

唐明甜,肖百全,刘忠华,等. 中药调节肠道菌群降低血糖的作用及机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(5): 120-126.

Tang MT, Xiao BQ, Liu ZH, et al. Progress in the understanding of the roles and mechanisms of Traditional Chinese Medicine in lowering blood glucose by regulating gut microbiota [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(5): 120-126.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.05.019

中药调节肠道菌群降低血糖的作用及机制研究进展

唐明甜^{1,2}, 肖百全¹, 刘忠华^{2*}, 饶军华^{1*}

(1.广东省生物资源应用研究所,广东省动物保护与资源利用重点实验室,广东省野生动物保护与利用公共实验室,广州 510260; 2.华南农业大学实验动物中心,广州 510642)

【摘要】 2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种威胁患者健康的代谢性疾病,现代医学以控制血糖稳定与预防并发症为主要治疗手段,患者需要终生服用降糖药。化学药疗效确切,但长期服用后容易引发一系列的副作用,严重的限制了其推广和使用。中药(Traditional Chinese Medicine, TCM)降血糖的历史悠久,在T2DM这类复杂疾病的治疗中独具优势,但其作用机制尚不十分清楚。最新研究表明,TCM可以通过调节肠道菌群来改善葡萄糖代谢从而降低血糖,这给T2DM的防治提供了新的方法和思路。本文综述TCM及其有效成分、复方制剂通过调节肠道菌群降低血糖的作用及机制最新进展,为后续开展TCM降血糖研究提供参考和建议。

【关键词】 中药;肠道菌群;降低血糖;作用及机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020)05-0120-07

Progress in the understanding of the roles and mechanisms of Traditional Chinese Medicine in lowering blood glucose by regulating gut microbiota

TANG Mingtian^{1,2}, XIAO Baiquan¹, LIU Zhonghua^{2*}, RAO Junhua^{1*}

(1.Guangdong Key Laboratory of Animal Conservation and Resource Utilization, Guangdong Public Laboratory of Wild Animal Conservation and Utilization, Guangdong Institute of Applied Biological Resources, Guangzhou 510260, China. 2. Laboratory Animal Center of South-China Agricultural University, Guangzhou 510642)

【Abstract】 Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disease that seriously threatens the health of patients. Modern medicine is mainly used to control blood sugar stability and prevent T2DM complications. T2DM patients are required to take hypoglycemic agents for life. Although chemical drugs have a definite curative effect, they also cause several side effects after long-term use, which seriously limits their use. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history of blood glucose-lowering abilities, and it has unique advantages in the treatment of complex diseases (i.e., T2DM), but its mechanism is not fully understood. Recent studies have shown that TCM can lower blood glucose by regulating gut microbiota to improve glucose metabolism, which provides new method and ideas for the prevention and treatment of T2DM. This article reviews the recent progress in the understanding of the roles and mechanisms of TCM, its extracts, and compound preparations to lower blood glucose by regulating gut microbiota. We also provide references and

【基金项目】 广东省科技计划项目(2017A07072014, 2014B070706020); 广东省科学院科技发展专项(2017GDASCX-0107, 2018GDASCX-0107)。

【作者简介】 唐明甜(1993—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 灵长类动物模型研究。E-mail: 981618623@qq.com

【通信作者】 刘忠华(1970—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 实验动物学。E-mail: 1003280841@qq.com

饶军华(1968—), 男, 硕士, 副研究员, 研究方向: 人类疾病灵长类动物模型研究, E-mail: junhuar919@163.com

* 共同通信作者

recommendations for future research on the blood glucose-lowering ability of TCM.

