

中药多糖调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病研究进展^{*}

刘文娟^{1,2} 乐世俊¹ 姬玉洁¹ 曹蔚² 唐于平^{1**}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 西北农林科技大学, 陕西 杨凌 712100)

摘要: 糖尿病是一种严重威胁人类健康的慢性代谢疾病, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是最常见的糖尿病类型, 其发展受到多种遗传因素和环境因素影响。肠道菌群近年来被证实是影响肥胖、T2DM 等代谢疾病进程的重要因素。多项研究表明中药多糖可通过调节肠道菌群治疗 T2DM。然而, T2DM 患者的肠道菌群特征及中药多糖通过肠道菌群治疗 T2DM 的机制均尚未明确。通过综述近年来中药多糖调节肠道菌群治疗 T2DM 相关研究成果, 为中药多糖与肠道菌群的相互作用研究提供参考, 为中药多糖治疗 T2DM 作用机制的阐明提供理论依据。

关键词: 中药多糖; 肠道菌群; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340 (2023) 02-0036-07

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.02.006

Research Progress in Treatment of Type 2 Diabetes by Regulating Intestinal Flora with Polysaccharide of Chinese Medicine

LIU Wenjuan^{1,2} YUE Shijun¹ JI Yujie¹ CAO Wei² TANG Yuping¹

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China;

2 Northwest Agricultural and Forestry University, Shaanxi Yangling 712100, China)

Abstract: Diabetes is a chronic metabolic disease that seriously threatens human health. Type 2 diabetes (T2DM) is the most common type of diabetes, and its development is affected by a variety of genetic and environmental factors. In recent years, intestinal flora has been proved to be an important factor affecting the process of metabolic diseases such as obesity and T2DM. Many studies have shown that Chinese herbal polysaccharides can treat T2DM by regulating intestinal flora. However, the characteristics of intestinal flora in T2DM patients and the mechanism of Chinese herbal polysaccharide treating T2DM through intestinal flora are not clear. By reviewing the research results of the regulation of intestinal flora by Chinese herbal polysaccharides in the treatment of T2DM in recent years, it provides a reference for the study of the interaction between Chinese herbal polysaccharides and intestinal flora, and provides a theoretical basis for the elucidation of the mechanism of action of Chinese herbal polysaccharides in the treatment of T2DM.

Key words: Polysaccharides of Chinese herbal; Intestinal flora; Type 2 diabetes; Insulin resistance; Action mechanism

糖尿病是一种以血糖持续升高为主要特征的代谢紊乱疾病, 其发病率高, 通常伴有严重威胁人类健康的并发症。根据国际糖尿病联合会报道,

目前全球约有 5.37 亿成年人患有糖尿病, 2045 年这一数字可能达到 7 亿^[1]。近年来, 中国糖尿病患病率仍在持续升高, 糖尿病的治疗已成为我国

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81974522); 陕西省自然科学基金项目 (2022SF-221)

** 通讯作者: 唐于平, 博士, 教授。Email: yupingtang@sntcm.edu.cn

亟须解决的重大公共卫生问题。糖尿病主要分为1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),其中T2DM是全球最常见的糖尿病类型,特征为 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗^[2]。临床上,T2DM的治疗以口服降糖药和注射胰岛素为主。然而,口服药物具有低血糖等常见副作用,长期注射胰岛素则可能增强胰岛素抵抗。因此,迫切需要开发更加安全有效的T2DM治疗药物。

