

## 中医药干预肠道菌群防治糖尿病的研究进展

杨玥<sup>1</sup>, 吴晓康<sup>1,2\*</sup>

(1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西 咸阳 712046;  
2. 西安交通大学第二附属医院, 西安 710004)

**[摘要]** 随着城市化的发展和生活方式的改变,人们逐渐形成了高脂饮食、运动量减少等不良的生活习惯,糖尿病患者与日俱增,成为全球性不断升级的公共卫生问题,探究预防和治疗糖尿病的有效措施迫在眉睫。近年来的研究显示,肠道菌群与糖尿病发生发展密切相关,成为治疗糖尿病的潜在靶点。健康的肠道环境是人体生理代谢活动重要的内在环境,肠道菌群稳态失调伴随着机体的生理代谢紊乱,如诱发体内代谢性内毒素血症、胆汁酸代谢紊乱和短链脂肪酸(SCFA)生成减少,导致机体慢性低度炎症和胰岛素抵抗,是糖尿病发生的重要病理过程。中医药一直被运用于糖尿病的治疗,且疗效显著,目前关于中医药的活性成分及中医药复方调节肠道菌群结构,改善糖尿病症状的研究十分广泛。大量研究表明中医药和肠道菌群之间存在动态的双向作用的关系,肠道菌群可将中医药转化为多酚、生物碱、皂苷类化合物等具有药理作用的活性物质,同时这些活性成分可逆转肠道微生物生态的失调,且肠道菌群失调的恢复可以改善糖尿病的症状。可见肠道菌群是中医药治疗糖尿病的桥梁,这可能是中药治疗糖尿病的机制之一。该文就近年来中医药的活性成分及中医药复方干预肠道菌群治疗糖尿病的研究进展做一简要综述,以期对糖尿病的防治药物及治疗方法探究提供参考。

**[关键词]** 中医药; 肠道菌群; 糖尿病; 作用机制; 研究进展

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)07-0219-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20202428

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201006.1251.001.html>

**[网络出版日期]** 2020-10-9 9:03

### Study Progress in Effect of Traditional Chinese Medicine in Preventing and Treating Diabetes by Interfering Intestinal Flora

YANG Yue<sup>1</sup>, WU Xiao-kang<sup>1,2\*</sup>

(1. College of Medical Technology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China;  
2. The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

**[Abstract]** With the development of urbanization and the change of lifestyle, people have gradually developed unhealthy living habits, such as high-fat diet and reduced physical activity, which promotes the increasing number of diabetes patients and becomes an escalating public health problem worldwide. Therefore, it is urgent to explore effective measures to prevent and treat diabetes. Recent studies have shown that intestinal flora is closely related to the occurrence and development of diabetes, making it a potential target for the treatment of diabetes. A healthy intestinal environment is an important internal environment for physiological and metabolic activities of the human body. Intestinal flora homeostasis is accompanied by physiological metabolic disorders of the body, such as induced metabolic endotoxemia, bile acid metabolism disorders and reduced production of short chain fatty acid (SCFA), which leads to low-grade chronic inflammation and insulin

**[收稿日期]** 20200904(012)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81200583);中央高校基本科研业务费专项(xjj2015151)

**[第一作者]** 杨玥,在读硕士,从事肠道菌群与代谢性疾病相关性及中医药的干预作用相关研究,E-mail:1242589601@qq.com

**[通信作者]** \* 吴晓康,博士,副主任技师,从事肠道菌群与代谢性疾病相关性及中医药的干预作用相关研究,Tel:029-87679358,E-mail:wxx111506@sohu.com

resistance in the body that are important pathological processes of diabetes. Traditional Chinese medicine (TCM) has been used in the treatment of diabetes, with a remarkable curative effect. At present, there are extensive studies on the active ingredients of TCM and the compound of TCM for regulating structure of intestinal flora and improving symptoms of diabetes. A large number of studies have shown a dynamic two-way relationship between TCM and intestinal flora. Specifically, intestinal flora can transform TCM into polyphenols, alkaloids, saponins and other active substances with a pharmacological effect, in turn, these active ingredients can reverse the imbalance of intestinal microecology, and the recovery of intestinal flora imbalance can improve the symptoms of diabetes. It can be seen that intestinal flora is a bridge for TCM treatment of diabetes, which may be one of the mechanisms of TCM treatment of diabetes. This paper reviews the active ingredients of TCM and the compound of TCM in the treatment of diabetes, in order to provide reference for the exploration of prevention and treatment of diabetes.

**[Key words]** traditional Chinese medicine; intestinal flora; diabetes; mechanism of action; study progress

糖尿病是一种严重的糖代谢紊乱疾病,以胰岛素抵抗和胰岛 $\beta$ 细胞功能受损为主要特征,伴随血糖升高,脂类代谢紊乱及系统炎症发生,可引起各种严重并发症<sup>[1]</sup>。据国际糖尿病联合会(IDF)的最新报道,目前全球20~79岁糖尿病患者人数已达4.63亿,预计到2045年将有7亿人患有糖尿病,中国和印度是糖尿病患者人数最多的两个国家,其中2型糖尿病(T2DM)占90%<sup>[2]</sup>。越来越多的证据支持肠道菌群与代谢性疾病(肥胖,T2DM)具有相关性。刘诗璇等<sup>[3]</sup>比较了糖尿病患者与非糖尿病患者肠道菌群丰度的差异,显示T2DM组中放线菌门、梭杆菌门及变形菌门均显著富集,罗斯氏菌属*Roseburia*,真杆菌属*Eubacterium*,粪杆菌属*Faecalibacterium*水平下降,*Escherichia*水平平均增加。健康的肠道环境是机体正常代谢的重要因素,糖尿病患者与健康人相比肠道菌群丰度有明显的差异,丰度水平下降的菌属中*Roseburia*,*Eubacterium*,*Faecalibacterium*均属于厚壁菌门且均可产生丁酸盐,而丁酸盐被证明可促进肠道屏障功能修复及抑制炎症因子<sup>[4]</sup>,而大肠埃希菌等机会致病菌丰度增加。相关研究也表明T2DM患者肠道有益菌群减少,条件致病菌增多<sup>[5-6]</sup>。有益菌群在糖尿病中丰度降低,有害细菌丰度增加,提示调节肠道菌群、增加有益菌属的丰度也许可以缓解糖尿病的症状,达到治疗糖尿病的目的。

