

糖尿病专题

编者按:糖尿病作为一种代谢内分泌疾病,具有病情复杂、病程迁延等特点,且常引发多种并发症,严重危害患者的身心健康。近年来,我国糖尿病的发病率呈逐年上升之势,患病人数居世界首位。如何在糖尿病及其并发症的防治方面充分发挥中医药学的特色与优势,一直深受学者重视。为夯实中医药防治糖尿病及其并发症的理论基础,拓宽临床诊疗思路,本刊特开设“糖尿病”专栏,稿件内容涵盖糖尿病及其并发症相关的理论探讨、研究综述、经验传承、用药规律分析等,从不同角度探讨糖尿病及其并发症的发病机制、防治思路、治疗用药、疗效评价,以期为中医药学防治糖尿病及其并发症提供思路。

引用:柳荣,朱向东,柳佳慧,等.胆汁酸受体在糖尿病中的作用及中医药干预的研究进展[J].陕西中医药大学学报,2024,47(5):1-7.

胆汁酸受体在糖尿病中的作用及 中医药干预的研究进展*

柳荣^{1,2} 朱向东³ 柳佳慧⁴ 王佳慧¹ 杨霞¹ 高艳奎¹ 梁永林^{1**}

(1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;2.江西中医药大学,江西 南昌 330004;

3.宁夏医科大学,宁夏 银川 750000;4.甘肃省妇幼保健院,甘肃 兰州 730000)

摘要:糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一种以血糖水平升高为特征的慢性代谢性疾病,并发症复杂严重,西药治疗DM难度高,副作用大。采用中医药治疗DM获得良好成效,其具有疗效稳定,副作用小,并可同时防治DM并发症等作用。近年来研究发现胆汁酸在葡萄糖稳态中具有重要作用,可调节DM糖脂代谢及糖皮质激素分泌。现从胆汁酸核受体法尼醇X受体(farnesoid X receptor,FXR)、孕烷X受体(pregnenane X receptor,PXR)和维生素D受体(vitamin D receptor,VDR),以及膜受体武田G蛋白受体5(takeda G protein-coupled receptor 5,TGR5)、鞘氨醇-1-磷酸受体2(sphingosine-1-phosphate receptor 2,S1PR2)和毒蕈碱型胆碱能受体M2(cholinergic receptor muscarinic 2,CHRM2)与DM相互关联的角度,总结了胆汁酸各受体通过调控糖代谢、脂代谢、胰岛素分泌、胰岛素抵抗及炎症等方面治疗DM的相关研究,并分析了目前中药复方及有效成分通过调控胆汁酸各受体治疗DM可能的作用机制,提出胆汁酸受体对DM中肥胖型DM的影响作用较大等观点,以期为中医药通过调控胆汁酸受体治疗DM提供研究基础与新思路。

关键词:糖尿病;胆汁酸;中医药干预;葡萄糖;脂质

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)05-0001-07

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.05.001

Role of Bile Acid Receptor in Diabetes and Research Progress of Traditional Chinese Medicine Intervention

LIU Rong^{1,2} ZHU Xiangdong³ LIU Jiahui⁴ WANG Jiahui¹

YANG Xia¹ GAO Yankui¹ LIANG Yonglin¹

(1.Gansu University of Chinese Medicine,Gansu Lanzhou 730000,China;2.Jiangxi University of Chinese Medicine,

Jiangxi Nanchang 330004,China;3.Ningxia Medical University,Ningxia Yinchuan 750000,China;

4.Gansu Maternal and Child Health Hospital,Gansu Lanzhou 730000,China)

* 基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划项目(2022CMG02034);甘肃省教育厅产业支撑计划项目(2021CYZC-03)

** 通讯作者:梁永林,教授,主任医师。E-mail:875532437@qq.com

Abstract: Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by elevated blood glucose levels. Its complications are complex and serious. It is difficult to treat DM with western medicine, and its side effects are large. The use of traditional Chinese medicine in the treatment of DM has achieved good results, with stable efficacy, minimal side effects, and the ability to simultaneously prevent and treat complications of DM. In recent years, studies have found that bile acids play an important role in glucose homeostasis, regulating DM glucose and lipid metabolism as well as glucocorticoid secretion. This article discusses the bile acid nuclear receptors Farnesoid X receptor (FXR), Pregnane X receptor (PXR), Vitamin D receptor (VDR), as well as membrane receptors Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5), Sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2), and muscarinic cholinergic receptor M2 (CHRM2). From the perspective of the correlation between CHRM2 and DM, this study summarizes the relevant research on the treatment of DM by regulating various receptors of bile acids through regulating glucose metabolism, lipid metabolism, insulin secretion, insulin resistance, and inflammation. It also analyzes the possible mechanism of action of traditional Chinese medicine formulas and active ingredients in treating DM by regulating various receptors of bile acids, and proposes that bile acid receptors have a significant impact on obese DM, in order to provide research basis and new ideas for traditional Chinese medicine to treat DM by regulating bile acid receptors.