肠道菌群是存在于人肠道中的微生物群,其与古生菌、病毒、真菌和原生生物等共同组成肠道生态系统^[3]。过去的十五年里,肠道菌群对肥胖、T2DM和其他代谢性疾病的重要调节作用逐渐被认识。研究表明,将肥胖人类的肠道菌群移植给无菌小鼠可导致小鼠肥胖表型;将从糖尿病患者肠道中分离得到的条件致病菌 *Enterobacter cloacae* B29 植入无菌小鼠,可诱导小鼠产生代谢紊乱、肥胖和胰岛素抵抗^[4],表明肠道菌群在胰岛素抵抗、肥胖和T2DM的发生过程中有重要作用。肠道微生物区系组成和/或功能的异常可能导致能量和底物代谢紊乱,包括影响脂肪组织、肌肉和肝脏的新陈代谢。此外,肠道微生物区系与肥胖相关的慢性低度炎症的发生有关。靶向肠道微生物将是改善糖尿病和其他代谢疾病的一种新型治疗方法。

多糖是由酮糖、醛糖或其衍生物通过不同糖苷键连接而成的天然聚合物,其作为极性化合物主要存在于中药的水煎液中,是许多中药发挥防病治病作用的重要物质基础^[5]。中药多糖具有抗肿瘤、抗氧化、抗糖尿病、免疫调节等丰富的生物活性。然而,其作为生物大分子难以穿过肠细胞膜直接在胃肠道中吸收,且由于人体自身缺乏多糖水解酶,多糖如 β -葡聚糖、纤维素等无法经人体自身水解吸收以发挥防病治病作用。近年来,多糖与肠道菌群和肠道微环境之间的相互作用受到了广泛关注,这为阐明口服中药多糖的防病治病机理提供了一种可能。最初研究发现,通过调节肠道菌群增加结肠对膳食纤维的利用度可以预防和缓解代谢紊乱。肠道菌群通过对机体难以消化的碳水化合物的发酵产生短链脂肪酸(Short-Chain

Fatty Acids, SCFAs)等,这些产物在预防和治疗肥胖相关的胰岛素抵抗方面具有重要作用。随着研究的深入,多糖还可通过肠道菌群调节炎症、改变肠道通透性来发挥疾病治疗作用。本文将根据国内外研究成果,总结T2DM的肠道菌群特征及中药多糖以肠道菌群为靶点治疗T2DM的作用机制,为中药多糖治疗T2DM及相关代谢疾病提供重要科学依据。

1 T2DM 肠道菌群特征

健康人体的肠道菌群主要由4种菌组成:厚壁菌、拟杆菌、变形杆菌和放线杆菌,其中厚壁菌和拟杆菌占比>92%^[6]。与健康对照组相比,T2DM病患者、临床前动物模型以及糖尿病肾病等并发症患者的肠道微生物区系组成发生显著变化,具体表现为菌群丰度的降低、有益菌减少、有害菌出现或增加及菌群功能的紊乱^[7]。Qin J等^[8]对中国T2DM患者肠道菌群进行了宏基因组关联分析,数据显示与正常人相比,T2DM患者肠道微生物谱发生改变,产生丁酸盐的有益菌如肠杆菌和普氏杆菌减少,而条件致病菌包括拟杆菌、各种梭状芽孢杆菌、大肠杆菌和硫酸盐还原菌-脱硫弧菌等增加。Masanori Horie等^[9]分析比较了T2DM小鼠(TSOD)与非糖尿病小鼠(TSNO)的肠道菌群差异,结果显示TSOD小鼠肠道中乳酸杆菌属百分比高于TSNO小鼠,而order *Bacteroidales*(拟杆菌属)和*Lachnospiraceae*(毛螺菌科)在TSNO小鼠肠道中占比更高,其他一些菌群如*Turicibacter*(扭转杆菌)和SMB53(梭菌属)只在TSOD小鼠肠道中发现,可能与T2DM的代谢异常有重要关联。随着对肠道菌群研究的不断深入,粪菌移植(Faecal Microbiota Transplantation, FMT)的临床治疗价值逐渐得到重视。FMT在治疗T2DM方面显示出巨大的潜力,其机制主要与重塑小鼠肠道菌群并改善肠屏障功能有关^[10]。此外,肥胖作为T2DM最大的危险因素之一,其与肠道菌群之间的关系也受到了广泛关注。与正常组相比,移植了ob/ob肥胖小鼠肠道菌群的免疫缺陷小鼠体内脂肪增加百分比更高。肥胖患者肠道中微生物多样性降低、厚壁菌与拟杆菌比值升高^[11]。以上证据表明,T2DM患者的肠道菌群显示出结构和功能异常,可能通过

