

基于肠道菌群-胆汁酸路径 探讨中药调节糖代谢的研究进展*

赵进东^{1,2}, 余婵娟¹, 程若东¹, 李金菊¹, 方朝晖^{1,3,Δ}

1 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031; 2 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所, 安徽 合肥 230038; 3 安徽省中医药科学院糖尿病研究所, 安徽 合肥 230038

[摘要] 对相关文献进行梳理, 认为中药通过改善肠道菌群中的属、种等水平而调节血浆胆汁酸代谢, 抑制肠与肝中的胆汁酸法尼酯X受体和G蛋白偶联的胆汁酸受体1, 从而增加能量消耗, 促进胰高血糖素样肽1分泌, 抑制肝糖异生和促进肝糖原合成, 发挥改善葡萄糖代谢作用。黄芩、黄连、栀子、附子以及黄连解毒汤、葛根芩连汤等调节糖代谢可能是基于影响肠道菌群-胆汁酸路径而实现的。

[关键词] 2型糖尿病; 中药; 肠道菌群; 胆汁酸; 胆汁酸法尼酯X受体; G蛋白偶联的胆汁酸受体1

[中图分类号] R255.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)03-0103-05

Research Progress in the Regulation of Glucose Metabolism with Herbs Based on Gut Microbiota-Bile Acid Pathway

ZHAO Jindong^{1,2}, YU Chanjuan¹, CHENG Ruodong¹, LI Jinju¹, FANG Zhaohui^{1,3,Δ}

1 The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

2 Center for Xin'an Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine of Institute of Health and Medicine, Hefei Comprehensive National Science Center, Hefei 230038, China;

3 Diabetes Institute, Anhui Academy Chinese Medicine, Hefei 230038, China

Abstract Through sorting out the relevant literature, herbs could adjust the metabolism of bile acid in the plasma through improving genera and species in the Gut Microbiota, and then inhibiting the expressions of farnesyl X receptor and G protein-coupled bile acid receptor-1 in the intestines and liver, thereby increasing energy consumption, promoting the secretion of glucagon-like peptide 1, inhibiting hepatic gluconeogenesis and promoting the synthesis of hepatic glycogen, improving the effects of glucose metabolism, for instance, the effects of the drugs, such as *Huangqin* (*Scutellariae radix*), *Huanglian* (*Coptidis rhizoma*), *Zhizi* (*Gardeniae fructus*), *Fuzi* (*Aconiti lateralis radix praeparata*), *Huanglian Jiedu Tang*, *Gegen Qinlian Tang*, may was realized by affecting Gut Microbiota-bile acid pathway.

Keywords type 2 diabetes mellitus; herbs; Gut Microbiota; bile acids; farnesyl X receptor; G protein-coupled bile acid receptor-1

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)严重影响人类健康, 因此, 开展防治T2DM发生作用机制及临床疗效评价的研究显得尤为重要。许多动物实验和临床研究均表明, 中医药可改善T2DM患者血糖、血脂、胰岛素抵抗等指标^[1-2]。有研究初步探讨了其可能的作用机制, 例如抑制 α -葡萄糖苷酶, 增强胰岛 β 细胞功能, 调节肠道菌群和影响肝脏代谢功能等^[3-4]。有学者认为, 中药可以通过改善与T2DM相关的肠道菌群(gut microbiota, GM)紊乱, 从而调节微生物代谢产物中异常血浆胆汁酸(bile acids, BAs)池中的组成和水平, 激活BAs法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联的胆汁酸受体1, 又称Takeda G蛋白偶联受体5(Takeda G-protein-

receptor 5, TGR5), 直接或间接影响胰岛功能, 从而调控T2DM^[5-6]。

1 GM失调与糖代谢失衡

胃肠道是由肠上皮层、GM和局部免疫系统组成的高度复杂的器官。GM以厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门等为主, 16S rRNA和宏基因组是研究GM最常用的检测方法, 用于鉴定门、属、种等水平的丰度^[7-8]。GM是机体内一个复杂的微生态系统, 与宿主之间存在相互关系, 在维系人类的健康中起重要的调节作用。其中GM失调是T2DM发病的重要原因^[9]。OVERDUIN等^[10]研究表明, 与无菌小鼠相比, 正常饲养环境下的小鼠更易表现为胰岛素抵抗状态, 导致T2DM、肥胖等代谢性疾病的发生。GM失调的主要表现为肠道内细菌的 α 多样