中医药在疾病的预防、治疗中发挥了重要的作用。中医认为糖尿病属于“消渴”的范畴<sup>[7]</sup>,实践中总结出了许多治疗糖尿病的经典药方。中药及复方具有多靶点、多活性成分、多途径、系统性、整体调控的特点<sup>[8]</sup>。肠道菌群是人体存在的最大的微生

态系统,从肠道微生态的角度去探索中医药治疗糖尿病的奥秘,可能成为打开预防和治疗糖尿病方法的钥匙。本文对近年来中药干预肠道菌群对糖尿病的研究进展做一综述。

### 1 肠道菌群在T2DM发生过程的作用机制

肠道菌群及其代谢产物从多个途径参与机体的生理过程,如参与宿主的代谢、机体的免疫调节、维持胃肠道稳态以及影响脑功能与宿主行为<sup>[9]</sup>。肠道菌群可以发酵机体难以消化吸收的食物产生短链脂肪酸(SCFAs),SCFAs与肠道中G蛋白偶联受体Gpr41/Gpr43结合后促进胃肠肽类激素酪酪肽(PYY)和胰高血糖素样肽(GLP-1)释放,改善机体胰岛素抵抗<sup>[10-12]</sup>。与SCFA产生有关的肠道菌群有丁酸弧菌属,双歧杆菌属*Bifidobacterium*,普氏菌属以及厚壁菌门中的柔嫩梭菌属、罗氏菌属、真杆菌属及粪杆菌属等<sup>[13-14]</sup>。肠道菌群在胆汁酸合成代谢中发挥了重要作用,肠道菌群会表达一种胆汁酸盐水解酶(BSH),能裂解结合的胆汁酸中的氨基酸,释放未结合的胆汁酸进一步修饰形成次级胆汁酸<sup>[15]</sup>。胆汁酸与G蛋白偶联胆汁酸受体Gpbar1(TGR5),法尼醇X受体(FXR)结合,调节葡萄糖和脂质代谢,刺激PYY和GLP-1的释放,增加机体对胰岛素的敏感性,降低血糖水平<sup>[16-17]</sup>。表达BSH的细菌有梭状芽胞杆菌、肠道球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌和拟杆菌属*Bacteroides*<sup>[18]</sup>。T2DM的优势菌群结构和代谢产物发生变化,革兰阳性与阴性(G<sup>+</sup>/G<sup>-</sup>)菌的比例降低,产生脂多糖(LPS)的G<sup>-</sup>菌增多,双歧杆菌等对肠道黏膜屏障有保护作用的菌群减少,肠道上皮紧密连接蛋白的表达受到抑制,肠道的通透性增加,促进LPS的吸收<sup>[19]</sup>。LPS激活免疫细胞表面的受体

CD14和Toll样受体4(TLR4),促进白细胞介素-1(IL-1),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6(IL-6)等促炎因子分泌<sup>[20]</sup>,诱发慢性低度炎症,长期积累削弱了机体对胰岛素的反应性并诱导胰岛素抵抗。

T2DM患者肠道菌群组成和结构及代谢产物的紊乱,损坏肠道屏障功能,诱发系统慢性炎症及生

理功能紊乱,导致胰岛素抵抗。产生SCFA,胆汁酸的有益菌丰度降低,减弱了肠道菌群对机体的有益作用,促进了胰岛素抵抗和糖尿病发生的进程,有针对性地恢复产生SCFA和胆汁酸的肠道菌群的丰度和多样性,降低产LPS的菌群丰度可能为预防和治疗T2DM提供一种新的生态学方法。肠道菌群与糖尿病的作用机制见图1。

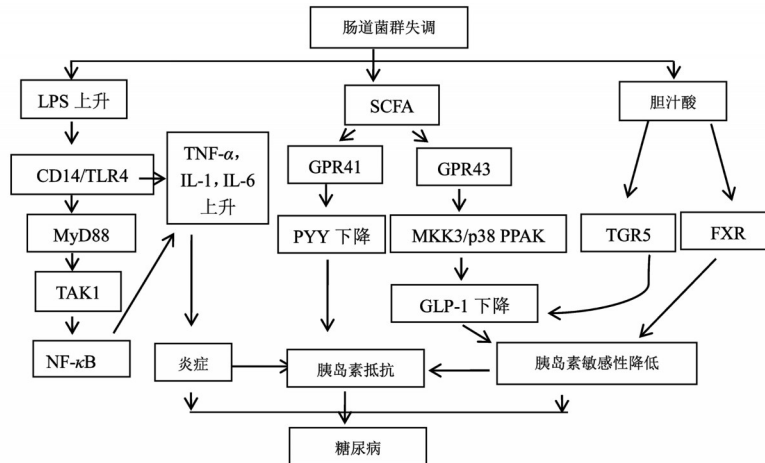


图1 肠道菌群与糖尿病的作用机制

Fig 1 Mechanism of action between intestinal flora and diabetes

## 2 中药有效成分干预肠道菌群的潜在机制

人们越来越意识到保持肠道微生态平衡在糖尿病治疗中的重要性,并开始将注意力转向中医药。中药成分能被肠道菌群分解成多酚类物质、生物碱、皂苷和多糖等可发挥药理作用的生物活性成分改善疾病症状。研究表明,中药中丰富的生物活性成分对肠道微生态系统的平衡具有保护作用,直接或间接调节肠道微生物群的失衡<sup>[21]</sup>。同时,中药成分可调节肠道菌群的组成及结构,改善后的肠道菌群,又可进一步促进中药生物活性成分的转化及利用<sup>[22]</sup>。这些活性成分可通过调节肠道菌群失衡对肝脏、肠道、胃、胰腺、大脑等多个参与糖代谢的器官产生重要影响,可见肠道菌群和中医药间存在双向作用的关系,肠道菌群是中医药治疗糖尿病的潜在靶点。中医药活性成分干预肠道菌群治疗糖尿病的可能机制如下。