影响能量代谢等多种途径影响 T2DM 的发生发展。

2 肠道菌群影响 T2DM 潜在机制

肠道菌群失调与糖尿病等慢性代谢性疾病的病理生理过程密切相关,肠道微生物可通过炎症调节、影响肠道通透性、能量代谢等多种机制参与肥胖和 T2DM 的进程。

2.1 炎症调节 健康状态下,肠道菌群与人体肠道环境互利共生,人体肠道为菌群提供营养和繁殖环境,肠道菌群通过降低肠道通透性和增加上皮防御机制以形成粘膜屏障,防御有害菌入侵机体^[12]。肠道菌群失调和异常抗原通过肠道屏障激活宿主免疫系统,导致靶器官的局部和全身炎症反应^[13]。一方面,微生物产生特定的酶,使营养成分发酵成可吸收的形式,包括将机体难以消化的碳水化合物发酵成 SCFAs,这些单链脂肪酸具有一定的抗炎和免疫调节作用。另一方面,肠道微生物及其产物尤其是脂多糖、硫化氢等促进代谢性内毒素血症和低级别炎症,而其他微生物和代谢产物则刺激抗炎细胞因子和趋化因子的释放。几种细菌已被证明通过减少促炎标志物和维持肠道屏障的完整性来降低糖尿病发生的风险,从而发挥保护作用。例如,肠粉尘杆菌、脆弱类杆菌、干酪乳杆菌等诱导 IL-10 改善葡萄糖代谢^[14];肠杆菌还可以增加抗炎因子 IL-22 的生成,该因子能增强胰岛素敏感性、促进 T 细胞分化、诱导 TGF- β 的生成抑制肠道炎症^[15];肠玫瑰杆菌、*Akkermansia muciniphila* (粘性阿克曼氏菌)等可以改善葡萄糖代谢和胰岛素敏感性,并抑制促炎因子分泌。综上所述,肠道菌群和炎症之间存在非常关键的相互作用,这可能为 T2DM 提供新的治疗干预途径。

2.2 肠道通透性 肠道菌群组成和功能紊乱会破坏肠道屏障功能,使得肠道通透性增加,进而导致炎性细菌碎片及其代谢产物(如内毒素、细菌 DNA 等)进入血液,引起全身慢性低度炎症,这种炎症可进一步引起代谢性脓毒血症并增强胰岛素抵抗^[16]。拟杆菌/厚壁菌(Bacteroidetes/Firmicutes, B/F)是评价肠道菌群分布的一个重要参数。研究发现,B/F 值与 T2DM 呈明显的负相关,且与肠道通透性增加有关。另外,Yoshida N 等^[17]发现拟杆菌和杜氏杆菌能增加小鼠结肠紧密连接基因

的表达,降低肠道通透性,减少内毒素产生,改善内毒素血症。Chelakkot C 等^[18]发现另一种益生菌 *Akkermansia muciniphila*,可降低胞外囊泡的通透性,激活上皮中的 AMPK 信号通路改善肠道细胞间连接。Carlsson M 等^[19]发现益生菌 *Faecalibacterium prausnitzii* 的培养上清液增强了紧密连接蛋白的表达,改善了结肠炎模型的肠道屏障功能。戴安友等^[20-21]发现双歧三联活菌能上调双歧杆菌/大肠埃希菌比例,保护肠黏膜的结构完整性,降低肠黏膜通透性,保护与修复肠黏膜屏障功能。此外,肠道微生物能产生糖苷水解酶,这些酶可以补充消化功能,将复杂的碳水化合物发酵为 SCFAs,主要包括乙酸,丙酸和丁酸等。Kinoshita M 等^[22]发现益生菌 *Faecalibacterium Roseburia* 产生的丁酸盐能通过 5-羟色胺转运体和 PPAR- γ 途径降低肠道通透性。Blakeney BA 等^[23]发现异戊酸导致结肠平滑肌松弛,抑制肠道屏障的形成;Yuille 等发现戊酸与像丁酸类似,在体外作为组蛋白去乙酰化酶的抑制剂影响细胞周期^[24];张小芳等^[25]发现戊酸增加体外培养 Caco-2 细胞肠屏障,而异戊酸和异丁酸降低 Caco-2 细胞肠屏障。

