基于调节肠道菌群探讨清热类方治疗糖尿病的研究进展

王贺¹, 王镁^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110847)

[摘要] 糖尿病已成为全球增长最快的公共卫生问题之一,其病理机制复杂,受多重因素影响。人体肠道内有数百万亿的微生物,大致分为益生菌、中性菌、致病菌三类,处于动态平衡,构成复杂的肠道微生态系统,肠道微生态系统的平衡和稳态对维持机体内环境稳定、维系人体健康至关重要。随着高通量测序技术的快速发展,肠道菌群分布不平衡已被证实是促进胰岛素抵抗(IR)进展的重要原因,增加糖尿病的发生风险。近年来,对肠道菌群的调控成为防治糖尿病及其并发症的新途径、新靶点。中医药对糖尿病、肥胖症等代谢性疾病的治疗由来已久,独具特色与优势,但其尚不明确的作用机制限制了中药的现代化、产业化。肠道菌群与宿主之间的和谐共生与中医理论“人与自然和谐统一”相一致,中医药对肠道微生物群的影响逐渐成为当今医学研究的热门领域。有研究认为糖尿病起源于“肠道内热”,目前已有一些相关的实验研究和临床研究的文献表明部分清热类方对失衡的肠道菌群具有一定调节作用,为此探讨肠道菌群与糖尿病的关联性,分析清热类方(大柴胡汤、葛根芩连汤、黄连解毒汤、乌梅丸)通过调节肠道菌群防治糖尿病热证的作用机制,以期为治疗糖尿病药物的进一步开发提供新的理论依据和研究线索。

[关键词] 糖尿病; 肠道菌群; 大柴胡汤; 葛根芩连汤; 黄连解毒汤; 乌梅丸; 作用机制

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)03-0238-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202223

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200902.1622.005.html>

[网络出版日期] 2020-9-3 10:02

Research Progress on Heat-clearing Chinese Herbal Compounds Against Diabetes Based on Regulating Intestinal Flora

WANG He¹, WANG Mei^{2*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110847, China)

[Abstract] Diabetes has become one of the fastest growing public health issues in the world. Its pathological mechanism is complex and affected by multiple factors. There are trillions of microbes in the human intestine, which are roughly divided into three types: probiotics, neutral bacteria, and pathogenic bacteria. They are in a dynamic balance and constitute a complex intestinal micro-ecosystem. The balance and homeostasis of the intestinal micro-ecosystem are essential to maintain the stability of the body's environment and human health. With the rapid development of high-throughput sequencing technology, imbalanced intestinal flora distribution has been proven to be an important factor in promoting the development of insulin resistance (IR), thus increasing the risk of diabetes. In recent years, the regulation of intestinal flora has become a new approach and new target for the prevention and treatment of diabetes and its complications. The application of traditional Chinese medicine (TCM) in treatment of metabolic diseases such as diabetes and obesity has a long history.

[收稿日期] 20200416(015)

[基金项目] 辽宁省自然科学基金项目(201602493)

[第一作者] 王贺,在读硕士,从事中西医治疗内分泌代谢疾病的应用基础与临床研究, Tel:024-31961191, E-mail:1692828425@qq.com

[通信作者] *王镁,博士,主任医师,从事中西医治疗内分泌代谢疾病的应用基础与临床研究, Tel:024-31961191, E-mail:wm896464@163.com

TCM has its unique characteristics and advantages, however, the unclear mechanism of action has limited its modernization and industrialization. The harmonious symbiosis between the intestinal flora and the host is consistent with the TCM theory of "harmony between human and nature". The effect of TCM on the intestinal microflora has gradually become a hot topic in medical research today. One study believes that diabetes originates from "intestinal fever". At present, some relevant experimental researches and clinical research literatures have shown that some heat-clearing Chinese herbal compounds have a certain regulating effect on imbalanced intestinal flora. Therefore, the relationship between intestinal flora and diabetes was explored, and the mechanism of heat-clearing Chinese herbal compounds (Da Chaihutang, Gegen Qinliantang, Huanglian Jiedutang, and Wumeiwan) in preventing and treating heat syndrome of diabetes through regulation of intestinal flora was analyzed, in order to provide new theoretical basis and research clues for the further development of drugs for treating diabetes.