性、 β 多样性和菌群丰度下降^[11],直接或间接导致胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能缺陷、炎症反应等促使胰岛素分泌和作用缺陷,最终出现T2DM^[12]。GM可通过降低葡萄糖耐量和改善胰岛素抵抗来防治T2DM。GM失调的严重程度与糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变的严重程度有关,制定T2DM及其并发症的干预措施时,可考虑其潜在的作用^[13]。脂多糖的异常升高被定义为代谢性内毒素血症,是参与机体低度炎症的重要危险因素。高脂肪饮食会增加肠道中含脂多糖微生物群的比例,加重炎症反应,诱导胰岛素抵抗^[14]。研究表明,高脂饮食会使肠道内与脂多糖相关的菌群数量激增,诱发炎症反应,导致T2DM^[15]。此外,肠道内分泌L细胞合成和释放胰高血糖素样肽1(glucagon like peptide 1, GLP-1),能促进胰岛 β 细胞的增殖和再分化,调节高血糖状态。

2 BAs失调与糖代谢失衡

通过调节GM而影响其代谢产物BAs是改善糖代谢的重要机理之一,要关注BAs的种类、浓度及其之间的比例。BAs由肝脏胆固醇合成,游离型BAs与甘氨酸或牛磺酸或硫酸盐等结合,然后作为胆汁里的一种成分释放到肠道中与GM相遇。GM可通过胆汁盐水解酶、脱羟基和脱氢等作用将初级BAs转化为次级BAs,驱动BAs的肠肝循环,从而影响全身代谢功能^[16]。肝脏糖异生过量是高血糖的主要原因。BAs可通过抑制磷酸烯醇丙酮酸羧化酶、葡萄糖-6-磷酸酶等来调节糖异生,从而降低高血糖。CHEN等^[17]研究发现,益生菌与二甲双胍联合干预T2DM患者,可促使其空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)和糖化血红蛋白逐渐达标,这与益生菌与二甲双胍能增加猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸,减少血清中的胆酸有密切关系。临床使用沙格列汀治疗超重的T2DM患者,患者血糖水平得到明显控制,其改善的作用机制可能与调节脱氧胆酸、去氧胆酸和甘氨脱氧胆酸水平有关^[18]。研究显示,茶褐素可改善高糖饮食诱导鼠的胰岛素抵抗水平,这与茶褐素能调节胆酸、去氧胆酸有关^[19]。FXR、TGR5分别是BAs核受体和膜受体。BAs可通过FXR和TGR5调节胰岛素的敏感性、增加GLP-1的分泌等影响葡萄糖和能量稳态。FXR在肝脏、肠上皮、脂肪、肾脏、胰腺等组织中均有表达,参与不同组织的能量代谢^[20]。FXR的激活可防治T2DM、肥胖等代谢性疾病^[21]。甘氨酸- β -鼠胆酸是一种FXR抑制剂,可抑制FXR和TGR5/GLP-1信号传导,能改善肥胖小鼠模型的代谢参数,预防或逆转高脂饮食诱导的小鼠肥胖、

