

· 综述 ·

## 2 型糖尿病湿热证胰岛素抵抗与肠道菌群相关性的研究进展

冉颖卓 邵鑫 刘晶

糖尿病是一种威胁人们生命健康的慢性代谢性疾病,且发病率正不断上升,其中 2 型糖尿病占糖尿病总数的 90%<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病是以肥胖、 $\beta$  细胞功能缺陷、胰岛素抵抗和肝脏葡萄糖生成增多为特征的具有遗传性的疾病。经国内的一些调查研究发现,湿热证已经成为目前 2 型糖尿病最常见的中医证型,同时湿热又是糖尿病的常见体质类型<sup>[2-4]</sup>。湿热内蕴型糖尿病患者胰岛素抵抗状态最严重,此证型患者血液运行及组织间物质精微交换异常,影响胰岛素在组织间的传输、交换,影响胰岛素受体发挥作用,从而加重胰岛素抵抗<sup>[5]</sup>。近来研究报道胰岛素抵抗与肠道菌群失调具有相关性,肠道菌群是肥胖等代谢性疾病发展的重要因素,是参与维持能量稳态和宿主免疫力的内分泌器官<sup>[6]</sup>。高脂饮食会引起内毒素血症,并促进代谢性疾病的发展<sup>[7]</sup>。肠道菌群参与脂质消化和吸收到全身脂质代谢的过程,调节肠屏障的完整性,减少代谢性内毒素血症和低度炎症<sup>[8]</sup>,故肠道菌群失调会对影响胰岛素抵抗发生发展的炎症途径起一定的调控作用。从中医学理论方面,湿热能够作为致病因素,损伤脾胃、肠络,影响 2 型糖尿病胰岛素抵抗的发生;中医脾胃与现代医学肠道功能关系密切,湿热证以及湿热体质的典型症状,与 2 型糖尿病胰岛素抵抗及肠道菌群失调的临床表现相符。因此笔者设想从湿热的两个角度出发,能较为全面地从中医方面对 2 型糖尿病胰岛素抵抗与肠道菌群失调进行解释并论述,并尝试以清热燥湿为主,兼顾脾胃的治法,调节肠道菌群,改善胰岛素抵抗,从而治疗 2 型糖尿病。

### 1 湿热是 2 型糖尿病的主要病因病机

#### 1.1 古代中医学对于 2 型糖尿病的病因认识

在中医学中,2 型糖尿病属中医学“消渴”“消

瘴”“脾瘴”等。而关于本病的发生,多认为与饮食失度、劳逸不当等有关。早在《素问·奇病论》中即有相关记载:“……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”。又如《古今医统大全·消渴门》云:“消渴虽有数者之不同,其为病之肇端,则皆膏粱肥甘之变,酒色劳伤之过,皆富贵人病之,而贫贱者鲜有也”<sup>[9]</sup>。故五味调和,饮食得当,起居有常者,则体内阴阳平调。若嗜食偏好,劳逸无度,则脏腑失于调和,易变生为病。《圣济总录·消渴门》中提及:“……消瘴者膏粱之疾也,肥美之过积为脾瘴,瘴病既成,乃为消中,皆单阳无阴,邪热偏胜故也……”<sup>[10]</sup>。肥甘之物味重厚腻,酒醴之性为热且湿,过食多饮皆易损伤脾胃,阻遏机体清阳,水谷精微酿积湿热于内,此时属脾瘴之期,日久则热而化燥,煎灼阴津,终成消渴。

1.2 早期 2 型糖尿病主要病机以湿热为标,脾虚为本 早期 2 型糖尿病患者以超重、肥胖者居多,且绝大多数伴有胰岛素抵抗,其病位主要在脾,其病机当以湿热为标,脾虚为本。此类患者多饮、多食、多尿、消瘦等症状并不明显,反之多见大腹便便、肢体困乏、腹胀、便溏。综合分析,此类患者平素喜食辛辣肥美、偏嗜饮酒、过逸少动,致使脾失健运,从而导致痰湿内生,日久郁而化热,产生湿热之邪。《医学入门》云:“食肥则腠理密而阳气不得外泄,故肥令人内热”<sup>[11]</sup>,肥者自身常对饮食无所节制,脾之散精功能长期受损,加之其体内多膏脂,使得脾气受困,不能升清,湿浊与内热反复相交,久而津液耗伤,多脏受累,渐为消渴。湿为阴邪,易损阳气,其性重浊,留滞脏腑经络之间,气机受阻不畅,易内郁生热;热属阳邪,又易化燥伤阴。湿热中阻则脾胃运纳失健,精微不得运化以滋养机体脏腑,出现脘腹胀闷、口渴喜饮或不多饮或饮入渴不解、多食或食少纳呆、便溏不爽、肢体困重等症状,这与 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者的症状具有一致性。肥者多不喜活动,久之影响