[Key words] diabetes; intestinal flora; Da Chaihutang; Gegen Qinliantang; Huanglian Jiedutang; Wumeiwan; mechanism

随着经济的快速增长,人们从过去的低糖、低脂饮食逐渐转变为高热量饮食,从体力劳动转变为脑力劳动,由此引发多种代谢性疾病,如糖尿病已经发展为影响人类健康的第三大“杀手”。2019年国际糖尿病联盟(IDF)发布的最新的数据(第9版)显示,2019年全球20~79岁成年人中约有4.63亿罹患糖尿病,占全部人口的1/11,其中我国糖尿病患者达1.1亿,位列全球首位;IDF预测,于2030年全世界糖尿病患者人数可升至5.784亿,中国也将高达1.51亿^[1]。2型糖尿病(T2DM)患者占糖尿病患者的90%,T2DM已成为损害我国人民群众健康的重要慢性疾病之一,给国家、社会以及家庭带来了严重的卫生经济学负担,是急需解决的重大公共卫生问题。现阶段对糖尿病的病因和病变机制认识仍然不充分,目前认为IR是导致血糖升高的始发因素,故改善IR成为预防糖尿病发生发展的关键步骤^[2]。

2013年,Science杂志将“肠道菌群与人类健康关系的研究”列为当年十大科学进展之一,该项研究引起了医学领域专家学者们的关注^[3]。在人类机体与肠道菌群健康共生中,肠道微生物促进蛋白质、脂肪等的合成与代谢,参与膳食纤维的消化,有助于机体的新陈代谢,还会推进免疫系统的发育和成熟^[4]。同时,肠道菌群还影响胰岛素信号的传导,当肠道菌群紊乱时,可能会发生胰岛素抵抗^[5]。QIN等^[6]的研究团队应用宏基因组技术,首次证实中国糖尿病群体与健康人群在肠内微生物结构上存在差别,为后来众多肠道微生态紊乱与糖尿病关系的研究奠定了基础。

在中医体系中,肠道菌群与疾病的关系其实就

是肠道与疾病的关系,相关论述早在《黄帝内经》中就有提及,如“魄门亦为五脏使”“二阳结谓之消”等,肠道微生物与宿主的和平共生同中医理论中人与自然“和谐平衡”的整体观念不谋而合。近些年来逐渐兴起的“粪菌移植”的治疗方式,在古代就有相关记载,最早可追溯到东晋时期,《肘后备急方》中写到因高热、中毒等所致危重病患可用发酵的粪水治疗,可起到“饮粪汁一升,即活”的治疗效果,在《本草纲目》中李时珍也曾记录过20多首用人粪治疗疾病的方子,可见中医早已有通过调理肠道菌群治疗疾病的理念,只是当时受科技限制还无微生物的概念^[7]。中医药在糖尿病、肥胖症等代谢性疾病治疗方面历史悠久,效果显著,独具特色与优势。近年来有众多学者研究发现中药的药物作用与肠道微生物有高度的关联性,肠道微生物很可能是其重要的“靶点”^[8]。有研究微生态系统与糖尿病之间的关系,以及中药如何通过调控肠道菌群起到防治糖尿病的作用。提出糖尿病起源于“肠道内热”的理念,常用以黄连为代表的“苦寒”类中药为基础组成的清热类方剂治疗该病,效果显著^[9]。因此本文对近年来基于调整肠道菌群紊乱,应用清热类方对糖尿病热证治疗的研究进行综述,以期对糖尿病的防治提供依据。