【Keywords】 TCM; gut microbiota; blood glucose-lowering; role and mechanisms

T2DM 是一种严重危害人体健康的常见内分泌代谢性疾病,以血浆葡萄糖升高为主要临床特征,国内外已研发出较多的降糖药物,但长期使用后不可避免的会出现一系列的不良反应。TCM 降糖的历史悠久,以其整体观念和辨证论治的优势在 T2DM 的治疗方面发挥着重要作用,其机制的探索是当前研究热点。本文综述近些年来 TCM 及其有效成分、复方制剂通过调节肠道菌群降低血糖的作用及机制的研究进展。

1 引言

T2DM 是一种在环境因素触发下,对人体健康危害十分严重的常见内分泌代谢性疾病,以血浆葡萄糖升高为主要临床表现,且具有遗传易感性^[1],T2DM 患者占 90%。2019 年,国际糖尿病联合会 (IDF) 发布了第八版《IDF T2DM 地图》,显示全球约有 4.63 亿成年人患有 DM,到 2045 年这一数字可能达到 7 亿。中国拥有最多的 DM 患者,约 1.144 亿。T2DM 并发症包括眼底病变、周围神经病变、心血管疾病和肾疾病等,严重危害着人类健康。糖尿病相关的医疗开支庞大,一项中国糖尿病社会经济影响研究结果显示,中国糖尿病治疗费用占全国医疗总开支的 13%,然而糖尿病管理现状仍不容乐观,近 2/3 患者血糖不能达标^[2]。因此,寻找行之有效的血糖控制策略,对于糖尿病患者群体尤为迫切。

自 20 世纪 70 年代以来,许多有效的降糖药如 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素促分泌素、胰岛素增敏剂和肠脂肪酶抑制剂已被开发用于治疗 T2DM^[3-4]。然而,这些药物虽然可有效降低血糖水平,但不可避免会引起一系列的不良反应,如低血糖、肠胃不适和肺水肿等^[5-6]。TCM 降糖的历史可追溯到 2000 年前,春秋时期的医学文献《扁鹊与仓公列传》将 T2DM 相关症状称为“消渴”,文献还描述了其它症状和体征,如多食(饥饿加剧)和多尿(尿频),以及消瘦和/或尿甜。中医在两千多年间的临床实践中使用中药降低血糖,但大部分作用机制尚不明确。最近的研究表明^[7],TCM 可能通过调节肠道菌群来改善葡萄糖代谢从而治疗 T2DM。

肠道菌群是位于肠道内的微生物群落,由超过

1 万亿个、数百种微生物组成,在消化和肠粘膜免疫中发挥着重要作用。一些研究表明,肠道菌群或其代谢物可能会影响糖代谢^[8]和低度炎症^[9],从而降低血糖。

在肠道菌群中,核心微生物群可能在 TCM 降低血糖过程中发挥最重要的作用。如,乳酸杆菌种类仅占有所有细菌种类的 1%至 6%^[10],但它在保护上皮屏障,产生抗病原体化合物和调节免疫方面发挥重要作用。最近的研究表明,乳酸杆菌菌株可以在降低血糖中发挥辅助作用^[11],它的丰度与血糖水平呈负相关^[12];双歧杆菌的选择性增加可以改善高脂饮食诱导的小鼠 T2DM 和代谢性内毒素血症的症状^[13];艾克曼氏菌被认为是下一代益生菌(NGP),可以激活 Toll 样受体 II 信号通路并促进 IL-10 的产生,从而对肠粘膜屏障起到保护作用^[14];罗斯氏菌具有强大的丁酸盐生产能力,可以为肠上皮细胞提供能量并抑制促炎细胞因子的释放^[15]。

2 TCM 及复方制剂调节肠道菌群降低血糖的进展

2.1 TCM 及其提取物

TCM 现已成为 T2DM 常用治疗手段,大量的研究表明,TCM 可能通过提高肠道菌群中益生菌及短链脂肪酸的浓度、减少有害菌的丰度等途径来改善葡萄糖代谢,治疗代谢综合症,实现糖脂-同调^[16]。小檗碱是一些清热药(如黄连)的主要活性生物碱,Liu 等^[17]发现小檗碱是 T2DM 患者的优良肠道菌群调节剂,它可以促进双歧杆菌和乳酸杆菌的增殖,抑制大肠杆菌的生长,降低肠道中的 LPS 水平,从而缓解慢性全身性炎症,从而控制血糖;Ni^[18]证实,车前子种子多糖可以减轻 T2DM 大鼠的体重、降低血糖、修复受损的肾功能,它还可以增加益生菌(如,普通拟杆菌、发酵乳杆菌、普雷沃氏菌和卵圆拟杆菌)的数量,并促进短链脂肪酸(SCFAs)的产生,降低血糖。此外,如桑叶多糖^[19]、大黄酸^[20]、沙棘蛋白^[21]、花椒烷基酰胺^[22]、铁皮石斛多糖^[16]、山药根茎^[23]、灵芝多糖^[24]、Maydis 柱头多糖^[8]、太子参多糖^[25]、苦瓜多糖^[26]也可以通过调节肠道菌群发挥一定程度的降血糖作用(具体见表 1)。