Key words: Diabetes; Bile acids; Traditional Chinese Medicine; Glucose; Lipid

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以血糖水平升高为特征的慢性代谢性疾病。随着生活节奏的加快及饮食结构、环境因素的改变,DM的发病率呈逐年上升的趋势。据统计^[1],2021年有670万人因患DM而死亡,中国患DM的人数已有1.409亿。其治疗难度大,并发症严重,危及患者的生命,严重降低患者生活质量。

《黄帝内经》当中与糖尿病相关的论述有“消渴”“脾瘅”及“消瘅”^[2]。中医药在防治DM及其并发症方面优势明显,大量循证医学的证据已证实其疗效确切,具有不可替代的作用。据报道,葛根芩连汤、健脾方、参芪地黄汤等多种方剂及中药单味药对治疗DM具有明确疗效,并具有抑制DM并发症发生,副作用小等不可取代的优势^[3-5]。

胆汁酸是胆固醇的代谢产物,在脂质吸收、代谢中发挥重要作用^[6]。近二十年来,在对新型糖核调节分子的研究中,发现胆汁酸在葡萄糖稳态中具有重要作用,可调节DM糖脂代谢及糖核调节激素的分泌。许多受体可以被胆汁酸(BAs)及其衍生物激活,包括核受体法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)、孕烷X受体(pregnanane X receptor, PXR)和维生素D受体(vitamin D receptor, VDR),以及膜受体武田G蛋白受体5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)、鞘氨醇-1-磷酸受体2(sphingosine-1-phosphate receptor 2, S1PR2)和毒蕈碱型胆碱能受体M2(cholinergic receptor muscarinic 2, CHRM2)^[7]。因此,本文就胆汁酸各受体在DM发生发展过程中的相关机制及中医药或有效成分通过调节其表达发挥

调节葡萄糖稳态的效应的研究机制做一综述,以期中医药治疗DM提供新思路。

1 法尼醇X受体(FXR)

第一个被发现的胆汁酸受体是核转录因子FXR,主要表达于肝脏、肠道、肾脏等组织中,在葡萄糖、脂质和能量稳态中发挥作用^[6]。研究发现^[8],二甲双胍可通过激活FXR刺激胰岛内皮细胞增殖,从而抑制高血糖所致氧化应激,缓解细胞凋亡。近年来,越来越多的学者证明^[9],FXR是调节葡萄糖代谢稳态和肝脏脂肪的核心。研究发现^[10],肝脏中的FXR受体被激活后,可调节DM模型动物葡萄糖稳态,增加胰岛素敏感性。而肠道中的FXR受体被激活后,可抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的活化,减少炎症细胞因子募集,维护肠道免疫屏障,并提高FGF19及神经酰胺的表达,促进分泌胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1),刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,并增加机体组织对胰岛素的敏感性^[10]。此外,FXR受体可调控糖异生。美沙多林可通过调控FXR/miR-22-3p相关途径促进T2DM小鼠肝糖原合成,抑制肝糖异生,并改善葡萄糖稳态^[11]。胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)可通过活化FXR相关通路,抑制脂肪增长,调节肝糖异生^[12]。FXR受体拮抗剂HS218可通过抑制糖异生关键基因PGC-1 α 表达抑制糖异生,并调节T2DM小鼠的葡萄糖稳态^[13]。

但FXR的缺乏与激活对DM的作用似乎存在悖论^[6]。研究发现,肠道L细胞中的FXR的缺乏可刺激血浆中GLP-1的增高,当FXR被激活后GLP-1

的产生和分泌减少。与之相反的是,小鼠肝脏中 FXR 缺乏可导致糖异生及胰岛素抵抗的出现,FXR 被激活后可恢复小鼠葡萄糖耐受,缓解胰岛素抵抗。研究发现,6-乙基鹅去氧胆酸可激活 FXR,从而抑制大鼠体重增加,改善脂质异常,并逆转胰岛素抵抗。此悖论具体机制尚未明确,需深入研究探讨。

通过中医药作用于 FXR 受体对 DM 的影响已有较多研究。膳食辣椒素可通过影响肠道微生物群,调节胆汁酸,影响 db/db 小鼠肝、肠组织中 FXR 的表达,增加肝糖原合成,抑制糖异生,降低血糖,改善胰岛素敏感性^[14]。周琦等^[15]研究证明,葛根芩连汤可通过抑制 FXR/神经酰胺信号通路,降低葡萄糖水平,保护胰岛 β 细胞,抑制肝糖异生。肝脏特异性敲除 FXR 受体小鼠可影响冬虫夏草提取物对 T2DM 小鼠的降糖降脂作用^[16]。以上研究表明,中医药可通过调控胆汁酸受体 FXR 调节机体肠道菌群、影响肝糖异生、调控葡萄糖和脂质代谢等影响 DM。