2.3 能量代谢 肠道菌群参与机体能量稳态的调节,Backhed 等^[26]发现与正常小鼠相比,无菌小鼠体内脂肪含量减少 40%,而饮水量增加 30%;Karlsso 等^[27]将正常小鼠肠道菌群移植到无菌小鼠体内,进一步发现两周后无菌小鼠脂肪含量增加,食物摄入量仍较低。肠道菌群也可通过影响糖的消化、肠道激素的生成、代谢器官的葡萄糖稳态和胰岛素抵抗来影响 T2DM。例如,益生菌乳酸双歧杆菌能增加糖原合成、减少肝脏糖异生相关基因的表达,该菌促进葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的转位和胰岛素刺激的葡萄糖摄取^[28];加瑟氏乳杆菌 BNR17 增加肌肉中 GLUT4 表达,表现出潜在的抗糖尿病作用^[29];粘液阿克曼氏菌和植物乳杆菌能降低肝黄素单加氧酶 3 (FMO3) 的表达,FMO3 是影响脂质和葡萄糖代谢的酶,敲除该酶的基因能显著抑制胰岛素抵抗小鼠的高血糖和高脂血症^[30];干酪乳杆菌能通过增加肝脏中磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)、胰岛素受体底物 2 (IRS2)、AMPK、Akt2 和糖原合成相关 mRNA 改善胰岛素抵抗,通

过胆汁酸-氯化物交换机制降低高血糖,降低 Caco-2 细胞中的胰岛素降解酶(IDE)和白色脂肪组织中的胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)^[31]。另外,SCFAs 中,丁酸是结肠细胞的主要能量来源,可抑制肠癌和炎症发生;乙酸和丙酸是肝脏脂肪生成和糖异生的底物,同时乙酸促进肝脏胆固醇合成,而丙酸抑制其合成^[32]。一些常用于治疗糖尿病的药物,如二甲双胍,能通过调节炎症、葡萄糖稳态、肠道通透性和产生短链脂肪酸的细菌与肠道微生物区系相互作用。此外,二甲双胍促进丁酸盐和丙酸的产生,提高糖尿病患者分解氨基酸的能力。这些变化加上肠道中阿克曼氏菌水平的增加,可能有助于二甲双胍对葡萄糖代谢的影响。如上所述,肠道菌群区失调引起的代谢因素变化如糖代谢异常、脂代谢异常、氧化应激等是影响糖尿病及并发症发生发展的相同因素,这进一步证实了调节肠道菌群可能是一种治疗糖尿病及相关并发症的有效策略。

3 中药多糖调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病

传统中药多以水煎液口服给药,多糖作为中药中主要的水溶性成分,在肠内难以直接吸收,调节肠道菌群是口服多糖防治疾病的重要途径。因此,总结多糖与肠道菌群的相互作用机制及目前通过调节肠道菌群治疗 T2DM 的中药活性多糖,将为中药活性成分未来的活性和机制研究提供理论依据。