**2.1 多酚** 中药中的多酚成分可被肠道菌群进一步转化吸收利用,同时,多酚可通过抑制致病菌和促进有益菌生长来调节肠道菌群的组成<sup>[23]</sup>,两者相互作用。催化酚类物质的代谢肠道菌群有双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌等<sup>[24]</sup>。ETXEBERRIA等<sup>[25]</sup>发现槲皮素可以有效地减少高糖饮食引起的肠道菌群失调,在添加槲皮素的动物中,厚壁菌门/拟杆菌

门比值显著下降(-80.5%),在属水平上,与高脂饮食喂养的大鼠比较,补充槲皮素6周显著降低了芽孢杆菌属水平(-74.3%),艾克曼菌 *Akkermansia* 显著增加(1384.0%),单独或联合槲皮素补充反式白藜芦醇可在肠道水平发挥作用,改变紧密连接蛋白和炎症相关基因的 mRNA 表达,显著降低血清胰岛素水平。在补充了白藜芦醇或槲皮素的组中,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)也有所下降,结果表明,槲皮素和白藜芦醇两种多酚物质降低了厚壁菌门/拟杆菌门,抑制了韦荣球菌、芽孢杆菌和真杆菌的生长,降低了血清胰岛素水平。多酚类物质具有抗炎作用。多酚类物质抗炎机制①抑制炎症相关酶,如环氧合酶-2(COX-2)表达;②作用于核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)及单磷酸腺苷活化蛋白激酶(MAPK)级联通路等与炎症相关通路,减少促炎因子的产生;③抑制炎症相关基因的表达<sup>[26]</sup>。

**2.2 生物碱** 生物碱是一类含氮的有机化合物,是中药的重要组成部分,具有重要的生理活性,包括抗炎、抗糖尿病、抗肥胖、抗高血脂症<sup>[27]</sup>。小檗碱又称黄连素是一种天然的五环异喹啉生物碱。一项动物模型实验证明,小檗碱可调节肠道菌群的组成,小檗碱会导致肠道菌群中产丁酸盐和产生硝基还原酶的菌群丰度增加<sup>[28]</sup>,丁酸盐浓度增加具有改

善血糖和胰岛素抵抗等有益作用。小檗碱还可刺激肝内胆汁酸合成酶(Cyp7a1和8b1)和钠离子牛磺胆酸共运转蛋白的表达增加<sup>[29]</sup>,小檗碱的另一作用是通过直接的抗菌作用,抑制有害细菌生长,如抑制大肠埃希菌的生长。ZHANG等<sup>[30]</sup>研究表明小檗碱在血糖发生变化之前改变了肠道微生物组的组成。提示小檗碱通过改变肠道菌群的组成改善血糖水平。桑枝总生物碱是来源于中药桑枝的有效组分,桑枝总生物碱可显著增加拟杆菌属 *Bacteroides* 和丹毒丝菌科 *Erysipelotrichaceae* 等促SCFA生成的菌群丰度,降低理研菌科 *Rikenellaceae* 和脱硫弧菌科 *Desulfovibrionaceae* 等有害菌群的丰度;同时还可促进小鼠分泌GLP-1;桑枝总生物碱还可上调人肠道L细胞GLP-1合成相关基因 *proglucagon* 的表达,促进GLP-1分泌;桑枝总生物碱还可显著增强胰岛NIT-1细胞中糖刺激的胰岛素分泌<sup>[31]</sup>。LIU等<sup>[32]</sup>研究发现岩黄连生物碱(TACS)可能协同影响这4种代谢途径(支链氨基酸、胆汁酸、精氨酸和脯氨酸、嘌呤代谢),从而调节肠道菌群失调,这些代谢途径与2个肠道微生物属布劳特氏菌属 (*Blautia*) 和消化链球菌科的肠杆菌 (*Intestinibacter*) 之间存在很强的相关性,此外,使用胆汁酸合成的关键酶(CYP27A1)进行了分子对接分析,进一步分析发现发现TACS的3种生物碱类成分均可与CYP27A1结合,可通过TACS治疗抗生素引起的机体代谢改变。这提示TACS可能通过影响胆汁酸代谢途径的关键酶CYP27A1发挥作用。

**2.3 皂苷类化合物** 皂苷广泛存在于人参、三七、甘草、柴胡、黄芪、重楼、知母等中药材中,是中药中一类重要的活性成分,在糖尿病的预防和治疗中起到了重要的作用。皂苷有几种降血糖的机制,皂苷可以提高过氧化物酶体增殖激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )表达改善脂质代谢,降低血糖水平和机体炎症;人参皂苷Rb<sub>1</sub>可激活胰岛素信号通路,上调脂肪组织中4型葡萄糖转运体(GLUT4)的表达和转运,从而增加脂肪细胞对葡萄糖的摄取,降低血糖水平,改善胰岛素抵抗<sup>[33]</sup>。WEI等<sup>[34]</sup>研究表明人参皂苷Rg<sub>5</sub>可逆转糖尿病小鼠的肠道菌群失调,修复肠道屏障功能,缓解代谢内毒素血症相关炎症,改善糖尿病相关代谢紊乱,且人参皂苷Rg<sub>5</sub>的降糖作用部分是由肠道菌群介导的。最近一项研究发现,三七皂苷(PNS)可显著增加骨骼肌细胞C2C12摄取葡萄糖,此外,PNS还能降低KKAy小鼠的血糖和提高胰岛素敏感性,改善葡萄糖耐量和胰岛素耐量,PNS处