2 孕烷 X 受体(PXR)

核受体超家族的成员 PXR(又称 NR1I2)为异种生物受体,是异种生物代谢的主要调节剂,在机体自我排毒系统中发挥有效调节作用,其主要表达于肝脏、肠道、肾脏、胰腺中^[17]。PXR 参与调节机体营养代谢和代谢解毒过程,在代谢综合征,异种生物代谢,糖脂代谢,炎症反应,和胆固醇代谢以及内分泌稳态中发挥重要作用^[17-18]。近年来,研究发现^[17]PXR 在调节肝脏葡萄糖和能量稳态方面发挥影响,影响肥胖和胰岛素抵抗。PXR 受体活化可上调肝脏中的脂质受体过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ)和抗脂原性(胰岛素诱导的基因-1)蛋白,且 PXR 可通过调节肠肝轴调控肝脂肪变性^[19]。PXR 可调节脂质代谢,并抑制糖异生^[20]。此外有报道显示^[20],PXR 的激活在葡萄糖代谢的调节中具有负面作用。用 PXR 激活剂孕烯醇酮 16 α -甲腈(PCN)治疗可通过上调脂肪发生和下调空腹小鼠肝脏 β 氧化和生酮作用来降低能量代谢,并可诱导小鼠葡萄糖不耐受,降低小鼠肝脏中葡萄糖转运蛋白 2(glucose transporter-2, GLUT2)的表达,抑制原代肝细胞中的葡萄糖摄取^[21]。此外,研究表明^[22]通过服用 PXR 激动剂可下调肝脏中 GLUT2 表达,并损害 HepG2 细胞中的葡萄糖摄取和利用。但 PXR 受体被激活后并

不影响肠促胰岛素的分泌,且对人体中胰高血糖素分泌调节具有性别差异性,可提高女性体内胰高血糖素分泌,但却降低男性体内胰高血糖素分泌^[23]。PXR 基因敲除后可通过增加氧消耗及线粒体 β 氧化,抑制肝脏炎症、脂肪生成及增加葡萄糖处置速率,从而抑制高脂饲料饲养的小鼠体重增加、肝脂肪变性、胰岛素抵抗及糖异生^[24]。

中医药通过调控 PXR 受体治疗 DM 的相关研究极少。研究发现^[25],槟榔碱可能通过调控 PXR 表达,抑制肝脏糖代谢关键酶 PEPCK、G6Pase 基因表达及炎性细胞因子释放,改善 T2DM 大胰岛素抵抗。五味子甲素及靛玉红衍生物 PH II-7 可诱导 HepG2 细胞中 PXR 受体介导的 CYP3A4 基因的转录表达^[26]。此外研究发现^[27],黄连、虎杖、黄芩、白芷、丹参、香附、五味子等中草药及其中提取出的中药单体可通过调控 PXR 受体及其相关靶基因治疗糖尿病、炎症性肠病、胆结石、慢性炎症性肝病等疾病。

3 维生素 D 受体(VDR)

VDR 具有调节钙磷稳态和控制骨代谢的基本功能,主要表达于骨骼、肾脏、肠道、胰腺和前列腺等组织及大多数免疫细胞中。此外,VDR 是众所周知的先天免疫调节剂,最近的研究发现,VDR 缺乏会影响如 DM、类风湿性关节炎和哮喘等与免疫、炎症相关的慢性疾病的发生发展^[28]。VDR 及其相关信号传导可在自身免疫中发挥抗炎作用,通过加速 T 细胞与树突状细胞的分化,抑制 Th 17 细胞反应并诱导 Treg 细胞的分化,促使自身反应性 T 细胞凋亡^[28]。有研究表明^[29],VDR 水平受季节变化影响,并可影响 DM 等疾病。流行病学研究发现^[30],与普通入相比 1 型 DM 患者 VDR 缺乏占比高,VDR 的摄入量与 1 型 DM 风险之间的具有密切联系,在婴幼儿时期服用 VDR 可降低患 1 型 DM 的风险。维生素 D 可能对 β 细胞具有保护作用,可促进胰岛素分泌并改善胰岛形态^[30-31]。胰岛 β 细胞中 VDR 持续高表达可减少胰岛炎症,保护 β 细胞功能,并防止 DM^[32]。且有研究证明^[31],VDR 基因 AA 携带者是 T2DM 和胰岛素分泌受损的高风险人群。单细胞转录数据集中显示 VDR 在胰岛细胞中表达呈高水平,尤其是在胰岛 β 细胞中。激活 VDR 后可促进 β 细胞应激反应,并逆转细胞因子诱导的增强子景观变化,VDR-PBAF 复合物可改善 β 细胞功能障碍,减少