基金项目:江苏省重点研发计划(社会发展)项目(No. BE2017618)

作者单位:南京中医药大学附属南京中医院内分泌科(南京 210022)

通讯作者:冉颖卓, Tel:025-86369220, E-mail:18951755369@

163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210926. 247

体内气血运行, 湿热郁阻脉络, 继则瘀血内生, 脉络不畅, 易变生他病。湿热日久, 易内郁化火, 耗伤气阴, 故随着病程的进展, 2 型糖尿病常伴见诸多并发症。

## 2 肠道菌群失调与 2 型糖尿病胰岛素抵抗密切相关

2.1 肠道菌群失调可导致 2 型糖尿病胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是肥胖、2 型糖尿病等代谢疾病的一大特征, 肠道菌群组成及其代谢产物的改变影响了宿主的代谢, 是这些代谢疾病的基础<sup>[12]</sup>。肠道内微环境紊乱时, 肠道中的革兰氏阴性菌增加, 会产生大量脂多糖, 血浆脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS, 革兰氏阴性细菌细胞壁的组成部分) 的血浆水平可以通过激活 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 2、4 和 5 来诱导一系列促炎反应<sup>[13]</sup>, 血液内毒素浓度升高, 免疫系统分泌炎症因子, 而代谢异常与慢性低度炎症密切相关, 最终引起 2 型糖尿病胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。在胰岛素抵抗状态和 2 型糖尿病中, 低度炎症状态是由多种因素 (包括脂肪酸代谢改变) 驱动的, 而肠道菌群已被认为与这种慢性低度炎症状态相关<sup>[15]</sup>。此外, 由于饮食引起的肠道通透性增加和连接上皮细胞的紧密连接蛋白的破坏, 使门静脉和全身血浆 LPS 浓度增加可能是造成这种现象的原因<sup>[16]</sup>。来自肠道菌群细菌的 LPS 可以诱导慢性亚临床炎症过程和肥胖症, 并通过激活 TLR4 导致胰岛素抵抗。循环中短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 的减少也可能在降低胰岛素敏感性和肥胖症中起重要作用。

高脂饮食可调节微生物群, 并引起肠道屏障的改变, 这与 LPS 和支链氨基酸 (branched-chain fatty acid, BCAA) 的吸收和循环水平增加以及乙酸盐, 丙酸盐和 SCFA 和次级胆汁酸的减少有关<sup>[17]</sup>。高脂肪摄入而引起的营养不良会导致更高的 LPS 浓度。LPS 会诱发亚临床炎症, 增加胰岛素抵抗和脂肪量。SCFA 的降低会影响紧密连接蛋白的表达, 从而增加肠道通透性。革兰氏阴性细菌含有 LPS, 它是 TLR4 的强激活剂, TLR4 的一种受体, 在大多数细胞和巨噬细胞中表达, 并识别与病原体相关的分子模式, LPS 与 TLR4 的结合可激活广泛的细胞信号传导途径, 导致结合蛋白减少, 因此肠通透性增加, 产生的内毒素血症会导致宿主的免疫反应发生变化, 从而诱导炎症反应以及细胞因子的表达和分泌<sup>[18]</sup>。一旦进入体循环, LPS 就会作为 TLR4 的配体, 存在于先天免疫系统的细胞膜和脂肪组织细胞的膜中, 有利于肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ )、白介素 1 (interleukin-1, IL-1) 和 白介

素 6 (interleukin-6, IL-6) 以及其他促炎性细胞因子的释放, 会形成一种低度的炎症状态, 能够影响胰岛素信号传导并诱导胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。LPS 以 TLR4 依赖的方式, 通过 NF- $\kappa$ B 信号传导抑制胰岛  $\beta$  细胞基因表达, 提示肠道微生物群可能影响胰岛  $\beta$  细胞功能的新机制<sup>[20]</sup>。