理增强了胰岛素受体底物1(IRS1)和GLUT4编码mRNA的表达以及IRS1,磷脂酰肌醇3-激酶(p-PI3K),磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)和GLUT4等蛋白在C2C12和KKAy小鼠肌肉中的表达<sup>[35]</sup>。可见PNS通过上调GLUT4表达和IRS1/PI3K/Akt信号通路来降低高血糖和胰岛素抵抗。肠道菌群可将皂苷去糖基化进一步转化为具有较高的生物利用度和生物活性的物质,去糖基化代谢产物的暴露水平增加与变形杆菌门和拟杆菌门的变化高度相关,变形杆菌可能通过调节糖苷酶的活性来影响皂苷的脱糖代谢<sup>[36]</sup>。参与皂苷代谢的主要肠道菌群有双歧杆菌属、真杆菌属、肠球菌属 *Enterococcus*, 埃希菌属 *Escherichia* 等<sup>[37]</sup>。可见肠道菌群与皂苷也存在双向作用的关系,与变形杆菌门和拟杆菌门密切相关。中药有效成分对T2DM相关肠道菌群调节作用见表1。

### 3 中药复方与糖尿病

按照中医七情配伍和君臣佐使的配伍理论组成的中药复方具有多样性的特点<sup>[41-42]</sup>,富含多种中药活性成分,通过多个药物靶点治疗,体现了中医辨证论治和整体观的特色,这同时也是中药复方的优势。大量研究表明中药复方调节肠道菌群组成结构改善糖尿病症状的效果显著。

**3.1 泻心汤** 泻心汤源自于中医名家张仲景的著作《金贵要略》,主要成分是大黄、黄连、黄芩,其有效生物活性成分主要有大黄酸、小檗碱、黄芩苷,乌胡苷等。泻心汤可通过多种作用改善糖尿病的症状。WEI等<sup>[43]</sup>研究发现泻心汤干预糖尿病小鼠空腹血糖(FBG)水平明显降低,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)等脂质代谢相关指标明显改善,IL-6,C反应蛋白(CRP)等炎症相关因子减低,SCFAs水平升高,且可显著改善胰岛素敏感性指数和胰岛素抵抗指数。泻心汤处理恢复了变形杆菌属、放线菌属、疣微菌属和梭状芽胞杆菌属等59个主要属的数量,调节了拟杆菌门和厚壁菌门的比例,其中6个菌属与炎症因子和脂质代谢等糖尿病指标(除LDL-C外)呈负相关。还有研究表明,泻心汤中的有效成分抑制了炎症相关基因的表达,可抑制LPS的产生以及炎症巨噬细胞M1的产生<sup>[44]</sup>。DU等<sup>[45]</sup>研究表明泻心汤促进胰腺 $\beta$ 细胞MIN6细胞中PI3K/Akt/叉形头转录因子1(FOXO1)信号通路的Akt和FOXO1磷酸化,减弱了凋亡指标B-淋巴细胞瘤-2相关X蛋白(Bax),p27,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达,泻心

表1 中药有效成分对T2DM相关肠道菌群调节作用

Table 1 Regulatory effect of active ingredients of traditional Chinese medicine on intestinal flora related to T2DM

| 类别  | 中药活性成分名称               | 相关中药     | 对肠道菌群的影响  |   | 疾病指标   |
|-----|------------------------|----------|---|---|--|
|     |                        |          | 增加  | 降低  |  |
| 多酚类 | 多 槲皮素 <sup>[25]</sup>  | 槐米       | <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i>  | <i>Firmicutes</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i><br><i>Bacillus</i> , <i>Eubacterium cylindroides</i> | -  |
|     | 黄芩苷 <sup>[38]</sup>    | 黄芪<br>黄芩 | <i>Akkermansia</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp., <i>Coprococcus</i> spp   | <i>Odoribacter</i> , <i>Parabacteroides</i>   | 降低空腹血糖(FBG), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 甘油三酯(TG); 升高短链脂肪酸(SCFA) |
|     | 白藜芦醇 <sup>[39]</sup>   | 虎杖       | <i>Ruminococcaceae</i>  | <i>Proteobacteria</i> , <i>Rikenellaceae</i> ,<br><i>Peptostreptococcaceae</i>                      | 抗炎、调节支链氨基酸(BCAA)代谢, 改善血糖水平和口服葡萄糖耐受量(OGTT)              |
|     | 姜黄素 <sup>[39]</sup>    | 姜黄       | <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Bifidobacterium</i>  | <i>Rikenellaceae</i>  | -  |
| 生物碱 | 生 小檗碱 <sup>[30]</sup>  | 黄连<br>黄柏 | <i>Butyricimonas</i> , <i>Lactobacillus</i> ,<br><i>Coprococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> ,<br><i>Akkermansia</i> | <i>Prevotella</i> , <i>Proteus</i>  | 降低血糖, LPS, 糖化血红蛋白(HbA1c); 升高SCFA                       |
|     | 桑枝总生物碱 <sup>[23]</sup> | 桑枝       | <i>Bacteroides</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i>   | <i>Rikenellaceae</i> , <i>Desulfovibrionaceae</i>   | 升高GLP-1, 胰岛素分泌   |
|     | 岩黄连生物碱 <sup>[32]</sup> | 岩黄<br>连  | <i>Parabacteroides</i> , <i>Clostridium</i><br><i>sensu stricto</i> I   | <i>Blautia</i> , <i>g_Intestinibacter</i>   | 改善胆汁酸水平  |
| 皂苷类 | 人 人参皂苷 <sup>[34]</sup> | 人 参      | <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i>  | <i>Firmicutes</i> , <i>Verrucomicrobia</i>  | LPS下降, 抑制TLR4炎症相关信号通路                                  |
|     | 藤三七皂苷 <sup>[40]</sup>  | 藤三<br>七  | <i>Allobaculum</i>  | <i>Bilophila</i> , <i>Staphylococcus</i>  | 降低总胆固醇(TC), TG, LDL                                    |