炎症,降低血糖水平并抑制肝糖异生^[33]。肝脏巨噬细胞中 VDR 受体激活可改善肝脏炎症,脂肪变性,增强肝脏胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗^[34]。VDR 相关基因可能与妊娠后女性胰岛素分泌增加并发妊娠糖尿病有关^[35]。中国人群中较高的 T2DM 易感性与 VDR 相关基因与甘油三酯增高密切相关,且高甘油三酯血症状态可调控 VDR 变异对 T2DM 的有害影响^[36]。维生素 D 可能通过 VDR-PPAR γ 通路影响高糖环境中巨噬细胞内 VDR、PPAR γ 等表达,减轻糖尿病足溃疡患者炎症反应^[37]。但另一些研究结果却并不乐观,在使用 VDR 相关化合物后并未改善葡萄糖代谢及胰岛素分泌^[38]。故有关 VDR 对 DM 的具体作用机制仍需深入研究。

左归降糖益肾方可以通过上调 VDR 基因表达水平,降低糖尿病肾病 MKR 小鼠空腹血糖,改善肾脏结构损伤^[39]。桑叶提取物可降低大鼠空腹血糖,改善糖耐量,通过调节 PTH/VDR/CaBP 信号传导维持钙稳态预防糖尿病骨质疏松症,并可调控 AGEs/RAGE/Nox4/NF- κ B 途径消除炎症反应,重建氧化还原稳态^[40]。肾元颗粒可通过调控 T2DM 模型 db/db 小鼠骨组织中 VDR/RXR/FGF23 信号通路改善小鼠肾功能,增加钙磷水平,恢复肾功能^[41]。糖疏康能够影响糖尿病骨质疏松模型 DOP 大鼠 VDR 合成与分泌,刺激成骨细胞活性,促进肠钙吸收,治疗大鼠糖尿病性骨质疏松^[42]。加味骨痛仙胶囊能够治疗糖尿病性骨质疏松症模型大鼠的骨代谢异常,通过提高小肠粘膜 VDR 基因表达,促进钙吸收,预防骨质疏松^[43]。以上研究表明,中医药对 VDR 受体治疗 DM 的研究仅停留于对其并发症糖尿病肾病及骨质疏松症的影响上,并未有针对 DM 葡萄糖代谢、胰岛素分泌、胰岛素抵抗等的相关研究,今后可对此方面进行深入研究。

4 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (TGR5)

膜蛋白 TGR5 (又称 GPBA、MBAR 或 Gpbar1),是第一个已知的胆汁酸特异性 G 蛋白偶联受体,主要表达于胃肠道、胰腺、肌肉、肝脏、脾脏和脂肪等组织中,在能量消耗、葡萄糖和脂质代谢中发挥重要作用^[44]。研究发现^[45],TGR5 介导的胆汁酸效应主要为通过刺激 GLP-1 释放,改善胰腺功能,刺激胰腺分泌胰岛素。TGR5 受体可通过影响胰腺 β 细胞及 α 细胞刺激分泌胰岛素^[46]。在胰腺 β 细胞中,TGR5

的激活可通过 cAMP 相关途径影响细胞内 Ca^{2+} 的释放,干扰刺激-分泌偶联,从而影响 β 细胞中胰岛素的分泌^[6]。在胰腺 α 细胞中,TGR5 受体活化后可刺激胰腺 α 细胞中胰高血糖素的释放,并刺激肠道 L 细胞中 GLP-1 的释放,通过胰高血糖素向 GLP-1 的转换使胰腺 α 和 β 细胞之间互相串扰,共同调节刺激胰岛素分泌,并恢复 β 细胞功能^[46]。此外,TGR5 受体还可调节 DM 葡萄糖稳态、脂质代谢及胰岛素抵抗。研究表明^[47],肠道 L 细胞中的 TGR5 活化后可调节线粒体改变 ATP/ADP 比值,释放 GLP-1,从而刺激胰腺分泌胰岛素,维持葡萄糖稳态。研究证明^[48],激活 TGR5 受体信号通路可调节脂质代谢,并增强白色脂肪组织褐变。熊去氧胆酸可通过激活 TGR5,增加 ob/ob 小鼠肝脏能量消耗,降低游离脂肪酸及甘油三酯,增强白色脂肪组织褐变^[48]。TGR5 受体激动剂 MN6 可通过激活 TGR5 受体降低 DM 模型 DIO 小鼠血糖,调控小鼠骨骼肌中 cAMP/PKA 信号通路增强组织对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗^[49]。且已有研究^[50]证明,肠道微生物群可以通过刺激 TGR5 信号通路治疗 DM。