2.2 2 型糖尿病患者肠道菌群失调与胰岛素抵抗的危险因素存在关联性 高脂高热量饮食、静坐、肥胖、吸烟<sup>[21]</sup> 等是 2 型糖尿病胰岛素抵抗的常见危险因素, 同样地, 在这些危险因素的作用下, 肠道菌群结构及多样性亦发生改变。在人体肠道菌群中, 最丰富的主要有厚壁菌门、拟杆菌、放线菌、变形菌<sup>[22]</sup>。以胰岛素抵抗为主要特征的 2 型糖尿病的肠道菌群结构及功能与健康者不同, 有研究发现, 2 型糖尿病患者粪便中乳酸杆菌属丰度较高, 但双歧杆菌浓度较低<sup>[23]</sup>。据报道, 2 型糖尿病患者较普遍地存在丢失肠道有益细菌的情况<sup>[24]</sup>, 其肠道菌群中各种机会致病菌增加, 一些能够增加胰岛素敏感性的细菌丰度下降<sup>[25]</sup>。动物实验也证实了糖尿病肠道菌群多样性出现下降<sup>[26]</sup>。

肠道微生物群及其能够消化食物成分的内源性代谢功能与饮食摄入有关。高脂饮食通常会导致微生物健康状况不佳, 进而使肠道转变为营养不良状态; 然后, 营养不良会导致代谢失调, 包括胰岛素抵抗和炎症增加<sup>[27]</sup>。研究发现, 摄入高脂饮食能诱导肥胖并改变肠道微生物多样性和组成<sup>[28]</sup>。摄入富含不饱和脂肪酸及纤维的食物能够增加长双歧杆菌、拟杆菌等肠道有益菌的丰度<sup>[29]</sup>。吸烟会增加胰岛素抵抗并促进腹部肥胖, 增加发生 2 型糖尿病的风险<sup>[30,31]</sup>。目前研究显示, 肠道微生物群体易受吸烟等环境因素的影响, 吸烟会降低肠道微生物组的多样性<sup>[32]</sup>。同时, 人们也发现了运动因素能改变肠道菌群结构。国内有研究发现, 长期运动者肠道的健康细菌丰度明显增加, 有害细菌的丰度受到抑制<sup>[33]</sup>。规律运动可以改善胰岛素敏感性, 帮助控制血糖。研究报道, 长期运动可抑制糖尿病肠道菌群的过度生长、减轻肠道黏膜损伤, 通过改变肠道菌群组成和肠道屏障功能来治疗糖尿病<sup>[34]</sup>。患有 2 型糖尿病的肥胖人群存在较为严重的胰岛素抵抗。而肥胖者本身肠道菌群和健康人就具有差异性, 且因具有胰岛素抵抗特征, 需注意病变倾向。据报道, 肥胖人群的肠道菌群多样性呈下降状态, 拟杆菌属是所占比重最高<sup>[35]</sup>; 肥胖儿童的肠道生态失调严重, 而随着体重的减轻, 其肠道中双歧杆菌和乳酸杆菌含量随之增加<sup>[36]</sup>。

### 3 湿热影响 2 型糖尿病肠道菌群失衡的发生发展

湿热不仅为刺激发病的条件,困遏脾气,致使其运化、输布功能失常;而且作为持续影响因素作用于内环境之中,湿热浊邪积聚于肠道,引起代谢失常。2 型糖尿病患者中医学上多为湿热体质,同时易受外来湿热之邪因素的影响,湿热作为本病重要的病理因素,传内之时影响了脾的运化功能,又可能改变了肠道内微环境。《素问·痹论》有述:“饮食自倍,肠胃乃伤”。中医学认为,若饮食失度,肥甘厚味之品在体内堆积,脾之运化水谷精微及肠道传导功能受损,中医五行学说之中,脾归属土行,一方面,脾性喜燥恶湿,当外邪偏盛,易受湿邪蒙困;另一方面,脾为水液升降输布的枢纽,若脾气受损,水液不化,易聚而成湿。且湿性趋下,阻遏肠道,加之郁热扰内,进一步易造成肠道微生态紊乱,出现肥胖、腹胀、便溏、泄泻等湿热症状。