汤可恢复三丁基过氧化氢(t-BHP)诱导的MIN6细胞胰岛素分泌功能受损。泻心汤通过调节PI3K/Akt/FOXO1信号通路, 保护MIN6细胞免受t-BHP诱导的凋亡, 改善了胰岛素分泌功能。根据以上的研究发现泻心汤能缓解糖尿病机体炎症和纠正脂质代谢紊乱, 改善胰岛素抵抗和肠道屏障功能。泻心汤治疗后产SCFAs的细菌明显增加, 变形杆菌、放线菌属、明显富集, 拟杆菌门和厚壁菌门比例明显改善, 泻心汤还可调节肠道菌群的组成及结构, 泻心汤处理后明显富集的菌群与炎症因子水平及脂质代谢水平成负相关, 说明这些指标的改善与肠道菌群结构改变有相关性, 但他们之间具体的作用机制仍未知, 同时还发现的泻心汤可通过调节PI3K/Akt信号通路恢复胰岛β细胞的胰岛素分泌功能, 这可能是泻心汤改善糖尿病胰岛素抵抗的机制之一, 为T2DM的治疗提供了新的思路。

**3.2 葛根芩连汤** 葛根芩连汤最早记载于张仲景主编的《伤寒杂病论》, 由葛根、黄芩、黄连、甘草组成。葛根芩连汤中主要有四类化合物: 黄酮类化合物(葛根素、黄芩苷、甘草苷、黄豆苷)、生物碱类化合物(小檗碱、黄连素、巴马汀)和三萜类化合物(甘草酸)<sup>[46]</sup>。葛根芩连汤被报道可降低糖尿病小鼠空腹血糖(FBG), TC, TG, LPS, TNF-α, IL-6的水平,

还可刺激血清3T3-L1脂肪细胞消耗葡萄糖<sup>[47-48]</sup>。一项临床对照试验发现葛根芩连汤治疗后*Faecalibacterium*, 吉米菌属*Gemmiger*, *Bifidobacterium*等肠道有益菌相对丰度显著升高, 而且发现这些菌群的丰度与FBG水平成负相关, 一些与FBG和糖化血红蛋白(HbA1c)水平成正相关的细菌明显降低, 如理研菌属*Alistipes*, 气味杆菌属*Odoribacter*, *Bacteroides*, 假丁酸弧菌属*Pseudobutyrvibrio*等, 肠道菌群的变化对葛根芩连汤有剂量依赖性, 且菌群改变发生在糖尿病症状改善之前<sup>[46]</sup>。以上研究表明葛根芩连汤可调节FBG, HbA1c水平, 促进葡萄糖吸收, 具有改善糖尿病的症状的功效, 且证明肠道有益菌群丰度增加与服用葛根芩连汤有关。

**3.3 厚朴三物汤** 厚朴三物汤出自张仲景的《金匱要略》, 由厚朴、大黄、枳实组方, 善治实热内积、气滞不行、脘腹胀满等脾胃壅滞证<sup>[49]</sup>。厚朴酚是厚朴三物汤中的主要生物活性成分, 有研究表明厚朴酚显著降低TC, TG, TNF-α, IL-1β, HOMA-IR水平, 增加*Akkermansia*, *Bacteroides*, 嗜胆菌属*Bilophila*, 梭杆菌属*Fusobacterium*的丰度<sup>[50]</sup>。说明厚朴酚可改善脂质代谢紊乱和系统炎症, 厚朴酚可以改善胰岛素抵抗和调节肠道菌群的组成。LU等<sup>[51]</sup>研究发现

补充高剂量厚朴酚显著增加了雄性小鼠 *Akkermansia*, *Bacteroides* 的丰度和粪便 SCFAs 的浓度,但雌性小鼠未见明显变化, *Akkermansia* 与体质量, TG, IL-6 呈负相关, *Akkermansia*, *Bacteroides* 是产 SCFAs 的细菌。这些结果提示厚朴酚可以通过增加肠道中产 SCFAs 的细菌的丰度来改善糖尿病相关症状以及厚朴酚对肠道菌群的作用存在性别差异。对厚朴酚降糖机制研究发现,厚朴酚干预老鼠后,胰岛素受体  $\beta$  (IR $\beta$ ) 的磷酸化和下游胰岛素信号因子 (Akt 和 ERK1/2) 显著增加,通过调节 PI3K/Akt 通路调节胰岛素信号,增强胰岛素刺激 GLUT4 易位和转运葡萄糖。而蛋白酪氨酸激酶 1B (PTP1B) 使激活的胰岛素受体 (IR) 和 IRS-1 脱磷酸化阻断胰岛素信号的传导,可能是厚朴酚治疗糖尿病的靶点,实验发现厚朴酚抑制 PTP1B 活性作用与 PTP1B 强效抑制剂钒酸钠 ( $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) 一样有效,因此认为厚朴酚可通过抑制 PTP1B 的活性来调节胰岛素信号,提高机体对胰岛素的敏感性<sup>[52]</sup>。