此外,研究表明^[51],胆汁酸受体 FXR 和 TGR5 之间往往互相作用,形成串扰,共同刺激肠内分泌 L 细胞中的 GLP-1 分泌,控制葡萄糖及脂质代谢,并促进脂肪组织褐变。

中医药对胆汁酸受体 TGR5 也有较多研究。穆国华^[52]研究发现,黄连配伍肉桂可通过调节 db/db 小鼠肠道菌群,从而影响胆汁酸分泌,激活 TGR5-GLP-1 相关途径,抑制小鼠体质量增长,降低血糖。甘草酸可通过活化 TGR5 受体,刺激 GLP-1 分泌,降低血糖^[53]。葛根交泰丸可增加 DM 大鼠肠道菌群中对 DM 有益的厚壁菌门和与胆汁酸相关的乳杆菌属,并通过激活 TGR5,诱导肠道 L 细胞释放 GLP-1,促进胰岛素分泌,改善大鼠胰岛素抵抗,并调节脂质代谢^[54]。王哲等^[51]研究证实黄芪总黄酮可通过调节 DM 模型小鼠胆汁酸代谢,激活胆汁酸 TGR5 和 FXR 受体,改善小鼠糖脂代谢。以上研究表明,中医药可通过调控胆汁酸受体 TGR5 调节机体葡萄糖和脂质代谢、胰岛素分泌、肠道菌群等影响 DM。

5 鞘氨醇-1-磷酸受体 2 (S1PR2)

S1PR2 为鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 五个 S1P 受体之中的一个,参与炎症,代谢,免疫和恶性转化等反

应,主要表达于心脏、肺脏、脑、肝脏、肾脏、脾脏和血管平滑肌细胞中^[55]。研究发现^[56],通过敲除 S1PR2 基因后,DM 模型小鼠血糖降低,胰岛素分泌增加,胰岛 β 细胞凋亡缓解。通过激活原代啮齿动物肝细胞中 S1PR2 受体,可调节 AKT 和 ERK1/2 等途径调控胆汁酸合成,并调节肝葡萄糖及脂质代谢^[57]。细胞外 S1P 可通过介导 S1PR1 和 S1PR2 诱导胰岛 β 细胞增殖,缓解胰岛素抵抗,减少 DM 小鼠的细胞凋亡^[56]。通过整合 siRNA 和蛋白质-蛋白质相互作用数据,发现 S1PR2 与胰岛素抵抗密切相关^[58]。S1PR2 基因敲除小鼠可缓解 HFD 诱导的小鼠胰岛素抵抗,缓解 DM 小鼠脂肪细胞肥大及炎症,且 S1P 可通过 S1pr2 激活前脂肪细胞分化^[59]。高浓度葡萄糖可刺激人视网膜血管内皮细胞中 S1PR2 的活化,并降低胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide 1 receptor, GLP1R) 的表达,使用艾塞那肽治疗后可通过抑制 S1PR2 表达,调节炎症和活性氧的产生,从而减轻高糖诱导的人视网膜血管内皮细胞损伤^[60]。S1PR2 拮抗剂可阻断高糖诱导的线粒体裂变和功能障碍,恢复内皮细胞通透性,缓解细胞凋亡^[61]。此外,结合遗传方法、胚胎胰腺的器官培养和基因组学研究发现,S1PR2 在胰腺发育中起着关键作用,S1PR2 相关信号传导可促进祖细胞存活以及腺泡和内分泌规范^[62]。

小檗碱可通过抑制 S1PR2 及 MAPK (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 相关通路改善 DM 大鼠内皮功能,抑制细胞凋亡及纤维化,从而改善 DM 大鼠的勃起功能障碍^[63]。此外,中医药暂无通过调控 S1PR2 受体治疗 DM 及其相关并发症的研究。

6 毒蕈碱型胆碱能受体 M2 (CHRM2)

CHRM2 受体是自身受体,主要存在于脑、心脏、肺脏、膀胱等位置^[64]。此前,韩国人代谢综合征的全基因组关联研究发现,CHRM2 是代谢综合征的重要或提示性位点^[65]。研究发现^[66],低强度体外冲击波疗法可通过降低 CHRM2 等的表达,调节链脲佐菌素诱导的 DM 大鼠模型炎症、缺血和膀胱收缩,改善大鼠糖尿病膀胱功能障碍。但此研究主要为调节尿路上皮功能和平滑肌收缩功能,并未探讨 CHRM2 受体对 DM 葡萄糖代谢、脂质代谢,胰岛素分泌等的影响。目前中西医暂无通过调控 CHRM2 受体治疗 DM 的相关研究。