中医学对于肠道菌群失调的认识,可以按其呈现出的腹泻、便秘、食欲不振等消化系统的临床症状,归属脾系病症之类。脾具有消化、吸收、输布水谷精微的功能,与肠道菌群对宿体代谢的影响有相似性。现代医学认为正常的肠道菌群具有帮助消化吸收、调节代谢和激活免疫防御的功能,这与中医藏象学说中的脾为后天之本,气血生化之源理论相对应<sup>[37]</sup>。从中医学“整体观念”的角度出发,肠道菌群的平衡与稳定是“脾主运化”的重要基础。当这种平衡被打破,肠道微生态系统失去其原本自我稳定的状态,肠道菌群的种类、数量、比例、定位和生物学特征的变化,就会引起肠道菌群失调,继而使“脾主运化”功能障碍<sup>[38]</sup>。湿热体质者,脾胃本弱,且饮食不节易损脾气,脾胃气机升降失和,运化失常,湿邪无以布散,久滞郁热,进一步导致气机失调,引发多种疾病。目前学者们大多从消化系统疾病入手,探讨湿热与肠道菌群失衡的关系,研究发现在脾胃湿热型患者中肠杆菌、肠球菌明显增多,双歧杆菌、乳杆菌、消化球菌减少<sup>[39-41]</sup>。有动物实验发现,湿热证小鼠的粪便肠道菌群中的大肠杆菌属含量升高最为明显,可能是湿热证特征性影响菌属<sup>[42]</sup>。以上均表明湿热状态下,影响肠道菌群多样性发生显著变化。

### 4 具有清热燥湿功效的中药能够调节 2 型糖尿病的肠道菌群

湿热体质患者的胰岛素抵抗程度最为严重<sup>[43]</sup>,笔者前期研究发现,由苍术、黄柏、薏苡仁、黄连组成的四妙汤颗粒能改善 2 型糖尿病湿热证的胰岛素抵

抗<sup>[44,45]</sup>。研究证实,葛根芩连汤能改善 2 型糖尿病湿热证的病理状态<sup>[46,47]</sup>。中药能促进有益菌的生长,减少有害菌的繁殖,调节肠道菌群失调,使肠道环境处于健康平衡状态。国内的一项研究发现,葛根芩连汤能调节 2 型糖尿病患者的肠道菌群结构,改善血糖,提示中药可能成为以肠道菌群为靶向治疗糖尿病的新手段<sup>[48]</sup>。此外,一些动物实验的开展也为中药调节糖尿病肠道菌群提供一定的证据。据报道,高剂量的葛根芩连汤可使糖尿病小鼠肠道的厚壁菌门的一些菌属增加<sup>[49]</sup>。而使用仲景经方泻心汤(大黄、黄连、黄芩)能改善 2 型糖尿病大鼠高血糖、胰岛素敏感性和胰岛素抵抗,特别影响与 SCFAs 产生及抗炎相关的一些肠道细菌<sup>[50]</sup>。

中医临床治疗湿热证的方剂组方中最常见的当属黄连、黄芩等中药,它们均是具备清热燥湿功效的代表性单药。黄芩、黄连及黄芩-黄连药对均能引起 2 型糖尿病大鼠肠道菌群多样性的改变,明显抑制肠道有害菌如肠球菌和肠杆菌的生长,促进有益菌群如双歧杆菌、乳酸菌的生长<sup>[51]</sup>。小檗碱是黄连的有效成分,经盐酸小檗碱干预后的糖尿病大鼠肠道双歧杆菌数量显著增多,大肠杆菌数量下降,血糖、胰岛素抵抗指数等明显下降<sup>[52]</sup>,提示小檗碱也许通过调整肠道菌群结构,改善胰岛素抵抗,而降低糖尿病血糖。小檗碱可抑制 LPS 诱导的 TLR4 / TNF- $\alpha$  活化,使肝脏中胰岛素受体和胰岛素受体底物 -1 表达增加<sup>[53]</sup>。研究发现,小檗碱可导致高脂饮食喂养的大鼠模型的肝脏葡萄糖生成的减少,降低胰岛素抵抗,提高肠道拟杆菌与厚壁菌门的丰度比,增加产生 SCFA 的细菌如拟杆菌和嗜胆菌属的比例,同时减少肠道微生物多样性<sup>[54]</sup>。由此可见,中药具有以肠道菌群为靶向治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗的潜力。

### 5 小结

综上所述,肠道菌群的改变与 2 型糖尿病胰岛素抵抗的发生、发展密切相关,一些能够引发 2 型糖尿病的危险因素如高脂高热量饮食、肥胖、吸烟等,同样可对肠道菌群稳态产生影响。肠道菌群失调通过诱导炎症反应以及细胞因子的表达和分泌等,对胰岛素信号传导、胰岛  $\beta$  细胞基因表达产生影响,从而引起胰岛素抵抗。中医学认为,早期 2 型糖尿病胰岛素抵抗者常受湿热因素所扰,多以湿热表现为主,脾失运化贯穿于本病始终。现代医学已发现,在湿热病理状态下的肠道菌群多样性会发生显著改变。湿热易困遏脾气、阻滞肠道,脾之运化水谷精微及肠道传导功能受损,影响肠道菌群的平衡与稳定。