**3.4 其他中药复方** 黄连解毒汤是著名的中药复方,最早记载于唐代的《外台秘要》,由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成,富含小檗碱、黄芩苷和栀子苷等中药活性成分<sup>[53]</sup>。黄连解毒汤干预糖尿病小鼠可帮助纠正脂质代谢紊乱,缓解系统性炎症,降低空腹血糖和提高抗氧化能力。黄连解毒汤干预后产 SCFA 菌群及抗炎菌群丰度增加,如副拟杆菌属 *Parabacteroides*, *Blautia*, *Akkermansia*, 同时条件致病菌如气球菌属 *Aerococcus*, 葡萄球菌属 *Staphylococcus*, 棒状杆菌属 *Corynebacterium* 丰度减少,黄连解毒汤还可调节 T2DM 大鼠肠道菌群功能失调,包括上调胆汁酸生物合成,降低糖酵解、糖异生和核苷酸代谢<sup>[54]</sup>。一种由 8 种中草药成分如知母、苦瓜、黄连、芦荟、红曲米等组成的现代中草药配方 (AMC) 能明显缓解糖尿病患者高血糖、高脂血症,改变肠道菌群结构,一项临床试验表明 AMC 的运用促进了产 SCFA 菌 *Roseburia*, *Blautia* 的产生,以及具有抗炎作用的 *Faecalibacterium* 的产生,在改善胰岛素抵抗和血浆 TG 方面效果显著<sup>[55]</sup>。

#### 4 小结与展望

如上所述,大量实验研究表明,肠道菌群紊乱与糖尿病的发生发展密切相关,中药及复方可以通过改善肠道菌群达到治疗糖尿病的目的。目前的研究结果表明中药含有大量的生物活性成分,这些活性成分与肠道菌群密切接触后,可被肠道菌群分解代谢为有药理作用且易于吸收的活性物质,这些

活性成分可通过改善肠道菌群组成及结构,增强有益菌群生长,抑制有害细菌生长,恢复肠道屏障功能,调节机体炎症治疗糖尿病。中药与肠道菌群两者相互作用使糖尿病症状得到明显改善,且不同的中药复方所针对的肠道菌群不同,因此根据糖尿病患者的肠道菌群特征,选用中药复方有针对性地恢复肠道菌群的丰度和多样性的个体化治疗可能为治疗 T2DM 提供一种新的策略。同时研究中药中有效成分和肠道菌群间的作用机制可为经验组方的研发提供思路,以期发现治疗糖尿病的最佳中药复方。但由于中药成分和肠道菌群生态系统的复杂性,中药与肠道菌群作用的机制仍未被阐明,阻碍了中药干预肠道菌群治疗糖尿病的研究进展。随着新技术和新方法的出现,深入研究中药成分与肠道菌群间分子机制有利于理解中药及复方缓解糖尿病的作用机制,以及以肠道菌群为靶点的新的中药复方的研发,为糖尿病的治疗提供新思路、新策略。此外提出了“细菌黏膜免疫炎症-糖尿病轴”的概念以及肠道菌群的改变可影响某些蛋白质基因的表达,作用机制值得去深入探究。

目前,中药干预肠道菌群的报道大多局限于动物实验,关于人类的临床研究较少,这是由于临床试验不可控因素较多,以及中药复杂性的影响,使得相关研究难以实现。在今后的研究中,可将性别、时间、剂量、不同的进药途径等因素考虑在内,不同中药复方改善的肠道菌群和指标不同;设置不同中药复方治疗糖尿病的对照试验观察治疗效果;在糖尿病的不同时期,中药复方的治疗效果差异对比研究,以及中药对于糖尿病并发症的治疗机制也值得探索。

#### [参考文献]

- [1] SIKALIDIS A K, MAYKISH A. The gut microbiome and type 2 diabetes mellitus: discussing a complex relationship [J]. *Biomedicine*, 2020, doi: 10.3390/biomedicine8010008.
- [2] 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.
- [3] 刘诗璇, 薛勇, 袁涛, 等. 2型糖尿病患者与非糖尿病人群肠道菌群差异的研究 [J]. *中华临床营养杂志*, 2019, 27(6): 342-343, 348.