1 肠道菌群与糖尿病的关系

人体胃肠道微生物数量庞大、种类繁多,是体内一个巨大的代谢器官,目前被人类发现的有800多种,数量达到100万亿,多数为厚壁菌属、拟杆菌属、双歧杆菌属、乳杆菌属及大肠埃希菌属等^[10-11]。通过对肠道微生物与人体关系的研究,大致将其归类为有益菌、中性菌及有害菌3种类型。其中,有益

菌是肠道微生物的主体,主要包含各种乳酸杆菌、双歧杆菌等,参与食物的消化、吸收,促进胃肠蠕动,为机体提供营养、供应能量,于肠道黏膜上皮形成生物屏障,起到保护机体,降低血糖水平,抑制致病菌群生长,分解毒性物质等生物拮抗作用;中性菌具有双向调节能力,通常数量较少,在肠道稳态时有益于机体,但当菌群失调时就会对机体产生损害作用;有害菌一旦失控会在肠道内大量繁殖,和有益菌的比例失调时,可能会影响机体免疫功能或产生致癌物等,从而引发疾病,因此肠道稳态对维持机体内环境稳定有重要作用^[12-13]。

相关研究发现,肠道微生物组成、结构的改变与糖尿病关系密切,肠道菌群失调是引起糖尿病的重要因素^[14]。LARSEN等^[15]研究发现T2DM与肠道菌群组成变化有关,主要体现在门类和属类上,与健康人相比,其变形菌门、拟杆菌门数量相对较多,但厚壁菌门占比则较低。VIJAY-KUMAR等^[16]对Toll样受体5(TLR5)缺失的小鼠研究发现,该类小鼠会出现血糖升高、体质量增加等变化,且这些指标的改变与小鼠肠道菌群数量、组成的异常变化有关;将野生型无菌小鼠的肠道微生物替换为TLR5缺失小鼠的菌群,再次出现上述现象,而且食物限制可以预防TLR5缺陷小鼠的肥胖,但不能预防胰岛素抵抗,这提示TLR5缺失小鼠出现代谢综合征,肠道菌群的改变可能是促成因素之一。另一项研究发现,T2DM患者会伴随阿克曼氏菌、普拉梭菌等的减少及大肠埃希菌的增加,这种菌群结构的改变会导致各种物质的合成代谢发生变化,损害肠壁屏障完整性,造成肠壁渗漏,使得大量肠道微生物移位进入血液和组织中,引起轻度慢性炎症,增加胰岛素抵抗^[17]。相关研究提出引发1型糖尿病(T1DM)的机制主要是肠壁通透性增加,异常的微生物群体之间相互作用及其产生的代谢产物,以及过度激活免疫应答;引起T2DM的机制可能与肠道菌群的改变导致各种物质的合成代谢紊乱,并诱发低度炎症状态有关^[18-19]。

2 肠道菌群紊乱导致糖尿病的作用机制

2.1 内毒素机制 革兰氏阴性菌约占肠道菌群总量的70%,当其死亡溶解后会从细胞壁释放大量脂多糖(LPS),又称内毒素。糖尿病患者出现肠道菌群失衡会减少肠壁屏障功能相关蛋白,使肠壁透过性增强,LPS过多地释放入血,与CD14结合形成化合物,作用于细胞表面Toll样受体4(TLR4),引发白细胞介素-6(IL-6),干扰素- β (IFN- β)等炎症因子释

放,激活机体免疫应答,产生低度炎症^[20]。LPS引起的低度慢性炎症阻碍胰岛素信号转导,产生IR,还会破坏胰岛 β 细胞,导致胰岛素分泌不足^[21]。这些研究结果说明有效降低LPS水平对于预防糖尿病发生、发展至关重要。