3.1 多糖调节肠道菌群 多糖可通过抑制有害菌生长、促进有益菌生长来调节肠道菌群,恢复肠道微平衡。研究发现食用灵芝和茯苓多糖将增加木聚糖和多糖降解菌的丰度,包括副乳杆菌和木解杆菌;饮食中碳水化合物缺失显著减少纤维降解菌的数量,如瘤胃球菌、真细菌、梭状芽孢杆菌和双歧杆菌等,而食用灵芝多糖、茯苓多糖可增加木聚糖和多糖降解菌如副木霉和木聚糖类杆菌的丰度^[33];Cui L 等^[34]发现黄芩多糖能增加厚壁菌、双歧杆菌、乳酸杆菌和罗氏菌的丰度,抑制拟杆菌,变形杆菌和葡萄球菌的水平,还升高溃疡性结肠炎模型小鼠肠道中 SCFAs 水平;苏安祥等^[35]基于体外发酵试验发现香菇多糖通过增加双歧杆菌属和类杆菌属的数量、减少毛螺菌属和肠球菌属

的数量来调节肠道微生物区系的组成,金针菇多糖还影响了肠道微生物群中短链脂肪酸的合成;Zhao R 等^[36]发现木耳多糖显著降低了小鼠的肠道微生物区系/拟杆菌的比例,丰富了粪便微生物区系的多样性;王瑞军等^[37]发现白术多糖 PAM 能恢复肠道菌群平衡,促进肠道细菌消化还原糖。综上所述,多糖主要通过促进有益菌和有益代谢物生成、抑制致病菌的方式改善肠道菌群。

3.2 多糖调节肠道菌群的构-效关系 不同多糖对肠道菌群的调节方式有所不同,这可能与它们多样化的结构和复杂的水解机制有关。首先,多糖经菌群发酵产生 SCFAs,这些短链脂肪酸通过降低肠道 pH 值等方式影响肠道菌群的组成和菌群代谢物的平衡,还可作为糖异生的底物影响肝脏糖异生、抑制胆固醇合成等。其次,部分菌群在多糖降解过程中获得碳和能量,促使它们成为肠道中的主要微生物群。此外,多糖的结构特征如单糖组成、分子量的大小,糖苷键的构型可能是影响肠道菌群结构的原因之一。体内外实验共同表明, β -葡聚糖选择性增加肠道中双歧杆菌和乳杆菌的数量, β -葡聚糖的含量决定了 SCFAs 和乳酸的总量^[38]。Yao Y 等^[39]发现青钱柳多糖主要由葡萄糖(Glucose, Glc),阿拉伯糖(Arabinose, Ara)和半乳糖(Galactose, Gal)组成,可通过调节肠道微生物群和 SCFAs 来缓解 T2DM 症状;傅志飞等^[40]测定了 3 种肉苁蓉多糖对粪便菌群中 SCFAs 生成的影响,发现由 Glc 和 Ara 组成的分子量更高的 ZT 和 HM(1.68×10^6 Da、 1.54×10^6 Da)相比,主要由 Glc 组成的分子量更小的 LM(2.05×10^4)治疗组 SCFAs 总含量显著升高;张志荣等^[41]发现高分子灵芝多糖($>3.0 \times 10^5$ Da)显著改善降低了高脂饮食诱导小鼠肠道厚壁菌与拟杆菌比率、降低产生内毒素的变形杆菌的数量、还有利于保持肠道完整性;然而,毛宇恒等^[42]研究了来源于药用真菌冬虫夏草(*Cordyceps sinensis*)的多糖 EPS 及其水解低分子量组分对粪便微生物群的影响,发现不同分子量的 EPS 组分均在粪便发酵过程中发酵产生了大量 SCFAs。综上所述,尽管目前已发现多种多糖通过调节肠道菌群发挥 T2DM 治疗作用,但这些活性多糖的结构还有待进一步阐明,对于多糖结构