- [ 4 ] DOUMATEY A P, ADEYEMO A, ZHOU J, et al. Gut microbiome profiles are associated with type 2 diabetes in urban africans [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, doi:10.3389/fcimb.2020.00063.
- [ 5 ] SIRCAN A, FRAMARIN L, LEONE N, et al. Altered gut microbiota in type 2 diabetes: just a coincidence? [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, doi: 10.1007/s11892-018-1057-6.
- [ 6 ] AHMAD A, YANG W, CHEN G, et al. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0226372.
- [ 7 ] 王洁, 陆灏. 糖尿病前期的中医药治疗进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(16): 32-33.
- [ 8 ] ZHANG H M, LIANG F X, CHEN R. Ancient records and modern research on the mechanisms of chinese herbal medicines in the treatment of diabetes mellitus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi:10.1155/2015/747982.
- [ 9 ] LU Y M, XIE J J, PENG C G, et al. Enhancing clinical efficacy through the gut microbiota: a new field of traditional Chinese medicine [J]. *Engineering*, 2019, 5(1): 40-49.
- [ 10 ] MÜLLER T D, FINAN B, BLOOM S R, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) [J]. *Mol Metab*, 2019, doi:10.1016/j.molmet.2019.09.010.
- [ 11 ] PRIYADARSHINI M, KOTLO K U, DUDEJA P K, et al. Role of short chain fatty acid receptors in intestinal physiology and pathophysiology [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(3): 1091-1115.
- [ 12 ] RAMRACHEYA R D, MCCULLOCH L J, CLARK A, et al. PYY-dependent restoration of impaired insulin and glucagon secretion in type 2 diabetes following roux-en-y gastric bypass surgery [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(5): 944-950.
- [ 13 ] DE LA CUESTA-ZULUAGA J, MUELLER N T, CORRALES-AGUDELO V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading akkermansia muciniphila and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 54-62.
- [ 14 ] KIM C H. Microbiota or short-chain fatty acids: which regulates diabetes? [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(2): 88-91.
- [ 15 ] JOYCE S A, GAHAN C G M. Disease-associated changes in bile acid profiles and links to altered gut microbiota [J]. *Dig Dis*, 2017, 35(3): 169-177.
- [ 16 ] SHAN C X, QIU N C, LIU M E, et al. Effects of diet on bile acid metabolism and insulin resistance in type 2 diabetic rats after roux-en-y gastric bypass [J]. *Obes Surg*, 2018, 28(10): 3044-3053.
- [ 17 ] SWANN J R, WANT E J, GEIER F M, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (Suppl 1): 4523-4530.
- [ 18 ] ZENG H, UMAR S, RUST B, et al. Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: a focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, doi:10.3390/ijms20051214.
- [ 19 ] WISNIEWSKI P J, DOWDEN R A, CAMPBELL S C. Role of dietary lipids in modulating inflammation through the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2019, doi: 10.3390/nu11010117.
- [ 20 ] RYU J K, KIM S J, RAH S H, et al. Reconstruction of LPS transfer cascade reveals structural determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for efficient lps recognition and transfer [J]. *Immunity*, 2017, 46 (1): 38-50.
- [ 21 ] DEY P. Gut microbiota in phytopharmacology: a comprehensive overview of concepts, reciprocal interactions, biotransformations and mode of actions [J]. *Pharmacol Res*, 2019, doi: 10.1016/j.phrs.2019.104367.
- [ 22 ] NIU T, SMITH D L, YANG Z, et al. Bioactivity and bioavailability of ginsenosides are dependent on the glycosidase activities of the A/J mouse intestinal microbiome defined by pyrosequencing [J]. *Pharm Res*, 2013, 30(3): 836-846.
- [ 23 ] OZDAL T, SELA D A, XIAO J, et al. The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility [J]. *Nutrients*, 2016, doi:10.3390/nu8020078.
- [ 24 ] CARDONA F, ANDRÉS-LACUEVA C, TULIPANI S, et al. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(8): 1415-1422.
- [ 25 ] ETXEBERRIA U, ARIAS N, BOQUÉ N, et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26 (6): 651-660.
- [ 26 ] NIE Q, CHEN H, HU J, et al. Dietary compounds and traditional Chinese medicine ameliorate type 2 diabetes by modulating gut microbiota [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(6): 848-863.

- [27] KIM D G, CHOI J W, JO I J, et al. Berberine ameliorates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in mouse inner medullary collecting duct-3 cells by downregulation of NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 258-266.
- [28] FENG R, ZHAO Z X, MA S R, et al. Gut microbiota-regulated pharmacokinetics of berberine and active metabolites in beagle dogs after oral administration [J]. *Front Pharmacol*, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00214.
- [29] GUO Y, ZHANG Y, HUANG W, et al. Dose-response effect of berberine on bile acid profile and gut microbiota in mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 394.
- [30] 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, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109131.
- [31] 刘率男, 刘泉, 李彩娜, 等. 创新降糖中药桑枝总生物碱调节肠-胰岛轴作用及机制初探 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(9): 666-667.
- [32] LIU X, ZHENG H, LU R, et al. Intervening effects of total alkaloids of *Corydalis saxicola* bunting on rats with antibiotic-induced gut microbiota dysbiosis based on 16S rRNA gene sequencing and untargeted metabolomics analyses [J]. *Front Microbiol*, 2019, doi:10.3389/fmicb.2019.01151.
- [33] TIAN W, CHEN L, ZHANG L, et al. Effects of ginsenoside Rg<sub>1</sub> on glucose metabolism and liver injury in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats [J]. *Genet Mol Res*, 2017, doi: 10.4238/gmr16019463.
- [34] WEI Y, YANG H, ZHU C, et al. Hypoglycemic effect of Ginsenoside Rg<sub>5</sub> mediated partly by modulating gut microbiota dysbiosis in diabetic db/db mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(18): 5107-5117.
- [35] GUO X, SUN W, LUO G, et al. *Panax notoginseng* saponins alleviate skeletal muscle insulin resistance by regulating the IRS1-PI3K-Akt signaling pathway and GLUT4 expression [J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(5): 1008-1019.
- [36] XIAO J, CHEN H, KANG D, et al. Qualitatively and quantitatively investigating the regulation of intestinal microbiota on the metabolism of panax notoginseng saponins [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, doi:10.1016/j.jep.2016.09.027.
- [37] XU J, CHEN H B, LI S L. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota [J]. *Med Res Rev*, 2017, 37(5): 1140-1185.
- [38] JU M, LIU Y, LI M, et al. Baicalin improves intestinal microecology and abnormal metabolism induced by high-fat diet [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, doi:10.1016/j.ejphar.2019.172457.
- [39] SRENG N, CHAMPION S, MARTIN J C, et al. Resveratrol-mediated glycemic regulation is blunted by curcumin and is associated to modulation of gut microbiota [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, doi:10.1016/j.jnutbio.2019.108218.
- [40] 刘敏, 陈奇超, 李玲铭, 等. 藤三七皂苷组分对代谢综合征小鼠及其肠道菌群的调节作用 [J]. *大连医科大学学报*, 2017, 39(5): 428-432.
- [41] 周远, 苏式兵. 中药复方配伍的研究方法及其进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(23): 202-208.
- [42] 陈海锦, 陈子珺, 都广礼. 中药复方配伍规律的现代研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(12): 2835-2841.
- [43] 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.
- [44] YE L, LIANG S, GUO C, et al. Inhibition of M1 macrophage activation in adipose tissue by berberine improves insulin resistance [J]. *Life Sci*, 2016, doi: 10.1016/j.lfs.2016.09.025.
- [45] DU L J, PANG B, TAN Y M, et al. Banxia Xiexin decoction ameliorates t-BHP-induced apoptosis in pancreatic beta cells by activating the PI3K/Akt/FOXO1 signaling pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2020, doi:10.1155/2020/3695689.
- [46] 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.
- [47] ZHANG C H, XU G L, LIU Y H, et al. Anti-diabetic activities of Gegen Qinlian decoction in high-fat diet combined with streptozotocin-induced diabetic rats and in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4): 221-229.
- [48] 周小琳, 李梦华, 林美娇. 参藤三黄汤合葛根芩连汤对糖尿病肾脏疾病大鼠的治疗作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(10): 16-22.
- [49] 刘潺潺, 杨景锋. “气归精, 精归化”理论与2型糖尿病胰岛素抵抗的探讨 [J]. *辽宁中医药大学学报*,