2.2 短链脂肪酸机制 正常情况下,人体自身不能分解的多糖、寡聚糖等可以经肠道微生物酵解为代谢终产物——短链脂肪酸(SCFAs),主要包括乙酸、丙酸、丁酸等。其中乙酸可以透过血脑屏障作用于下丘脑抑制食欲,丙酸可以促进胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和激素酪肽分泌,提高胰岛素敏感性,增强饱腹感,抑制食欲,降低食物摄入量;丁酸可以通过环磷酸腺苷活化蛋白激酶,促进GLP-1及结肠黏液素释放,加强肠道屏障功能,下调炎症水平,减轻IR^[22-24]。正常体内产生乙酸的微生物主要源于厚壁菌门的瘤胃菌科,产丁酸菌以聚集于盲肠和结肠等部位的真杆菌属、梭菌属为主,研究表明,与健康人相比,产丁酸菌如普氏粪杆菌、人罗斯拜瑞氏菌等在T2DM患者肠道内显著减少^[25-26]。综上所述,SCFAs生成减少与出现IR,脂肪堆积等密切相关,最终导致T2DM的发生。

2.3 胆汁酸机制 胆汁酸(BAs)分为初级脂肪酸和次级脂肪酸,有抑制肠道菌群过度增殖、增强肠壁屏障完整性和调节机体能量代谢平衡等作用^[27]。初级胆汁酸是以胆固醇为基本物质在肝脏中转化生成的一种有机酸,通过胆囊释放入肠道,经过肠道菌群的修饰加工,转化为次级胆汁酸,后者可以和胰岛 β 细胞中法尼醇X受体(FXR)结合刺激胰岛素的释放,以及与G蛋白偶联胆汁酸受体(TGR5)结合促进GLP-1释放,增加胰岛素敏感性^[28]。当肠道微生物结构改变时,会阻碍这种转化,导致次级胆汁酸水平降低,影响与受体结合的通路,进而出现胰岛素敏感性减弱,影响糖稳态,最终发生T2DM。

3 清热类方基于调节肠道菌群治疗糖尿病的研究现状

历代医家多认为消渴病基本病机为“阴虚燥热”。但受现代人高热量饮食以及体力输出减少等因素影响,现代糖尿病患者多以肥胖为特征,众多医家对消渴病机的认识也有所改变。多数学者认为,消渴病分为脾瘕(肥胖型)和消瘕(消瘦型),脾瘕大多数为T2DM,核心病机为中满内热,消瘕多数为T1DM或部分T2DM,核心病机为气分热盛,糖尿病从前期、早期、中期到晚期大致对应郁、热、虚、损

4个阶段的演变^[29]。糖尿病早期以热盛为主要证候要素,中医治法指出“热者寒之”,故用清热类方剂治疗。有实验研究证明,同一种证型的糖尿病患者肠道微生物成分和结构具有一定的相似性和特异性^[30]。目前随着检测技术的不断革新,对肠道菌群的探索更加深入,中医药对其调节作用备受关注。无论是理论研究还是动物实验、临床研究,都已证实中药复方通过直接或间接的方式调节肠道菌群向稳态方向发展,改善胰岛素抵抗。近年来有相关研究指出,部分清热类中药对失衡的肠道菌群有正向调节作用,帮助恢复肠道微生物系统的稳态^[31]。因此,清内热,调理“肠胃”,调整肠内微生物结构,有助于修整损坏的肠黏膜、降低炎症水平,最终起到减轻IR的作用^[32]。本文列举出当前治疗不同类型糖尿病热证常用的4首复方:大柴胡汤、葛根芩连汤、黄连解毒汤、乌梅丸,阐述其在治疗相应证型患者时对肠道菌群有何影响,探明其作用机制,以期为临床用药提供新思路,为促进上述方药进一步开发提供依据。