表 1 TCM 及其有效成分通过调节肠道菌群降低血糖

Table 1 TCM and its effective constituent reduce blood glucose by regulating gut microbiota

TCM/TCM 提取物 TCM/TCM extractive	供试对象 Experimental subject	肠道菌群及其代谢产物的变化 Changes of gut microbiota and its metabolites	主要机制 Primary mechanisms	参考文献 References
小檗碱 Berberine	Wistar/SD 大鼠 Wistar/SD rat	增加:双歧杆菌,乳酸杆菌;减少:大肠埃希氏菌、肠球菌 Increased bacteria: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ; Decreased bacteria: <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i>	保护肠道屏障;抑制炎症反应;促进 GLP-2 分泌 Protecting the intestinal barrier; Inhibiting of inflammatory response; Promoting GLP-2 secretion	[15]
铁皮石斛 Tin caulis dendrobii	KM 小鼠 KM mice	增加肠道菌群的丰富性和多样性 Increasing the richness and diversity of intestinal flora	减轻氧化应激 Reduction of oxidative stress	[21]
山药根茎 Yam rhizome	人 Human	增加:双歧杆菌 Increased bacteria: <i>Bifidobacterium</i>	N/A	[22]
太子参多糖 Radix pseudostellariae polysaccharide	C57 小鼠 C57 mice	增加:乳酸杆菌、双歧杆菌 Increased bacteria: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>	减轻氧化应激;抑制炎症反应 Reducing oxidative stress; Inhibiting inflammatory response	[24]
沙棘蛋白 Seabuckthorn protein	ICR 小鼠 ICR mice	增加:双歧杆菌,乳酸杆菌、拟杆菌;减少:拟球梭菌、降低 PH Increased bacteria: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> ; Decreased bacteria: <i>Clostridium pseudococcus</i> , lowering PH	改善脂肪酸代谢 Improving fatty acid metabolism	[19]
花椒烷基酰胺 Prickly ash alkyl amide	SD 大鼠 SD rat	增加:乳酸杆菌、双歧杆菌、梭菌、SCFAs;减少:肠球菌、肠杆菌、拟杆菌、降低 PH、游离氨 Increased bacteria: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Clostridium difficile</i> , SCFAs; Decreased bacteria: <i>Enterococcus</i> , <i>Enterobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , lowering PH, and free ammonia	抑制肝脏糖异生;促进胰岛素分泌 Inhibiting hepatic gluconeogenesis; Promoting insulin secretion	[20]
灵芝多糖 Ganoderma lucidum polysaccharide	Wistar 鼠 Wistar mice	增加:SCFAs Increasing SCFAs	减轻氧化应激 Reducing oxidative stress	[23]
Maydis 柱头多糖 Maydis stigma polysaccharide	KM 小鼠 KM mice	增加:乳酸杆菌、拟杆菌 Increased bacteria: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i>	N/A	[7]
苦瓜多糖 Balsam pear polysaccharide	Wistar 鼠 Wistar mice	增加:乳酸菌,普雷沃氏菌,SCFAs;降低 pH 值 Increased bacteria: <i>Lactobacillus</i> , <i>Prevotella</i> , SCFAs; lowering pH	减缓氧化应激 Reducing oxidative stress	[25]
桑属多糖 Morus polysaccharide	db/db 鼠 db/db mice	增加:拟杆菌,乳酸杆菌,Allobaculum,艾克曼氏菌 Increased bacteria: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Allobaculum</i> , <i>Eckermans</i>	调节脂质代谢;减轻氧化应激 Regulating lipid metabolism; Reducing oxidative stress	[17]
		减少:F/B 比率,机会性病原体如葡萄球菌和肠球菌 Decreasing F/B ratio and the quantity of opportunistic pathogens such as <i>Staphylococcus</i> and <i>Enterococcus</i>		