- 2015, 17(4): 113-115.
- [50] DING Y, SONG Z, LI H, et al. Honokiol ameliorates high-fat-diet-induced obesity of different sexes of mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Front Immunol*, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.02800.
- [51] LU Y, FAN C, LI P, et al. Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep37589.
- [52] SUN J, FU X, LIU Y, et al. Hypoglycemic effect and mechanism of honokiol on type 2 diabetic mice [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, doi: 10.2147/DDDT.S92777.
- [53] ZHANG X J, DENG Y X, SHI Q Z, et al. Hypolipidemic effect of the Chinese polyherbal Huanglian Jiedu decoction in type 2 diabetic rats and its possible mechanism [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 615-623.
- [54] CHEN M, LIAO Z, LU B, et al. Huang-Lian-Jie-Du-decoction ameliorates hyperglycemia and insulin resistant in association with gut microbiota modulation [J]. *Front Microbiol*, 2018, doi: 10.3389/fmicb.2018.02380.
- [55] 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): e02392-17.
- [责任编辑 张丰丰]

·书讯·

## 实验情景教学法在外科护理教学中的应用 ——评《外科护理学》

外科护理学是现代医学领域一项重要的教育学科,主要研究外科疾病的发生原因、疾病发展规律及临床表现和诊疗预防工作。通常情况下,外科的临床治疗手段一般以手术为主,这就需要在围术期完成大量护理工作,因此有关医护人员需要充分重视自身护理技术的提升,而外科手术的复杂性也为现代外科手术护理人员的综合素质水平提出了更高要求。近年来,我国外科护理教学课程不断改革,其教学观点与教育模式也产生了巨大变化,已经由传统单一的医疗理论教学转化为更加注重学生实践能力、思维沟通能力的培养,力求让学生在自主认知医学理论操作的基础上,安全有效的完成对外科疾病患者的临床护理工作。由彭晓玲主编的《外科护理学》(人民卫生出版社,2016年8月版),作为我国医疗院校国家卫生计生委“十三五”规划教材,根据我国现代临床外科护理需要,编写的一部临床护理专业类教材。全书以外科实践指导教育为核心点,详细记录了现代临床外科的目标、内容、相关护理技术等,力求让学生更加深刻的掌握外科临床护理技术和客观护理实践要求,并将理论与实践相结合。与传统外科护理教材相比,《外科护理学》更加贴近最新的医疗护理教学大纲,编者在结合自身外科护理学教学实践经验和外科护理临床经验的基础上,引入国内外最新的外科护理思想和技术,构建新的知识体系框架。全书共分为二十章,其内容涵盖了当代外科护理教学的全内容,重点讲解了外科休克患者护理、手术室护理、麻醉患者护理、外科感染者护理等知识内容,且在各章节末尾均制定了相应的学习目标、护理技术重点和难点以及习题参考答案等,可以帮助学生总结和复习外科护理知识体系内容,是一本具有时代性和创新性特征的外科护理教育参考书,对国内医疗卫生教育改革具有重要意义。

情景教学法因其自身高针对性和实践性特征,已经被各大医院和医疗院校广泛采用,在外科护理教学中,发挥了巨大的作用。情景教学法是指通过临床模拟实践,依靠真实的临床环境,指导学生进行护理工作的一种实践性教学策略,可以有效提高外科护理人员的专业素质能力,巩固学生专业技术知识,提高学生专业技能素质,从而让学习者可以从容面对外科护理临床问题。在情景教学中,指导教师可以使用多媒体设备,完成角色扮演、仿真模拟等综合教学手段,有利于培养优秀的临床外科护理教育人才,同时提高学生的实践沟通能力。

《外科护理学》中指出,当前外科护理专业技能教学需要不断强化学生的专业知识学习能力,并突出其主体地位。而情景教学法可以有效改善传统教学模式中学生的被动地位,拓宽了理论范畴,有利于提升学生的主体地位,培养学生发散性思维,从而提升其综合护理能力。结合当前国内外外科护理学课程内容,可以通过以下形式,进行情景教学。第一外科护理学临床情景教学。采用情景教学法,模拟外科护理中常见的临床情景,然后指导教师进行理论引导,让学生努力分析临床诊疗问题,解决问题,从而提高学生的学习兴趣、分析解决问题的能力以及护患沟通能力;第二是外科护理基础技能教学。结合《外科护理学》书中内容可知,护理学包括基础技能和基础理论两大内容框架,而当前医疗院校也明确要求学生需要熟练掌握医疗护理基础技能。将情景教学法应用与外科护理基础技能教学中,可以让学生通过实际操作培养自身技能操作能力,指导教师也可以根据模拟情景对学生进行有针对性的指导,提高外科护理实训技能水平。此外,在护理人际沟通教学方面,情景教学法同样具有重要教育作用。

综上,情景教学法对我国外科护理人员及相关医学生的理论知识、实践技能乃至整体医疗素质均有明显的积极作用,将其应用于我国临床护理教学,可以帮助学生积累临床经验,提高自身责任感,是现代医疗卫生专业教育一项重要的教育突破。

(作者李昱,范榕,咸阳职业技术学院,陕西 咸阳市 712000)