肠道菌群正被视为 2 型糖尿病潜在的治疗新靶点。通过改变不良饮食习惯、戒烟、规律运动等,对肠道菌群发挥正向调节作用。目前现代医学多从调整饮食结构、干预生活方式、补充外源性益生菌等方面进行探索。而中医学方面,虽然湿热证已被认为是以胰岛素抵抗为主的 2 型糖尿病的主要证型,然而探讨中药复方对湿热型 2 型糖尿病的肠道菌群影响的研究尚少。探索湿热在肠道菌群与 2 型糖尿病胰岛素抵抗的作用机制是中西医结合治疗 2 型糖尿病的新方向,为中医药作为肠道菌群调节剂提供了可能性,给中医药治疗 2 型糖尿病提供了新的治疗思路。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4): 315-409.
- [ 2 ] 张晓阳, 郭赛珊, 张孟仁, 等. 308 例 2 型糖尿病中医临床证型调查分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31 (6): 420-423.
- [ 3 ] 刘晓东, 吕茜倩, 刘纳文. 2 型糖尿病的中医证型及体质类型调查 [J]. 山西中医, 2015, 31 (1): 41-42.
- [ 4 ] 王国姿, 刘松, 李东环. 223 例糖尿病证型特点回顾性分析 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30 (12): 13-15.
- [ 5 ] 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.
- [ 6 ] Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity [J]. Gut Microbes, 2018, 9 (4): 308-325.
- [ 7 ] Luche E, Cousin B, Garidou L, et al. Metabolic endotoxemia directly increases the proliferation of adipocyte precursors at the onset of metabolic diseases through a CD14-dependent mechanism [J]. Mol Metab, 2013, 2 (3): 281-291.
- [ 8 ] Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis [J]. Mol Syst Biol, 2010, 6: 392.
- [ 9 ] 明·徐春甫. 古今医统大全·下册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 16.
- [ 10 ] 宋·赵佶. 圣济总录·上册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1962: 1064.
- [ 11 ] 明·李挺. 医学入门·上册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 121.
- [ 12 ] 李雪琳, 顾燕云, 张翼飞. 益生菌改善 2 型糖尿病的相关机制 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2017, 37 (9): 1309-1314.
- [ 13 ] Bouter Kristien E, van Raalte Daniël H, Groen Albert K, et al. Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction [J]. Gastroenterology, 2017, 152 (7): 1671-1678.
- [ 14 ] Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance [J]. Nutrients, 2013, 5 (3): 829-851.
- [ 15 ] Huang L, Thonusin C, Chattipakorn N, et al. Impacts of gut microbiota on gestational diabetes mellitus: a comprehensive review [J]. Eur J Nutr, 2021, 60 (5): 2343-2360.
- [ 16 ] Denou E, Lohmède K, Garidou L, et al. Defective NOD2 peptidoglycan sensing promotes diet-induced inflammation, dysbiosis, and insulin resistance [J]. EMBO Mol Med, 2015, 7 (3): 259-274.
- [ 17 ] Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance [J]. Physiology (Bethesda), 2016, 31 (4): 283-293.
- [ 18 ] Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9 (10): 692-703.
- [ 19 ] Salazar J, Angarita L, Morillo V, et al. Microbiota and diabetes mellitus: role of lipid mediators [J]. Nutrients, 2020, 12 (10): 3039.
- [ 20 ] 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- $\kappa$ B signalling [J]. PLoS ONE, 2012, 7 (4): e36200.
- [ 21 ] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38 (4): 292-344.
- [ 22 ] D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status [J]. Clin Chim Acta, 2015, 451 (Pt A): 97-102.
- [ 23 ] Sedighi M, Razavi S, Navab-Moghadam F, et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals [J]. Microb Pathog, 2017, 111: 362-369.
- [ 24 ] 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.
- [ 25 ] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. Gastroenterology, 2012, 143 (4):