2.2 TCM 复方制剂

TCM 复方是两种或两种以上中药的组合,中药

的相容性是发挥协同治疗作用的关键^[27]。泻心汤,包括三种 TCM:大黄根、黄芩和黄连,通过增加机体抗

炎菌(如 *Adlercreutzia*、*Alloprevotella*)和粪便中 SCFAs 的浓度,在 T2DM 大鼠中表现出理想的抗炎和降血糖作用^[28];葛根苓连汤和 AMC 通过优化菌群结构,显著增加具有抗炎作用的粪杆菌属的水平,促进 SCFAs 产生菌的产生起到降血糖作用^[29-30]。此外,葛根苓汤^[31]、黄连解毒汤^[32]、齐健混合物^[33]、半夏泻心汤^[34]和创新草药化合物制剂^[35]也有益于肠道菌群的调节从而降低血糖(具体见表 2)。

3 TCM 调节肠道菌群降低血糖的机制

根据现有文献,TCM 对肠道菌群的影响具有以下规律:(1)提高抗炎菌的丰度;(2)降低肠道氧化应激水平,激活宿主的抗氧化系统;(3)提高短链脂肪酸产生菌的丰度,并提高肠内短链脂肪酸的浓度;(4)减少致病菌的丰度。肠道菌群中的这些变化可能引发一系列反应,并最终影响 T2DM 患者的葡萄糖代谢。

3.1 抗炎作用

T2DM 患者的机体长期处于一种慢性炎症的状态^[36],而肠道菌群与这种炎症密切相关^[37]。乳酸杆菌是广泛用于各种领域的益生菌,在 T2DM 患者中具有减缓代谢相关炎症的功能。双歧杆菌也可以通过调节 T 细胞和 B 淋巴细胞之间的平衡,并在肠道逆转细菌易位过程减少促炎细胞因子对组织的释放^[38]。黄连^[32]、沙棘蛋白^[21]、花椒烷基酰胺^[22]、太子参多糖^[25]、葛根苓连汤^[31]等使乳杆菌和双歧杆菌增殖,这可能是它们发挥较好疗效的重要原因。

总之,增加抗炎菌,减少 LPS 的产生和渗漏,以及下调 LPS 相关的炎症因子是 TCM 起抗炎作用从而控制血糖的关键。

3.2 抗氧化作用

氧化应激在 T2DM 的病理过程中起重要作用^[39],它可导致细胞脂质过氧化,从而损伤胰岛细胞中的线粒体结构,促进胰岛细胞的凋亡和胰岛素表达的下降,导致胰岛素抵抗^[40],血糖升高。在 T2DM 状态下,肠源性内毒素不仅是炎症的来源,而且可能导致某些器官(如胰腺)的氧化应激^[41]。Zhu 等^[24]研究表明,益生菌通过自身的抗氧化酶和抗氧化剂代谢物降低肠道氧化应激水平,还可以激活宿主的抗氧化系统,并通过不同的途径改善氧化应激。铁皮石斛^[16]、多种 TCM 多糖^[9,18,24,26]也有抗氧化活性。

因此,TCM 多糖可通过促进益生菌生长和抑制肠源性内毒素损伤而发挥抗氧化作用从而降低血糖。

3.3 保护肠道屏障

1986 年,研究人员已经观察到 T2DM 患者的肠道通透性增加^[42]。在生理状态下,肠粘膜吸收营养并防止病原菌或内毒素侵入血液。然而,在高脂肪饮食、炎症刺激、氧化应激和其他因素的影响下,肠粘膜的结构和功能可能被破坏,这可能导致肠道损伤和全身性疾病^[43]。通过调节微生物组成,一些 TCM 可以改善肠屏障功能并抑制 LPS 的损害。小檗碱能有效调节肠道菌群,通过抑制 TLR4/MyD88 介导的 NF- κ B 信号传导途径改善肠道渗透性和增加 GLP-2 的分泌^[17]。含有牛蒡果寡糖 GF13 和植物乳杆菌 Sc52^[44]的复合制剂可以修复受损的肠屏障,这可能是治疗 T2DM 的潜在益生元产品。黄连解毒汤^[32]可以下调 LPS 相关炎症蛋白的表达,改善肠粘膜屏障功能。