7 总结与展望

综上所述,胆汁酸作为一种代谢调节剂在 DM 中发挥重要作用。研究表明胆汁酸受体中核受体 FXR、PXR 和 VDR,以及膜受体 TGR5、S1PR2 和 CHRM2 均具有参与影响 DM 发生发展的作用,可从葡萄糖代谢、脂质代谢、胰岛素分泌、胰岛素抵抗、炎症等多方面对 DM 进行有效调节。其中胆汁酸核受体 FXR 及膜受体 TGR5 在 DM 中的研究已比较深入,中医药对此也有较多研究。但其余胆汁酸受体虽已发现其与 DM 关系密切,但尚未深入研究,中医药对此研究也极少。此外,因胆汁酸受体对脂质代谢的影响较大,故认为胆汁酸受体对 DM 的调节作用中可能对肥胖型 DM 的影响更为巨大,此类 DM 归属于中医“脾瘅”“消渴”范畴。希望借此综述为中医药通过调控胆汁酸受体治疗 DM 提供研究基础与思路。

参考文献

- [1] INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. A new visual identity for the International Diabetes Federation [Z]. IDF Diabetes Atlas, 2021.
- [2] 陈惠茹,陈璐滢,陈沁.从津液代谢失常论阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并 2 型糖尿病中医研究进展[J].陕西中医药大学学报,2019,42(4):129-132.
- [3] 袁有才,魏光明.新葛根芩连汤对糖尿病大鼠海马 ZO-1 及 JAM-1 蛋白表达的影响[J].陕西中医药大学学报,2019,42(6):78-79,91.
- [4] 马淑红,李中南.健脾方对糖尿病大鼠血清 B2R、Angptl2 及 HIF-1 α 的影响[J].陕西中医药大学学报,2019,42(5):39-42.
- [5] 李玫,胡晓晖.参芪地黄汤加减治疗糖尿病肾病的疗效观察[J].陕西中医药大学学报,2018,41(4):81-82,100.
- [6] DONKERS JM, ROSCAM ABBING RLP, VAN DE GRAAF SFJ. Developments in bile salt based therapies; a critical overview [J]. Biochemical Pharmacology, 2019, 161: 1-13.
- [7] WAN YJ Y, SHENG LL. Regulation of bile acid receptor activity [J]. Liver Research, 2018, 2(4): 180-185.
- [8] ZOU WY, LIU BK, WANG YL, et al. Metformin attenuates high glucose-induced injury in islet microvascular endothelial cells [J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 4385-4396.
- [9] SONNE DP. Mechanisms in endocrinology: FXR signalling; a novel target in metabolic diseases [J]. European Journal of Endocrinology, 2021, 184(5): R193-R205.
- [10] CHIANG JYL, FERRELL JM. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2022, 548: 111618.
- [11] ZHAO T, WANG J, HE AX, et al. Mebhydrolin ameliorates glucose homeostasis in type 2 diabetic mice by functioning as a selective FXR antagonist [J]. Metabolism: Clinical and Experimental, 2021,