3.1 大柴胡汤——肝胃郁热证 大柴胡汤出自《金匮要略》,常用于治疗肝胃郁热证,此方柴胡、黄芩二药相配疏泄少阳肝胆郁火,合承气之功,半夏与生姜,既助柴胡疏通气郁,又可降逆止呕,大黄、枳实利气消痞、通泄热结,白芍养血敛阴,助大黄、枳实泄热,全方配伍可以和解少阳,开郁清热。HUSSAIN等^[33]研究团队以高脂饮食(HFD)诱导的肥胖小鼠为模型,评估大柴胡汤的减重作用,其研究发现大柴胡汤可以显著降低血糖、甘油三酯(TG)和胆固醇(TC)水平,升高高密度脂蛋白(HDL-C),调节糖脂代谢,增加脂肪组织中脂联素基因和瘦素的表达,减少肝脏脂肪沉积,使总脂肪含量下降,体质量减轻,发挥抗糖尿病作用;而且经过大柴胡汤的作用提高了小鼠肠道菌群的相对丰度,增加了双歧杆菌、乳酸杆菌及阿克曼氏菌的数量,降低了菌丝含量;研究结果还证明,大柴胡汤是通过改变基因表达和调节肠道菌群达到减轻HFD喂养小鼠体质量和降低血糖作用。

3.2 葛根芩连汤——肠道湿热证 出自《伤寒论》的葛根芩连汤以葛根为君药,辛甘而凉,经脾入胃,既能退热生津,又可升阳止泻,黄连、黄芩为臣药,味苦性寒,清肠胃实热,解毒燥湿,甘草性味甘平,调佐药性,四药配伍,有解表清里,止泻止痢之功,可以改善患者身热倦怠、粪质臭秽黄稠等症状,主治肠道湿热证。章常华等^[34]领衔的科研团队以

KK-Ay糖尿病小鼠为模型,给以不同剂量的葛根芩连汤,分为高、低剂量组(40, 4.44 g·kg⁻¹·d⁻¹),结果显示两组都可以降低LPS以及炎症因子(TNF- α 和IL-6等)浓度,抑制小鼠食欲,减轻体质量,降低血糖, TG及TC水平,具有一定的剂量依赖性,且高剂量组肠道约翰逊氏乳杆菌明显增多;这表明葛根芩连汤可以调整KK-Ay小鼠肠道菌群丰度,改善糖脂代谢能力,减轻炎症,从而缓解IR。冯新格等^[35]研究表明, T2DM患者服用葛根芩连汤后血糖水平降低,其作用可能与该方药增加患者肠道梭菌属、双歧杆菌的相对丰度,减少肠杆菌科数量有关。仝小林等也发现葛根芩连汤对增加益生菌普氏粪杆菌相对丰度作用尤其明显,使FPG,餐后2h血糖(2hPG)以及糖化血红蛋白(HbA1c)等指标下降,且证明了两组之间具有相关性^[36]。

3.3 黄连解毒汤——热毒炽盛证 黄连解毒汤出自《肘后备急方》,方中黄连、黄芩、黄柏清泻三焦火毒,栀子引邪从小便出,全方合用共奏清热解毒之功,主治胃肠实热证。该方以黄连为君药,黄连的主要有效成分为小檗碱,具有显著的抗炎、降糖作用。谭焱等^[37]以2型糖尿病小鼠为研究对象,探讨黄连解毒汤对其炎症介质的影响,实验组小鼠给以黄连解毒汤,对照组给阿司匹林,结果显示,两组均可以明显降低血液中白细胞介素-1 β (IL-1 β), TNF- α 和IL-6的浓度,而且黄连解毒汤降低IL-1 β 程度更强;同时黄连解毒汤还能使FPG, C反应蛋白(CRP)下降,显著提高葡萄糖耐量程度,说明黄连解毒汤可以起到降低血糖、缓解IR的作用,推测治疗糖尿病的作用机制可能与降低炎症状态,从而缓解胰岛素抵抗有关。进一步研究发现胃肠道黏膜表面是黄连解毒汤发挥抗炎效果的重要部位,而且不同剂量组对肠道菌群结构的影响有差异性,低剂量组可以有效控制肠球菌和大肠埃希菌等致病菌繁殖,促进双歧杆菌和乳酸杆菌等益生菌生长,还推测该方可能通过促进肠道激素分泌,调节肠内微生物丰度,改善糖脂代谢,增强肠壁屏障完整性,减少菌体进入血液循环,降低炎症水平,最终减轻IR,预防并延缓糖尿病的发生发展^[38-40]。