TCM 可以通过减少病原菌,增加粘膜保护细菌和促进 SCFAs 的产生来改善肠道屏障受损,从而控制血糖。

3.4 调节短链脂肪酸

肠道菌群通过发酵膳食纤维产生 SCFAs, SCFAs 增加胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、酪酪肽 (PYY)细胞的表达,而 PYY 和 GLP-1 在 T2DM 的发病过程中调节食物摄入和促进胰岛素分泌,从而发挥降低血糖的功能^[45]。乳酸菌可通过糖酵解途径产生丙酮酸等碳水化合物终产物发酵产生 SCFAs,双歧杆菌在限制碳水化合物合成的过程中主要利用发酵途径产生乙酸和甲酸盐,在碳水化合物过多时产生乙酸和乳酸盐^[46]。泻心汤^[28]、花椒烷基酰胺^[22]、车前子种子多糖^[18]和苦瓜多糖^[26]通过促进 SCFAs 的产生,葛根苓连汤和 AMC 促进 SCFAs 产生菌的产生从而发挥降血糖作用^[29-30]。

4 讨论和展望

TCM 治疗时强调整体观念和辨证论治,运用中医理论和 TCM 降低血糖具有疗效温和稳定、低毒等优点。高血糖患者使用相关 TCM 可明显缓解症状。

目前,TCM 降低血糖的研究成果还远不能应对日益严重的糖尿病威胁,还存在以下问题:1)用于降低血糖的 TCM 较多,但存在一定的局限性。由于 T2DM 证型繁多,往往存在不同病因、不同病程使用

表 2 TCM 复方制剂通过调节肠道菌群来治疗 T2DM
Table 2 TCM compounds treat T2DM by regulating gut microbiota