- 119;154771.
- [12] YAN Y, SHA YH, HUANG XZ, et al. Roux-en-Y gastric bypass improves metabolic conditions in association with increased serum bile acids level and hepatic farnesoid X receptor expression in a T2DM rat model[J]. *Obesity Surgery*, 2019, 29(9): 2912-2922.
- [13] XU X, SHI XF, CHEN YD, et al. HS218 as an FXR antagonist suppresses gluconeogenesis by inhibiting FXR binding to PGC-1 α promoter[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2018, 85: 126-138.
- [14] HUI SC, LIU Y, CHEN MT, et al. Capsaicin improves glucose tolerance and insulin sensitivity through modulation of the gut microbiota-bile acid-FXR axis in type 2 diabetic db/db mice[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2019, 63(23): e1900608.
- [15] ZHOU Q, SONG N, WANG SQ, et al. Effect of Gegen Qinlian Decoction on hepatic gluconeogenesis in ZDF rats with type 2 diabetes mellitus based on the farnesol X receptor/ceramide signaling pathway regulating mitochondrial metabolism and endoplasmic reticulum stress[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021; 9922292.
- [16] WU GD, PAN A, ZHANG X, et al. Cordyceps improves obesity and its related inflammation via modulation of *Enterococcus cecorum* abundance and bile acid metabolism[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2022, 50(3): 817-838.
- [17] HUKKANEN J, HAKKOLA J. PXR and 4 β -hydroxycholesterol axis and the components of metabolic syndrome[J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2445.
- [18] OLADIMEJI PO, CHEN TS. PXR; more than just a master xenobiotic receptor[J]. *Molecular Pharmacology*, 2018, 93(2): 119-127.
- [19] SUN CX, WANG ZP, HU LQ, et al. Targets of statins intervention in LDL-C metabolism; gut microbiota[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 9: 972603.
- [20] CHEN K, ZHONG JW, HU L, et al. The role of xenobiotic receptors on hepatic glycolipid metabolism[J]. *Current Drug Metabolism*, 2019, 20(1): 29-35.
- [21] HASSANI-NEZHAD-GASHTI F, RYSÄ J, KUMMU O, et al. Activation of nuclear receptor PXR impairs glucose tolerance and dysregulates GLUT2 expression and subcellular localization in liver[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2018, 148: 253-264.
- [22] LIU PH, JIANG L, KONG WM, et al. PXR activation impairs hepatic glucose metabolism partly via inhibiting the HNF4 α -GLUT2 pathway[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(5): 2391-2405.
- [23] HUKKANEN J, RYSA J, MAKELA KA, et al. The effect of pregnane X receptor agonists on postprandial incretin hormone secretion in rats and humans[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology: an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2015, 66(6): 831-839.
- [24] SUN L, SUN ZZ, WANG Q, et al. Role of nuclear receptor PXR in immune cells and inflammatory diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 969399.
- [25] 岳颖, 周珺, 贾正平, 等. 影响肝糖代谢的中药活性成分抗糖尿病研究进展[J]. *医药导报*, 2018, 37(4): 465-469.
- [26] 刘红, 景艳, 邹德琴, 等. 旋玉红衍生物 PH II-7 通过 PXR-CYP3A5/ABCB1 信号通路对他克莫司转运及代谢的调节及其作用机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(7): 927-934.
- [27] 杜婧, 王少兰, 韩曼, 等. 孕烷 X 受体与炎症反应及中药干预机制研究进展[J]. *陕西中医*, 2020, 41(11): 1673-1677.
- [28] SASSI F, TAMONE C, D'AMELIO P. Vitamin D; nutrient, hormone, and immunomodulator[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1656.
- [29] ROSECRANS R, DOHNAL JC. Seasonal vitamin D changes and the impact on health risk assessment[J]. *Clinical Biochemistry*, 2014, 47(7/8): 670-672.
- [30] RAN YL, HU SY, YU XH, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus risk in children; a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(28): e26637.
- [31] HABIBIAN N, AMOLI MM, ABBASI F, et al. Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus[J]. *Pharmacological Reports*, 2019, 71(2): 282-288.
- [32] MORRÓ M, VILÀ L, FRANCKHAUSER S, et al. Vitamin D receptor overexpression in β -cells ameliorates diabetes in mice[J]. *Diabetes*, 2020, 69(5): 927-939.
- [33] WEI Z, YOSHIHARA E, HE NH, et al. Vitamin D switches BAF complexes to protect β cells[J]. *Cell*, 2018, 173(5): 1135-1149. e15.
- [34] DONG BN, ZHOU Y, WANG W, et al. Vitamin D receptor activation in liver macrophages ameliorates hepatic inflammation, steatosis, and insulin resistance in mice[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5): 1559-1574.
- [35] SHAAT N, KATSAROU A, SHAHIDA B, et al. Association between the rs1544410 polymorphism in the vitamin D receptor (VDR) gene and insulin secretion after gestational diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0232297.
- [36] ZHANG DD, CHENG C, WANG Y, et al. The influence of VDR polymorphisms on the type 2 diabetes susceptibility in Chinese; an interaction with hypertriglyceridemia[J]. *Molecular Genetics and Genomics*, 2021, 296(4): 837-844.
- [37] 罗丽娅. 维生素 D 通过 VDR-PPAR γ 通路对糖尿病足溃疡组织及巨噬细胞中 VDR、PPAR γ 、VEGFC 表达的影响[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2021.
- [38] ZAKARIA WNA, MOHD YUNUS N, YAACOB NM, et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms (BsmI and FokI) and glycemic control among patients with type 2 diabetes[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(4): 1595.
- [39] 陈聪, 陈家旭, 喻嵘, 等. 左归降糖益肾方对糖尿病肾病 MKR 鼠肾组织 VDR、CYP27B1 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12): 5665-5669.
- [40] LIU CY, ZHU RY, LIU HX, et al. Aqueous extract of *Mori folium* exerts bone protective effect through regulation of calcium and redox homeostasis via PTH/VDR/CaBP and AGEs/RAGE/Nox4/NF- κ B signaling in diabetic rats[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 1239.