3.4 乌梅丸——上热下寒证 乌梅丸为《伤寒论》之名方,该方重用大酸之乌梅,敛肝泄肝,苦寒之芩、连,泄心胸之热,配伍干姜、附子、蜀椒、细辛、桂枝等温煦脾肾,缓解前药寒凉之性,寒热并用,再佐以人参、当归补益气血,祛邪而不伤正,全方有清上温下之功,可以缓解患者心烦口苦,手足不温等,

主治上热下寒证。周国佩等^[41]以 T2DM 大鼠为模型,研究乌梅丸对 T2DM 模型大鼠肠道菌群、炎症因子,SCFAs 及血糖的作用,结果显示,与正常组比较,乌梅丸的 3 个不同剂量组(20,10,5 g·kg⁻¹·d⁻¹)厚壁菌门,乳酸菌等有益菌增加,梭菌属,拟杆菌门等有害菌降低,FPG,TNF- α 水平下降,IL-10 水平上升,SCFAs 含量增多,但 δ -变形菌纲在高、低剂量组增加,在中剂量组减少;证明乌梅丸可通过调节

T2DM 模型大鼠肠道菌群平衡,降低炎症水平,增加短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸)含量,从而下调血糖,达到防治 T2DM 的作用。研究发现乌梅丸可以降低大鼠肠道内革兰氏阴性菌的数量,减少内毒素释放入血,调控 TLR4/核转录因子(NF)- κ B 信号通路,促进抗炎因子生成,减轻炎症状态,从而改善胰岛功能,下调血糖^[42]。4 首清热类方对糖尿病肠道菌群的影响及治疗糖尿病的作用机制总结见表 1。

表 1 清热类方对糖尿病肠道菌群的影响及作用机制

Table 1 Effect and mechanism of heat-clearing Chinese herbal compounds on intestinal flora of patients with diabetes

清热类方	证型	菌群变化	作用机制	参考文献
大柴胡汤	肝胃郁热证	双歧杆菌、乳酸杆菌、阿克曼氏菌数量增加,菌丝数量减少	改变 HFD 肥胖小鼠基因表达和提高肠道菌群相对丰度,显著降低 FPG、TG 和 TC 水平,升高 HDL-C,增加脂肪组织中脂联素基因和瘦素表达,减少肝脏脂肪沉积,降低总脂肪含量	[33]
葛根芩连汤	肠道湿热证	梭菌属、双歧杆菌、普氏粪杆菌数量增加,肠杆菌科数量减少,约翰逊氏乳杆菌在高剂量组数量增加更明显	调整肠道菌群结构,LPS,TNF- α ,IL-6 等炎症因子浓度下降,血糖,HbA1c,TG 及 TC 水平降低,抑制小鼠食欲,减轻体质量	[34-36]
黄连解毒汤	热毒炽盛证	低剂量组双歧杆菌、乳酸杆菌数量增加,低剂量组肠球菌和大肠埃希菌数量减少	通过促进肠道激素分泌,调节肠内微生物丰度,从而增强肠壁屏障完整性,减少菌体入血,降低 IL-1 β ,TNF- α ,IL-6 的浓度,使 FPG,CRP 下降,改善糖脂代谢,减轻胰岛素抵抗	[37-40]
乌梅丸	上热下寒证	厚壁菌门、乳酸菌数量增加;梭菌属、拟杆菌门、革兰氏阴性菌数量减少; δ -变形菌纲,高、低剂量组数量增加,中剂量组数量减少	调节肠道菌群平衡,SCFAs 含量增多,IL-10 水平上升,TNF- α ,FPG 水平下降;降低大鼠肠道内革兰氏阴性菌的数量,减少内毒素释放入血,调控 TLR-4/NF- κ B 信号通路,促进抗炎因子生成,减轻炎症状态,从而改善胰岛功能,下调血糖	[41-42]