方剂 Prescription	组成 Composition	供试对象 Experimental Subject	肠道菌群和代谢物的变化 Changes of gut microbiota and its metabolites	主要机制 Primary mechanisms	参考文献 References
泻心汤 Xiexin Decoction	大黄根、黄芩、黄连 Rhubarb root, Scutellaria, Rhizoma coptidis	SD 大鼠 SD rat	增加: <i>Adlercreutzia</i> 和 <i>Alloprevotella</i> 、SCFAs Increased substance; <i>Adlercreutzia</i> and <i>Alloprevotella</i> , SCFAs	抑制炎症反应 Suppression of inflammatory response	[27]
葛根芩连汤 Gegen Qinlian decoction	葛根、黄芩、黄连、蜂蜜、 甘草根 Radix puerariae, Scutellaria, Rhizoma coptidis, Honey, Licorice root	人 Human KKAy 鼠 KKAy mice	增加: 粪杆菌、双歧杆菌; 减少: <i>Alistipes</i> , <i>Odoribacter</i> Increase bacteria; <i>Fecal bacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> ; Decreased bacteria; <i>Alistipes</i> , <i>Odoribacter</i>	N/A	[28]
AMC	知母、苦瓜、黄连、丹参、 红曲米、芦荟、五味子、莪 术、干姜根 Anemone, Balsam pear, Rhizoma coptidis, Salvia miltiorrhiza, Red yeast rice, Aloe, Schisandra, Zedoary rhizome, Dried ginger root	人 Human	增加: 粪杆菌、罗氏菌、粪球菌、 巨单胞菌、 <i>Blautia</i> Increased bacteria; <i>Coprobacillus</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Megalomonas</i> , <i>Blautia</i>	N/A	[29]
黄连解毒汤 Huanglian detoxification decoction	黄连、黄芩、黄柏、栀子 Rhizoma coptidis, Scutellaria, cortex phellodendron and gardenia	ZDF 大鼠 ZDF rat	增加: 拟杆菌、梭菌、罗斯氏菌、 阿克曼氏菌、颤螺旋菌、 <i>Aggregatibacter</i> 、真菌属; 减少: 普 氏菌 Increased bacteria: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Rosettes</i> , <i>Eckmann's</i> , <i>Helicobacter tremulans</i> , <i>Aggregatibacter</i> , <i>Fungi</i> ; Decreased bacteria; <i>Prevotella</i>	保护肠道屏障; 抑制炎症 反应; 促进 GLP-1 和 GLP-2 的分泌 Protecting the intestinal barrier; Suppression of inflammatory response; Promoting GLP-1 and GLP-2 secretion	[22]
		SD 大鼠 SD rat	增加: <i>Parabacteroides</i> 、 <i>Blautia</i> 、艾 克曼氏菌; 减少: 气球菌、葡萄球 菌、棒状杆菌 Increased bacteria: <i>Parabacteroides</i> , <i>Blautia</i> , <i>Eckleimiella</i> . Decreased bacteria: <i>Aerococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i>	调节脂质代谢; 抑制炎症 反应; 减弱氧化应激 Regulating lipid metabolism; Suppression of inflammatory response; Reducing oxidative stress	[31]
齐建混合物 Qijian homogeneous mixture	黄芪、 <i>Ramulus euonymi</i> 、 黄连、葛根 Astragalus membranaceus, <i>Ramulus euonymi</i> , Rhizoma coptidis, Radix puerariae	KKAy 小鼠 KKAy mice	增加: 拟杆菌 Increased bacteria; <i>Bacteroides</i>	改善碳水化合物和氨基 酸代谢紊乱 Improving carbohydrate and amino acid metabolism disorders	[32]
草药提取物+化 学药物 Herbal extracts + chemicals	鱼腥草、二甲双胍 Houttuynia, Metformin	OLETF 小鼠 OLETF mice	增加: 罗斯氏菌、阿克曼氏菌、 SCFAs; 减少: 革兰氏阴性菌、普 氏菌、大肠杆菌、LPS Increased substance: <i>Rosssiella</i> , <i>Eckleimiella</i> , SCFAs; Decreased substance: Gram- negative bacteria, <i>Prevotella</i> , <i>E.</i> <i>coli</i> , LPS	抑制炎症反应 Suppression of inflammatory response	[34]
草药提取物+益 生菌 Herbal extract + probiotics	牛蒡果寡糖、GF13、Sc 52 Burdock oligosaccharide, GF13, Sc 52	C57 小鼠 C57 mice	增加: 乳酸杆菌、双歧杆菌、 SCFAs; 减少: 肠杆菌、肠球菌 Increased substance: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , SCFAs; Decreased bacteria: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i>	保护肠道屏障; 抑制炎症 反应 Protecting the intestinal barrier; Suppression of inflammatory response	[38]

同一药方却未必见效的问题,未能做到辩证施治,影响降糖效果。如,郭子光^[47]临床发现 T2DM 患者早期多以实热证为主,使用三黄石膏汤加减,可取得满意疗效,在后期效果不好;而朱良春^[48]认为 T2DM 久治不愈者治疗上以调理肝脾为主,自拟方剂“斛乌合剂”可取得好疗效,但新发患者未必适用; 2) 用于降糖的 TCM 方剂较多,但多为经验方,并未经大量临床实验验证,其降糖作用的主要成分和降糖机制尚不明确,难以形成如“降糖神药”——二甲双胍引领国际降糖药趋势; 3) TCM 降糖因其低量、温和的特点,研究实验周期长、经费支出大,难以维持完整的实验周期,而某些 TCM 其本身或与其他 TCM 配伍具有一定的毒副作用,长期使用某些方剂是否会对机体产生不良影响无法考证。

根据前述研究结果,建议后续研究可考虑从以下两个方面进行: 1) 运用多组学技术,如:宏基因组学、代谢组学、蛋白组学等,从基因调控和蛋白表达等水平探索、验证 TCM 的降血糖作用靶点及其机制; 2) 将 TCM 的药理活性评价与化学成分分离鉴定结合,阐明具有降糖功效的 TCM 药理活性物质基础,并利用无菌小鼠进行验证研究,探索 TCM 及其有效成分是否可以通过调节肠道菌群直接降低血糖。

