿病肠道菌群结构特点分析大黄酸的降糖作用[D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [32] Chen J, Zhang LK, Gu WC, et al. Effect of Banxia Xiexin Decoction on intestinal flora of mice with ulcerative colitis induced by dextran sodium sulfate[J]. China Journal of Chinese Materia, 2021, 46(11): 2871-2880. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210119.401.
- [33] 刘玲, 陆西宛, 何珂, 等. 七味白术散对脾虚湿困型肥胖症患者脂代谢及肠道菌群的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(23): 2082-2086. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2020.23.013.
- [34] 张秀婷, 郭良清, 祝然然, 等. 基于肠道菌群探讨七味白术散改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗机制的研究[J]. 中医临床研究, 2023, 15(16): 62-67. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2023.16.012.
- [35] 聂可馨, 赵炎, 苏浩, 等. 乌梅丸对肥胖小鼠肠道菌群结构的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(8): 796-802. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.08.05.
- [36] Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1474. DOI:10.3390/nu12051474.

(下转 1110 页)

view and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2021, 98 (1): e62-e72. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012967.

[24] Reuter J, Peoch K, Bouadma L, et al. Neuron-specific enolase levels in adults under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2 (10): e0239. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000239.

[25] Lissner Östlund E, Levin H, Nielsen N, et al. Neuron-specific enolase and long-term neurological outcome after OHCA-a validation study [J]. *Resuscitation*, 2021, 168: 206-213. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.09.001.

[26] Kang C, Jeong W, Park JS, et al. Comparison of prognostic performance between neuron-specific enolase and s100 calcium-binding protein b obtained from the cerebrospinal fluid of out-of-hospital cardiac arrest survivors who underwent targeted temperature management [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (7): 1531. DOI: 10.3390/jcm10071531.

[27] Kimura F, Kadohama T, Kitahara H, et al. Serum neuron-specific enolase level as predictor of neurologic outcome after aortic surgery [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 68 (4): 282-290. DOI: 10.1055/s-0038-1677511.

[28] Chiperi LE, Tecar C, Toganel R. Neuromarkers which can predict neurodevelopmental impairment among children with congenital heart defects after cardiac surgery: A systematic literature review [J]. *Dev Neurorehabil*, 2023, 26 (3): 206-215. DOI: 10.1080/17518423.2023.2166618.

[29] Abdel Salam ME, Elawady EH, Khater AS, et al. Neuropsychiatric sequelae of acute carbon monoxide poisoning; the predictive role of neuron specific enolase and glial fibrillary acidic protein [J]. *Neurotoxicology*, 2021, 85: 115-120. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.05.003.

[30] Nah S, Choi S, Kim GW, et al. Prediction of delayed neuropsychiatric sequelae after carbon monoxide poisoning via serial determination of serum neuron-specific enolase levels [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40 (12\_suppl): S339-S346. DOI: 10.1177/09603271211043475.

[31] Xu L, Liu X, Zhao J, et al. Association between neuron-specific enolase gene polymorphism and delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. *Behav Neurol*, 2020, 2020: 8819210. DOI: 10.1155/2020/8819210.

[32] Baldacci F, Lista S, Palermo G, et al. The neuroinflammatory biomarker ykl-40 for neurodegenerative diseases: Advances in development [J]. *Expert Rev Proteomic*, 2019, 16 (7): 593-600. DOI: 10.1080/14789450.2019.1628643.

[33] Hao Y, Liu X, Zhu R. Neurodegeneration and glial activation related csf biomarker as the diagnosis of alzheimer's disease: A systematic review and an updated meta-analysis [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2022, 19 (1): 32-46. DOI: 10.2174/1567205018666211208142702.

[34] Lee DA, Jun KR, Kim HC, et al. Significance of serum neuron-specific enolase in transient global amnesia [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 89: 15-19. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.04.012.

[35] Zhang Y, Zhang S, Ji Y, et al. Relationship of serum atpase activity and the levels of neuron-specific enolase, s100b and b-cell lymphoma/leukemia-2 with cognitive function after epileptic seizure [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9 (5): 3366-3372. DOI: 10.21037/apm-20-1494.

[36] Hanin A, Demeret S, Denis JA, et al. Serum neuron-specific enolase: A new tool for seizure risk monitoring after status epilepticus [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 29 (3): 883-889. DOI: 10.1111/ene.15154.

[37] Wilson JL, Gregory A, Kurian MA, et al. Consensus clinical management guideline for beta-propeller protein-associated neurodegeneration [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63 (12): 1402-1409. DOI: 10.1111/dmcn.14980.

[38] Hirano S, Suzuki Y, Ikeda T, et al. Time course of serum neuron-specific enolase levels from infancy to early adulthood in a female patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration [J]. *Am J Med Genet A*, 2023, 191 (5): 1384-1387. DOI: 10.1002/ajmg.a.63135.

[39] Katayama T, Sawada J, Kikuchi-Takeguchi S, et al. cerebrospinal fluid levels of alpha-synuclein, amyloid  $\beta$ , tau, phosphorylated tau, and neuron-specific enolase in patients with parkinson's disease, dementia with lewy bodies or other neurological disorders: Their relationships with cognition and nuclear medicine imaging findings [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 715: 134564. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134564.

[40] Tsukahara A, Hosokawa T, Nishioka D, et al. Neuron-specific enolase level is a useful biomarker for distinguishing amyotrophic lateral sclerosis from cervical spondylotic myelopathy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 22827. DOI: 10.1038/s41598-021-02310-2.

[41] Wang J, Chen S, Wang X, et al. Value of NSE and s100 protein of kawasaki disease with aseptic meningitis in infant [J]. *Open Life Sci*, 2019, 14: 358-362. DOI: 10.1515/biol-2019-0040.

(收稿日期: 2023-07-22)

(上接 1105 页)

[37] 杨茂艺, 胡志鹏, 岳仁宋, 等. 半夏泻心汤通过调控“肠道菌群-宿主”代谢对 2 型糖尿病大鼠胰岛功能的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4): 2025-2032.

[38] 姜广坤, 牛雯颖, 张文妮, 等. 连梅汤对糖尿病模型小鼠血糖和肠道菌群的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(5): 1953-1961.

[39] 何文娇, 胡甜, 石晶晶, 等. 基于 16S rDNA 技术研究黄连解毒汤对 db/db 糖尿病小鼠肠道菌群的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 5024-5028.

[40] 丘文龙, 彭瑜威, 杨心怡, 等. 生脉散对 2 型糖尿病模型大鼠糖脂代谢和肠道菌群的影响 [J]. *广东医科大学学报*, 2023, 41(2): 127-131, 158.

[41] 陈新华. “调脏通络”电针对糖尿病小鼠肠道菌群影响的研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.

[42] 王紫欣. 针刺疗法对 2 型糖尿病患者疗效和肠道菌群影响的观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[43] 司原成. 健脾益气针法对肥胖鼠肠道菌群及肠黏膜 TLRs/TRAF6 信号通路的调控研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.

[44] 温静怡. 艾灸疗法对肥胖大鼠肠道菌群影响的研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.

[45] 桑佳佳, 陶琦, 郝锋, 等. “健脾化浊”推拿法对 2 型糖尿病患者糖代谢和肠道菌群的影响 [J]. *中医药临床杂志*, 2023, 35(1): 155-160. DOI: 10.16448/j.cjctm.2023.0135.

(收稿日期: 2023-06-07)