4 展望

随着科学研究的不断进展,肠道菌群失调已被证实是导致多种代谢性疾病的重要原因,研究发现清热类方药可以通过对肠道菌群不同程度的调控改善患者的代谢状态。中医学认为,正邪斗争,正不胜邪是发生疾病的重要原因之一,肠道微生物菌群的平衡与失调正是中医“邪正斗争”的体现,正不胜邪,益生菌减少,致病菌增加,这就是中医理论中的“邪气”,糖尿病初期以“热邪”为常见邪气,清热类方药对肠道菌群的调节就是“扶正祛邪”的过程。清热类方主要通过调整肠道微生物的数量和多样性,提高益生菌丰度、控制致病菌增殖,一方面可以减少 LPS 产生,增强肠壁屏障完整性,缓解内毒素血症,另一方面可以影响糖类、脂肪、胆汁酸等物质的代谢过程,从而减轻炎症反应,改善 IR,达到防治糖尿病、肥胖症等代谢性疾病的效果,而且这种调节作用与方药的剂量密切相关,因此应注重清热类方的灵活应用和加减化裁。

中医理论强调整体观念,肠道微生物系统作为人体最大的生态系统,从肠道菌群入手治疗疾病与中医观念不谋而合。但肠道微生物组成复杂、处于动态平衡,受多种因素影响,目前以肠道菌群为媒

介研究中药治疗糖尿病的作用机制还较少,缺乏大样本研究,且主要为动物实验,临床研究不足,具体通过哪些靶点、何种途径发挥作用尚无统一观点。因此应更加深入、系统地研究中药对肠道菌群结构的影响,可以从已经明确具有降糖效果的中药复方入手,明确其发挥作用的机制与通路,找出有效成分和组分群,为中医药防治糖尿病提供新方向、新契机。

中医认为疾病随着病情的进展其病机会发生改变,出现相应的证型。糖尿病有相似的病机演变过程,从前期、早期、中期到晚期大致对应由郁、热、虚到损的转变。如其早期以“热”为主要证候要素,“热邪”又分为郁热、湿热、热毒等。因此应开展糖尿病同一阶段不同证型的肠道菌群的相关性与差异性,以及糖尿病不同阶段肠道菌群变化与中医证型的关系的研究,从调节肠道菌群角度探索中医药防治糖尿病的作用机制。现在已有一些文献表明部分清热类方可在某种程度上调控糖尿病患者肠道菌群结构,但少见不同类型糖尿病热证肠道菌群的异同及中医对其调节的系统研究,通过动物实验和临床研究,明确糖尿病及其某些证型肠道菌群的异同点,利用病证结合研究寻找中医药防治糖尿病

等代谢性疾病的新思路、新方法。

[参考文献]