T2DM和胰岛素抵抗。这一作用与甘氨酸- β -鼠胆酸使神经酰胺的生物合成减少有关,而应用FXR激动剂GW4064会阻断甘氨酸- β -鼠胆酸对调节代谢的有益作用^[22-23]。然而,上调FXR可改善T2DM^[24]。DÜFER等^[25]研究认为,牛黄鹅去氧胆酸通过激活FXR增加胰岛素分泌而改善T2DM。不同研究方案下,有关FXR的研究结果呈现了不一致的结论,这需要进行深入的分析、讨论及再验证。

TGR5主要在肝脏、肾脏、肠道和胰腺中表达^[26]。BAs作用于膜受体后,通过G蛋白激活腺苷酸环化酶,产生第二信使腺苷-3',5'-环化一磷酸后,激活蛋白激酶A并引起下游细胞事件^[27]。特异性的TGR5激动剂可促进GLP-1分泌,降低血糖。BAs的高循环水平与有效调节血糖作用有关,可以提高胰岛素敏感性和降低餐后血糖^[28-30]。此外,TGR5通过控制碘甲腺原氨酸脱碘酶II的活性及棕色脂肪组织和肌肉中甲状腺激素,而赋予BAs调节能量代谢消耗的能力。据此,WATANABE等^[31]采用含有0.5%胆酸的饮食干预高脂饮食诱导的小鼠,发现可有效减轻小鼠饮食引起的糖代谢紊乱。

3 中药调节肠道菌群-胆汁酸路径改善糖代谢

3.1 中药调节肠道菌群改善糖代谢

近年来,中医药通过调节GM而起到改善T2DM的作用受到广泛关注^[32]。XU等^[33]研究了葛根芩连汤通过影响GM治疗T2DM的作用,结果发现可显著富集柔嫩梭菌,该菌与FBG、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白水平呈明显负相关。杜芬芬等^[34]研究表明,升降散组双歧杆菌数量明显增加,大肠杆菌数量减少,通过调节GM抑制炎症状态,使血糖下降。白建乐等^[35]研究清热活血化瘀方对T2DM伴有便秘患者GM的影响,结果发现双歧杆菌、拟杆菌、乳杆菌数量明显升高,肠杆菌、肠球菌、酵母菌数量明显减少,患者便秘症状改善明显。刘小溪等^[36]研究了益气补脾法对脾虚证T2DM患者GM的影响,结果发现肠道中乳酸杆菌、拟杆菌、双歧杆菌数量明显升高,肠杆菌、肠球菌、酵母菌数量明显减少。王振静等^[37]研究了扶脾抑肝汤治疗T2DM伴有腹泻的临床疗效及对GM的影响,结果发现肠道中双歧杆菌明显升高,大肠埃希菌、乳酸杆菌、酵母菌、肠球菌明显减少,腹泻症状得到改善。吴莉娟等^[38]研究发现,肠道中普雷沃氏菌的丰度与空腹血清胰岛素水平呈正相关。