与肠道菌群和肠道微环境之间的关系的探讨需要在多糖结构系统解析的基础上进行。

3.3 中药多糖调节肠道菌群治疗 T2DM 在 T2DM 的发病进程中,肠道菌群作为环境因素发挥重要作用。已有研究发现多种中药多糖通过调节肠道菌群参与改善肥胖和 T2DM。Xue M 等^[43]研究表明褐藻多糖通过改善肠道微生态,下调 TLR4 信号通路,维持胰腺内环境,从而预防糖尿病的发生;Dong J 等^[44]从中药黑籽中提取得到对 T2DM 具潜在治疗作用的活性多糖 NSSP,该多糖能显著逆转链脲佐菌素(STZ)诱导小鼠肠道中厚壁菌/拟杆菌的比率的升高,高剂量 NSSP 还升高了 SCFAs 尤其是丙酸的含量;Guo WL 等^[45]发现灰树花多糖 GFP 通过改变肠道微生物群和调节肝糖脂代谢相关基因来预防糖尿病小鼠的高血糖和高脂血症;Yao Y 等^[39]研究表明青钱柳多糖通过增加 SCFA 产生菌丰度、促进 SCFA 的生成和上调 SCFA-GLP1/PYY 信号分子减轻 T2DM 症状;沙棘多糖可以增加小鼠肠道微生物多样性改善 T2DM 和酒精性脂肪肝^[46]。中药多糖还可通过调节肠道菌群改善 T2DM 并发症。Zhao X 等^[47]发现酸浆果多糖显著改善 STZ 诱导小鼠 T2DM 肝损伤,并增加小鼠肠道中乳酸杆菌、丁酸梭菌和拟杆菌的含量,恢复肠道菌群平衡;张文杰等^[48]评价了山药多糖对肥胖糖尿病肾病的治疗作用,并探讨了其对肠道微生态的影响。与模型组相比,山药多糖剂量依赖性升高了肥胖糖尿病大鼠肠道中厚壁菌门、毛螺菌属、韦荣球菌属、芽孢杆菌属等有益菌水平,降低了拟杆菌门、变形菌门、拟杆菌属、志贺菌属、沙门菌属等有害菌的水平,并显著减轻模型大鼠体重,改善肾功能^[47]。综上所述,中药多糖可通过增加拟杆菌、厚壁菌、乳酸菌等有益菌数量,减少肠球菌、梭杆菌等有害菌数量,影响 TNF- α 炎症因子分泌等多种方式发挥 T2DM 治疗作用。

4 小结

T2DM 及并发症的发展与肠道菌群失调状态密切相关。T2DM 患者及模型动物肠道菌群主要特征为抗炎细菌丰度降低,促炎细菌丰度增加,以及细菌代谢产物如 SCFAs 和 TMAO 等生成的变化。这些变化可降低糖耐量、调节胰岛素抵抗进

而影响 T2DM 及并发症的进程。中药多糖影响肠道菌群多样性、菌群丰度、代谢产物等调节肠道通透性,全身炎症和机体代谢,影响机体的健康和疾病状态。但是,目前对于不同结构的中药多糖如何被肠道菌群有效利用,以及不同肠道微生物对多糖的选择性、竞争性及其代谢物的分布如何还未可知,这将是后续研究的主要方向。在未来的研究中,可通过比较不同结构的中药多糖对肠道微生物群落和代谢物的影响,探索中药多糖治疗 T2DM 的机制。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas te, 2019[EB/OL]. (2020-07-22)[2022-11-10]. Available from <https://diabetesatlas.org/en/>.
- [2] 王庆霞. 2 型糖尿病的临床治疗进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(9): 64-66.
- [3] 汪妮, 陈梦霞, 孟凡强, 等. 生姜多糖的提取及其对糖尿病小鼠肠道菌群的调节作用[J]. 食品工业科技, 2022: 1-16.
- [4] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice [J]. Isme j, 2013, 7(4): 880-884.
- [5] 刘文娟, 郝晓伟, 靖会, 等. 植物多糖的高级结构解析技术进展[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(6): 810-813.
- [6] Shi X, Zhou X, Chu X, et al. Allicin Improves Metabolism in High-Fat Diet-Induced Obese Mice by Modulating the Gut Microbiota[J]. Nutrients, 2019, 11(12): 2909.
- [7] 张光际, 刘剑华, 沈阳. 四妙衍生方对高尿酸模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国药业, 2022, 31(20): 45-49.
- [8] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature [J]. 2012. 490(7418): 55-60.
- [9] Horie M, Miura T, Hirakata S, et al. Comparative analysis of the intestinal flora in type 2 diabetes and nondiabetic mice[J]. Experimental animals, 2017, 66(4): 405-416.
- [10] 杨鑫, 崔伯塔. 粪菌移植在代谢性疾病中应用的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(6): 621-624.
- [11] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [12] 逯克娜, 林寒梅. 肠道菌群与炎症因子参与多囊卵巢综合征的发病机制及中药干预的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 186-190.