TCM 可以从各个方向发挥其多靶点降糖作用,在临床使用时,应注意辨病与辩证相结合,提高临床疗效。TCM 可通过调节肠道菌群发挥降血糖作用,且温和有效、副作用小,为未来 T2DM 的预防和治疗提供新思路。此外,TCM 也是潜在益生元的宝库,市场前景可观,值得开展深入研究。

参考文献:

- [1] 王双生. 浅谈“II 型糖尿病的防治方法” [J]. 中外健康文摘, 2014(23): 22.
- [2] 高蕾莉, 纪立农, 陆菊明, 等. 2009~2012 年我国 2 型糖尿病患者药物治疗与血糖控制状况调查 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(7): 594-598.
- [3] Tong XL, Dong L, Chen L, et al. Treatment of diabetes using traditional Chinese medicine: past, present and future [J]. Am J Chin Med, 2012, 40(5): 877-886.
- [4] Gao ZZ, Li QW, Wu XM, et al. New insights into the mechanisms of Chinese herbal products on diabetes: A focus on the " bacteria-mucosal immunity-inflammation-diabetes " axis [J]. J Immunol Res, 2017; 1813086.
- [5] Karlsson FH, Valentina T, Intawat N, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. Nature, 2013, 498(7452): 99-103.
- [6] Huang Y, Li SC, Hu J, et al. Gut microbiota profiling in han Chinese with type 1 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 141: 256-263.
- [7] 熊红萍, 徐静, 周强, 等. 小檗碱对不同程度 2 型糖尿病患者的胃肠激素及肠道菌群的影响 [J]. 中国民间疗法, 2018, 26(13): 99-101, 111.
- [8] Wang C, Yin Y, Cao X, et al. Effects of Maydis stigma polysaccharide on the intestinal microflora in type-2 diabetes [J]. Pharmaceutical Biology, 2016, 54(12): 1-7.
- [9] Chen C, You LJ, Huang Q, et al. Modulation of gut microbiota by mulberry fruit polysaccharide treatment of obese diabetic db/db mice [J]. Food Funct, 2018, 9(7): 3732-3742.
- [10] Zhang Z, Lv J, Pan L, et al. Roles and applications of probiotic Lactobacillus strains [J]. Appl. Microbiol. Biotechnol, 2018, 102(12): 8135-8143.
- [11] Miraghajani M, Dehsoukhteh SS, Rafie N, et al. Potential mechanisms linking probiotics to diabetes: a narrative review of the literature [J]. Sao Paulo Med J, 2017, 135(2): 169-178.
- [12] 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.
- [13] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia [J]. Diabetologia, 2007, 50(11): 2374-2383.
- [14] Naito Y, Uchiyama K, Takagi T. A next-generation beneficial microbe: *Akkermansia muciniphila* [J]. J Clin Biochem Nutr, 2018, 63(1): 33-35.
- [15] Tamanai-Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L, et al. Roseburia spp.: a marker of health? [J]. Future Microbiol, 2017, 12: 157-170.
- [16] 周琪. 铁皮石斛水提物对糖尿病小鼠血糖和肠道菌群的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [17] Liu D, Zhang Y, Liu Y, 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.
- [18] NIE Q, HU J, HE G, et al. Polysaccharide from *Plantago asiatica* L. attenuates hyperglycemia, hyperlipidemia and affects colon microbiota in type 2 diabetic rats [J]. Food Hydrocoll, 2017, 86: 34-42.
- [19] 刘春连. 桑叶的化学成分及降血糖作用的研究进展 [J]. 农产品加工, 2019, 9(5): 79-80, 86.
- [20] Wang R, Zang P, Chen J, et al. Gut microbiota P = play an essential role in the antidiabetic effects of rhein [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 6093282.
- [21] 王文娟. 沙棘蛋白对糖尿病小鼠肠道微生物及脂类代谢的影响 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2017.
- [22] 游玉明. 花椒麻味物质对大鼠糖脂代谢的影响及其分子机制的研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2016.
- [23] 辛惠明. 薯蓣粥对 2 型糖尿病患者肠道内双歧杆菌的影响 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.