- [41] 孙龙.基于VDR/RXR/FGF23信号通路探讨肾元颗粒改善糖尿病肾病小鼠骨代谢的机制[D].武汉:湖北中医药大学,2021.
- [42] 曹灵修,任路,张林.中医药防治糖尿病骨质疏松症研究概述[J].山东中医杂志,2020,39(5):525-529.
- [43] 贾维中.加味骨痛仙胶囊对DM大鼠模型骨密度、VDR-mRNA影响的实验研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2007.
- [44] PORTINCASA P, DI CIAULA A, GARRUTI G, et al. Bile acids and GPBAR-1: dynamic interaction involving genes, environment and gut microbiome[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12):3709.
- [45] TU J, WANG YM, JIN LH, et al. Bile acids, gut microbiota and metabolic surgery[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13:929530.
- [46] KUMAR DP, ASGHARPOUR A, MIRSHAHI F, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 modulates pancreatic islet α cells to promote glucose homeostasis[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(13):6626-6640.
- [47] SHAPIRO H, KOLODZIEJCZYK AA, HALSTUCH D, et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2018, 215(2):383-396.
- [48] CHEN YS, LIU HM, LEE TY. Ursodeoxycholic acid regulates hepatic energy homeostasis and white adipose tissue macrophages polarization in leptin-deficiency obese mice[J]. *Cells*, 2019, 8(3):253.
- [49] HUANG SL, MA SY, NING MM, et al. TGR5 agonist ameliorates insulin resistance in the skeletal muscles and improves glucose homeostasis in diabetic mice[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2019, 99:45-56.
- [50] HUI SC, HUANG L, WANG XL, et al. Capsaicin improves glucose homeostasis by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion through the regulation of bile acid metabolism via the remodeling of the gut microbiota in male mice[J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2020, 34(6):8558-8573.
- [51] WANG Z, LI XL, HONG KF, et al. Total flavonoids of Astragalus ameliorated bile acid metabolism dysfunction in diabetes mellitus[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021:6675567.
- [52] 穆国华.黄连-肉桂治疗T2DM的临床应用及对基于肠道菌群的BA/TGR5/GLP-1通路影响[D].北京:北京中医药大学,2021.
- [53] WANG LY, CHENG KC, LI YX, et al. Glycyrrhizic acid increases glucagon like peptide-1 secretion via TGR5 activation in type 1-like diabetic rats[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2017, 95:599-604.
- [54] CHEN H, YAO Y, WANG WB, et al. Ge-gen-Jiao-Tai-wan affects type 2 diabetic rats by regulating gut microbiota and primary bile acids[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021:5585952.
- [55] WENG ZB, CHEN YR, LV JT, et al. A review of bile acid metabolism and signaling in cognitive dysfunction-related diseases[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022:4289383.
- [56] HE YZ, SHI BY, ZHAO XR, et al. Sphingosine-1-phosphate induces islet β -cell proliferation and decreases cell apoptosis in high-fat diet/streptozotocin diabetic mice[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 18(5):3415-3424.
- [57] ZHAO L, XUAN ZF, SONG WF, et al. A novel role for farnesoid X receptor in the bile acid-mediated intestinal glucose homeostasis[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(21):12848-12861.
- [58] KITADA Y, KAJITA K, TAGUCHI K, et al. Blockade of sphingosine 1-phosphate receptor 2 signaling attenuates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and systemic glucose intolerance in mice[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(5):1839-1851.
- [59] GUAN BY, TONG JL, HAO HP, et al. Bile acid coordinates microbiota homeostasis and systemic immunometabolism in cardiometabolic diseases[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(5):2129-2149.
- [60] YANG YY, ZHAO QY. Exenatide regulates inflammation and the production of reactive oxygen species via inhibition of S1PR2 synthesis[J]. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 2021, 30(5):555-561.
- [61] CHEN W, XIANG H, CHEN RF, et al. S1PR2 antagonist ameliorate high glucose-induced fission and dysfunction of mitochondria in HRGECs via regulating ROCK1[J]. *BMC Nephrology*, 2019, 20(1):135.
- [62] SERAFIMIDIS I, RODRIGUEZ-AZNAR E, LESCHKE M, et al. Pancreas lineage allocation and specification are regulated by sphingosine-1-phosphate signalling[J]. *PLoS Biology*, 2017, 15(3):e2000949.
- [63] LIU K, SUN TT, LUAN Y, et al. Berberine ameliorates erectile dysfunction in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus through the attenuation of apoptosis by inhibiting the SPHK1/S1P/S1PR2 and MAPK pathways[J]. *Andrology*, 2022, 10(2):404-418.
- [64] 张雨寒,罗凤鸣.慢性阻塞性肺疾病与毒蕈碱型胆碱能受体[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2021, 20(9):673-676.
- [65] JEONG SW, CHUNG M, PARK SJ, et al. Genome-wide association study of metabolic syndrome in Koreans[J]. *Genomics & Informatics*, 2014, 12(4):187-194.
- [66] DIMITRIADIS F, PAPAIOANNOU M, SOKOLAKIS I, et al. The effect of low-intensity extracorporeal shockwave treatment on the urinary bladder in an experimental diabetic rat model[J]. *International Neurology Journal*, 2021, 25(1):34-41.

(修回日期:2023-09-01 编辑:巩振东)