- [13] 钱映,冯月梅,汪艳姣,等. 肠道菌群与慢性病关系的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(10): 1217-1221.
- [14] Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice[J]. *Nature medicine*, 2017, 23(1): 107-113.
- [15] Hoffmann TW, Pham HP, Bridonneau C, et al. Microorganisms linked to inflammatory bowel disease-associated dysbiosis differentially impact host physiology in gnotobiotic mice[J]. *The ISME Journal*, 2016, 10(2): 460-477.
- [16] 王丹萍,徐肆昭,张晓航,等. 糖尿病与宿主肠道菌群的关系及饮食介导的菌群调控作用研究进展[J/OL]. 食品科学: 1-12 [2022-11-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20221101.1533.012.html>.
- [17] Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2018, 138(22): 2486-2498.
- [18] Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2018, 50(2): 450.
- [19] Camilleri, Michael. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans[J]. *Gut: Journal of the British Society of Gastroenterology*, 2019, 68(8): 1516-1526.
- [20] 戴安友. 双歧三联活菌胶囊对结直肠癌术后肠道菌群及肠黏膜通透性的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(4): 425-428.
- [21] 徐州玲, 幸秀锦. 双歧杆菌三联活菌散辅助利巴韦林颗粒对改善轮状病毒感染肠炎患儿肠道菌群与肠黏膜通透性的影响[J]. 抗感染药学, 2021, 18(7): 1076-1079.
- [22] Kinoshita M, Suzuki Y, Saito Y [J]. Butyrate reduces colonic paracellular permeability by enhancing PPAR γ activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 293(2): 827-831.
- [23] Blakeney BA, Crowe MS, Mahavadi S, et al. Branched Short-Chain Fatty Acid Isovaleric Acid Causes Colonic Smooth Muscle Relaxation via cAMP/PKA Pathway[J]. *Digestive diseases and sciences*, 2019, 64(5): 1171-1181.
- [24] Yuille S, Reichardt N, Panda S, et al. Human gut bacteria as potent class I histone deacetylase inhibitors in vitro through production of butyric acid and valeric acid[J]. *PloS one*, 2018, 13(7): e0201073.
- [25] 张小芳,王欣,汪惠勤,等. 人体肠道菌群代谢氨基酸产生短链脂肪酸及对细胞通透性的影响[J]. 中国食品学, 2021, 21(7): 60-67.
- [26] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(3): 979-984.
- [27] Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target [J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2011, 130(2): 202-212.
- [28] Kim SH, Huh CS, Choi ID, et al. The anti-diabetic activity of *Bifidobacterium lactis* HY8101 in vitro and in vivo [J]. *Journal of applied microbiology*, 2014, 117(3): 834-845.
- [29] Kang JH, Yun SI, Park MH, et al. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice[J]. *PloS one*, 2013, 8(1): e54617.
- [30] Miao J, Ling AV, Manthena PV, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis[J]. *Nature communications*, 2015, 6: 6498.
- [31] Wang G, Li X, Zhao J, et al. *Lactobacillus casei* CCFM419 attenuates type 2 diabetes via a gut microbiota dependent mechanism[J]. *Food & function*, 2017, 8(9): 3155-3164.
- [32] Elagizi A, Lavie CJ, Marshall K, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review[J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2018, 61(1): 76-85.
- [33] Khan I, Huang G, Li X, et al. Mushroom polysaccharides from *Ganoderma lucidum* and *Poria cocos* reveal prebiotic functions[J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 41: 191-201.
- [34] Cui L, Guan X, Ding W, et al. *Scutellaria baicalensis* Georgi polysaccharide ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by improving intestinal barrier function and modulating gut microbiota[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 166: 1035-1045.
- [35] Su A, Ma G, Xie M, et al. Characteristic of polysaccharides from *Flammulina velutipes* invitro digestion under