- [24] Zhu KX, Nie SP, Tan LH, et al. A polysaccharide from *Ganoderma atrum* improves liver function in type 2 diabetic rats via antioxidant action and short-chain fatty acids excretion [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(9): 1938-1944.
- [25] 王琪. 太子参多糖通过 Nrf2 分子途径改善肝脏胰岛素抵抗机制研究 [D]. 青海:青海大学, 2015.
- [26] Gao H, Wen JJ, Hu JL, et al. Polysaccharide from fermented *Momordica charantia* L. with *Lactobacillus plantarum* NCU116 ameliorates type 2 diabetes in rats [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 201: 624-633.
- [27] Zhou M, Hong Y, Lin X, et al. Recent pharmaceutical evidence on the compatibility rationality of traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 363-375.
- [28] Wei X, Tao J, Xiao S, 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.
- [29] Xu J, Lian F, Zhao L, 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.
- [30] 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-e02417.
- [31] Han J, Wang Z, Xing W, et al. Effect of Gegen Qinlian Decoction on Cardiac Gene Expression in Diabetic Mice [J]. *Int J Genomics*, 2017, 2017: 7421761.
- [32] 刘海逸, 张欣荣, 岳晓丹, 等. 黄连解毒汤对糖耐量减低大鼠的糖尿病延缓作用 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017, 37(3): 149-154, F3.
- [33] Gao K, Yang R, Zhang J, et al. Effects of Qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabonomics, gut microbiota and network pharmacology [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 93-109.
- [34] 徐萌, 岳仁宋, 杨茂艺, 等. 半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠肠道菌群及炎症因子的影响 [J]. *中草药*, 2018, 49(13): 3056-3061.
- [35] Wang JH, Bose S, Lim SK, et al. *Houttuynia cordata* Facilitates metformin on ameliorating insulin resistance associated with gut microbiota alteration in OLETF rats [J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(10): 239.
- [36] 高远, 唐伟, 刘超. 2 型糖尿病与炎症的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2010, 4(9): 1635-1638.
- [37] Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes [J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92(1087): 286-300.
- [38] LE TK, Hosaka T, LE TT, et al. Oral administration of *Bifidobacterium* spp. improves insulin resistance, induces adiponectin, and prevents inflammatory adipokine expressions [J]. *Biomed Res*, 2014, 35(5): 303-310.
- [39] Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md, et al. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(4): 738-745.
- [40] Cheng CY, Hsieh HL, Sun CC, et al. IL-1 beta induces urokinase-plasminogen activator expression and cell migration through PKC alpha, JNK1/2, and NF-kappaB in A549 cells [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 219(1): 183-193.
- [41] Choudhury S, Ghosh S, Gupta P, et al. Inflammation-induced ROS generation causes pancreatic cell death through modulation of Nrf2/NF-kB and SAPK/JNK pathway [J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(11): 1371-1383.
- [42] Mooradian AD, Morley JE, Levine AS, et al. Abnormal intestinal permeability to sugars in diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 1986, 29(4): 221-224.
- [43] Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(11): 799-809.
- [44] 栾畅, 王宏伟, 何忠梅, 等. 植物乳杆菌 Sc52 联合牛蒡低聚果糖对 2 型糖尿病模型小鼠的治疗作用 [J]. *食品科学*, 2015, 36(21): 214-220.
- [45] Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids [J]. *Clin Transl Immunology*, 2016, 5(4): e73.
- [46] LeBlanc JG, Chain F, Martín R, et al. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria [J]. *Microb Cell Fact*, 2017, 16(1): 79.
- [47] 刘渊. 郭子光教授从“火热”论治 II 型糖尿病的经验 [J]. *成都中医药大学学报*, 2015, 38(2): 4-5.
- [48] 邱志济. 朱良春治疗糖尿病用药经验和特色选析-著名老中医学家朱良春教授临床经验(39) [J]. *辽宁中医杂志*, 2003, 30(3): 163-164.

收稿日期2019-10-28