- [1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9 (th) edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 735-736.
- [3] 郑礼胜, 邵文, 兰新新, 等. 基于肠道菌群新靶点的中药防治糖尿病研究进展[J]. *药物评价研究*, 2017, 40(8): 1173-1181.
- [4] SOMMER F, BACKHED F. The gut microbiota—masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4): 227-238.
- [5] CROMMEN S, SIMON M C. Microbial regulation of glucose metabolism and insulin resistance [J]. *Genes*, 2017, 9(1): 10.
- [6] QIN J, LI Y, CAI Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55-60.
- [7] 张发明, 李潘, 崔伯塔, 等. 粪菌移植: 老故事与新未来 [J]. *医学争鸣*, 2015, 6(1): 17-22.
- [8] 桑婷婷, 郭铖洁, 郭丹丹, 等. 中医药通过调节肠道菌群抑制肥胖和炎症相关疾病的进展研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(16): 3235-3242.
- [9] 欧璐, 李晓琴, 李宁, 等. 加味黄连温胆汤治疗 2 型糖尿病痰(湿)热结证临床观察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(1): 128-134.
- [10] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [11] BELKAID Y, NAIK S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(7): 646-653.
- [12] 王雅媛, 梁凤霞, 黄琪, 等. 肠道菌群——治疗肥胖胰岛素抵抗的新靶点 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2019, 48(6): 751-754, 762.
- [13] 杨立娜, 朱力杰, 王勃, 等. 肠道微生物调控肠道肿瘤的相关性研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2017, 38(7): 371-375.
- [14] 谢绍锋, 黄莉吉, 狄红杰, 等. 中医药基于肠道菌群调节防治肥胖研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(11): 2474-2479.
- [15] LARSEN N, VOGENSEN F K, VAN DEN BERG F W, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults [J]. *PLoS One*, 2017, 5(2): e9085.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] VAARALA O, ATKINSON M A, NEU J. The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity [J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2555-2562.
- [19] TAI N, WONG F S, WEN L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16(1): 55-65.
- [20] DASU M R, DEVARAJ S, PARK S, et al. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4): 861-868.
- [21] 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- κ B signaling [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e36200.
- [22] MOLLICA M P, MATTACE R G, CAVALIERE G, et al. Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamics in insulin-resistant obese mice [J]. *Diabetes*, 2017, 66(5): 1405-1418.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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*, 2017, doi: 10.1002/mnfr.201700721.
- [26] 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.
- [27] LI T G, CHIANG J Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 948-983.
- [28] 赵进喜, 王世东, 黄为钧, 等. 从证候、体质、病证的关系探讨糖尿病肠道菌群的相关研究 [J]. *北京中医药*, 2018, 37(11): 1010-1013.
- [29] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [30] 曾艺鹏, 冯新格, 谷成英, 等. 葛根芩连汤治疗对2型糖尿病湿热证肠道菌群影响 [J]. *河北医学*, 2016, 22(10): 1731-1734.
- [31] 吴国琳, 余国友, 卢雯雯. 中药复方对肠道微生态的调节作用研究现状 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(18): 3534-3537.
- [32] 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.
- [33] HUSSAIN A, YADAV M K, BOSE S, et al. Daesihotang 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.
- [34] 章常华, 马广强, 邓永兵, 等. 葛根芩连汤对KK-Ay糖尿病小鼠血浆中LPS、TNF- α 、IL-6及肠道菌群的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1611-1616.
- [35] 冯新格, 严育忠, 曾艺鹏, 等. 葛根芩连汤对2型糖尿病湿热证肠道菌群的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*. 2016, 11(8): 1110-1112.
- [36] 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.
- [37] 谭焱, 陆付耳, 徐丽君, 等. 黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠血清炎性介质和标志物水平的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2005, 25(12): 1113-1115.
- [38] 谭俊青, 潘慧娟, 钟力, 等. 黄连解毒组方颗粒剂对小鼠肠道菌群的影响 [J]. *江西中医学院学报*, 2012, 24(3): 69-73.
- [39] HUA W, DING L, CHEN Y, et al. Determination of berberine in human plasma by liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(4): 931-937.
- [40] 刘海逸. 黄连解毒汤通过改善肠道激素及肠道菌群延缓IGT大鼠2型糖尿病的发生机制 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [41] 周国佩, 吴帆, 朱金华, 等. 乌梅丸对2型糖尿病模型大鼠肠道菌群、炎性因子及短链脂肪酸的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(10): 8-15.
- [42] 吴帆. 乌梅丸调节肠道菌群对2型糖尿病的干预作用及机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [责任编辑 张丰丰]