- salivary, simulated gastric and small intestinal conditions and fermentation by human gut microbiota [J]. International Journal of Food Science & Technology, 2019; 54.
- [36] Zhao R, Cheng N, Nakata PA, et al. Consumption of polysaccharides from *Auricularia auricular* modulates the intestinal microbiota in mice [J]. Food Research International, 2019, 123: 383-392.
- [37] Wang R, Zhou G, Wang M, et al. The Metabolism of Polysaccharide from *Atractylodes macrocephala* Koidz and Its Effect on Intestinal Microflora [J]. Evidence-based complementary and alternative medicine, 2014; 9: 26381.
- [38] Metzler-Zebeli B, Zijlstra R, Mosenthin R. Dietary calcium phosphate content and oat β -glucan influence gastrointestinal microbiota, butyrate-producing bacteria and butyrate fermentation in weaned pigs [J]. FEMS microbiology ecology, 2011, 75: 402-413.
- [39] Yao Y, Yan L, Chen H, et al. Cyclocarya paliurus polysaccharides alleviate type 2 diabetic symptoms by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids [J]. Phytomedicine, 2020, 77: 153268.
- [40] Fu Z, Han L, Zhang P, et al. Cistanche polysaccharides enhance echinacoside absorption in vivo and affect the gut microbiota [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 149: 732-740.
- [41] Chang CJ, Lin CS, Lu CC, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. Nature communications, 2015, 6: 7489.
- [42] Mao Y-H, Song A-X, Li L-Q, et al. Effects of exopolysaccharide fractions with different molecular weights and compositions on fecal microflora during in vitro fermentation [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 144: 76-84.
- [43] Xue M, Liang H, Ji X, et al. Fucoidan prevent murine autoimmune diabetes via suppression TLR4-signaling pathways, regulation DC/Treg induced immune tolerance and improving gut microecology [J]. Nutrition & metabolism, 2019, 16: 87.
- [44] Dong J, Liang Q, Niu Y, et al. Effects of *Nigella sativa* seed polysaccharides on type 2 diabetic mice and gut microbiota [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 159: 725-738.
- [45] Guo WL, Deng JC, Pan YY, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic activities of *Grifola frondosa* polysaccharides and their relationships with the modulation of intestinal microflora in diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 153: 1231-1240.
- [46] Liu J, Kong L, Shao M, et al. Seabuckthorn polysaccharide combined with astragalus polysaccharide ameliorate alcoholic fatty liver by regulating intestinal flora [J]. Front Endocrinol (Lausanne). 2022, 13: 1018557.
- [47] Zhao X, Chen Z, Yin Y, et al. Effects of polysaccharide from *Physalis alkekengi* var. *francheti* on liver injury and intestinal microflora in type-2 diabetic mice [J]. Pharmaceutical biology, 2017, 55(1): 2020-2025.
- [48] 杨宏莉, 张宏馨, 王燕, 等. 山药多糖对2型糖尿病大鼠肾病的预防作用研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(15): 1345-1347.

(修回日期: 2021-12-25 编辑: 杨方艳)