- 913-916.
- [26] 朱华, 郭亚茜, 杜晓鹏, 等. 链脉佐菌素诱导糖尿病大鼠模型肠道菌群变化 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26 (3): 349-356.
- [27] Sikalidis AK, Maykish A. The gut microbiome and type 2 diabetes mellitus: discussing a complex relationship[J]. *Biomedicine*, 2020, 8 (1): 8.
- [28] Daniel H, Gholami AM, Berry D, et al. High-fat diet alters gut microbiota physiology in mice[J]. *ISME J*, 2014, 8 (2): 295-308.
- [29] Mayorga Reyes L, González Vázquez R, Cruz Arroyo SM, et al. Correlation between diet and gut bacteria in a population of young adults[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2016, 67 (4): 470-478.
- [30] Kos K. Cardiometabolic morbidity and mortality with smoking cessation, review of recommendations for people with diabetes and obesity[J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20 (12): 82.
- [31] Pietrobon CB, Lisboa PC, Bertasso IM, et al. Pancreatic steatosis in adult rats induced by nicotine exposure during breastfeeding[J]. *Endocrine*, 2021, 72 (1): 104-115.
- [32] Savin Z, Kivity S, Yonath H, et al. Smoking and the intestinal microbiome[J]. *Arch Microbiol*, 2018, 200 (5): 677-684.
- [33] 蒋兴宇, 赵霞, 邹凌云, 等. 适度运动对人体肠道菌群结构的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39 (18): 1824-1831.
- [34] Pasini E, Corsetti G, Assanelli D, et al. Effects of chronic exercise on gut microbiota and intestinal barrier in human with type 2 diabetes[J]. *Minerva Med*, 2019, 110 (1): 3-11.
- [35] 徐海燕, 马慧敏, 王彦杰, 等. 肥胖人群肠道细菌多样性研究 [J]. 中国食品学报, 2018, 18 (1): 1-11.
- [36] Hou YP, He QQ, Ouyang HM, et al. Human gut microbiota associated with obesity in Chinese children and adolescents[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7585989.
- [37] 王文炎, 梁凤霞. 基于脾胃理论探讨“肠道微生物菌群为后天之本” [J]. 世界中医药, 2020, 15 (20): 3062-3064.
- [38] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (12): 3762-3765.
- [39] 付肖岩, 劳绍贤, 黄志新, 等. 慢性腹泻脾胃湿热证与肠道菌群的关系 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13 (4): 223-225.
- [40] 江月斐, 劳绍贤, 邝寒园, 等. 腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证与脾气虚证肠道微生态初步研究 [J]. 福建中医学院学报, 2005, 15 (2): 1-3.
- [41] 陈欢. 脾胃湿热型与非脾胃湿热型功能性便秘的临床对比研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [42] 王婷, 郑锋玲, 骆欢欢. 岭南温病湿热证小鼠模型的建立及肠道菌群的研究分析 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35 (6): 1361-1365.
- [43] 陈超, 郑衍平, 许旭昀, 等. 潮汕地区糖调节受损患者胰岛素抵抗与中医体质研究 [J]. 山东中医杂志, 2014, 33 (10): 811-814.
- [44] 冉颖卓, 高墨. 清热燥湿健脾方药对早期 2 型糖尿病胰岛素抵抗及 TNF- $\alpha$  的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16 (9): 14-15.
- [45] 沈宝华, 冉颖卓, 高墨, 等. 清热燥湿健脾法对早期 2 型糖尿病胰岛素抵抗及脂联素和抵抗素的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31 (10): 2295-2297.
- [46] 张颖, 蔡春沉. 葛根芩连汤饮片治疗 2 型糖尿病的疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43 (4): 783-785.
- [47] 闫忠红, 刘勇, 刘硕, 等. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及炎症因子的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35 (4): 720-723.
- [48] 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.
- [49] 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- $\alpha$ 、IL-6 及肠道菌群的影响 [J]. 中草药, 2017, 48 (8): 1611-1616.
- [50] 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.
- [51] 徐君. 黄芩、黄连药对与肠道菌群的相互作用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [52] 戎鑫仁, 贺娅莎, 王彦. 盐酸小檗碱对糖尿病大鼠肠道菌群结构的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14 (11): 1221-1223.
- [53] 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.
- [54] Sun H, Wang N, Cang Z, et al. Modulation of microbiota-gut-brain axis by berberine resulting in improved metabolic status in high-fat diet-fed rats[J]. *Obes Facts*, 2016, 9 (6): 365-378.

(修稿: 2020-10-21 在线: 2021-11-08)

责任编辑: 汤 静