3.2 中药调节肠道菌群-胆汁酸路径改善糖代谢

有学者认为,中医药通过调节GM而降低血糖的原因与影响GM的代谢产物密切相关,它们是重

要的信号传导因子和能量底物。其中,BAs尤其重要,包括了鹅去氧胆酸、石胆酸、牛黄- β -鼠胆酸和熊去氧胆酸等,它们会影响GM的组成^[39-40]。

黄芩、黄连是一对常用于治疗T2DM的对药。具有抗炎作用的此对药干预T2DM大鼠,除可以调节糖代谢紊乱和改善肠上皮损伤外,还能抑制产生次级产BAs的细菌,如埃希氏菌-志贺氏菌^[41]。黄芩是一种被广泛用于治疗代谢性疾病的草药。黄芩提取物的降血糖作用与BAs受体途径有关。黄芩提取物可以增加乳酸杆菌和类杆菌的丰度,初级和次级BAs生物合成也增加,黄芩可以通过影响肝脏FXR和TGR5的表达而调节肥胖诱导的胰岛素抵抗、血糖等水平。然而,进一步探讨BAs调节作用的特定细菌菌株显得尤为必要^[42]。临床中苦参被用于预防和治疗T2DM,苦参提取物可通过增加GM中瘤胃球菌属和链球菌属丰度,来调节BAs代谢,从而降低FBG水平,改善糖化血红蛋白和胰腺功能^[43]。梔子在预防T2DM及其并发症方面具有广阔的应用前景。WANG等^[44]在研究中发现初级BAs和次级BAs是T2DM大鼠的潜在生物诊断标志物,其呈增加趋势。研究结果表明,经梔子干预后,因高脂饮食导致的T2DM大鼠临床表现、糖代谢指标均有改善,其作用机制可能与调节BAs代谢功能障碍有关。当机体长期或间歇性暴露于严重的冷应激环境状态下,会出现能量失衡,最终导致T2DM。附子干预低温大鼠,可驱使紊乱的GM组成向健康的方向转变,提高BAs的水平,为T2DM的治疗提供了新的干预思路^[45]。

黄连解毒汤干预T2DM大鼠,可促使失调的GM趋于正常水平,同时通过上调BAs生物合成,抑制肝脏糖异生,从而降低葡萄糖的输出,促使FBG下降^[46]。苓桂术甘汤可通过上调粪便中的嗜黏蛋白阿克曼菌、粪杆菌和考拉杆菌等,影响BAs代谢相关基因的表达来缓解胰岛素抵抗及糖调节受损^[47]。芪地糖肾颗粒可通过调节肠道微生物群的组成,影响BAs轴中的 β -鼠胆酸、牛黄- β -鼠胆酸、去氧胆酸、牛磺胆酸,从而治疗糖尿病肾病^[48]。

4 讨论

近年来,GM的失调及代谢产物BAs的紊乱作为重要病因参与T2DM的发生发展已成为研究热点。中医药防治T2DM有一定的优势及特色,主要体现在通过全身调理而发挥温和、弱效降糖作用,同时通过综合治疗而发挥血管保护作用,从而降低T2DM慢性并发症的发病率,提高患者生存质量。近年来,国内外研究者虽开展了基于GM-BAs路径改善糖代谢的系列研究,但在研究的深度、广

度等方面存在一定的局限性。如在缺乏大样本、多中心、随机对照的高级别中医药循证研究。再如在基础研究中,不同糖代谢动物模型中研究的共性GM的属、种水平和BAs的种类、水平差异较大^[49]。同时,在细胞实验中,以GM与BAs为路径的研究较少。此外,GM及其所产生的短链脂肪酸、色氨酸、脂多糖、三甲胺等有益或有害的代谢物也影响T2DM患者的病情,这些作用靶点间的整合系统研究将成为中医药防治T2DM研究的热点,体现中医的整体观^[50]。今后尚需要进行更深入、系统的研究,阐释协同增效而控制并发症、延缓疾病进展,为临床的诊治、基础实验的探究提供新思路、新证据,同时加强研究成果向临床应用的转化与推广。

参考文献

- [1] HAN X, GUO J, YOU Y, et al. Vanillic acid activates thermogenesis in brown and white adipose tissue[J]. Food Funct, 2018, 9(8): 4366-4375.
- [2] GAO H, YANG Y, DENG J, et al. A systematic review and Meta-analysis on the efficacy and safety of traditional Chinese patent medicine Jinqi Jiangtang Tablet in the treatment of type 2 diabetes[J]. Complement Ther Med, 2019, 47: 102021.
- [3] 李炯汾, 黄雪霞, 龙萍, 等. 健脾益肾汤对慢性肾脏病4期患者肾功能及肠道菌群的影响[J]. 西部中医药, 2024, 37(1): 120-123.
- [4] TIAN J, JIN D, BAO Q, et al. Evidence and potential mechanisms of traditional Chinese medicine for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(8): 1801-1816.
- [5] LI T, CHIANG J Y L. Nuclear receptors in bile acid metabolism[J]. Drug Metab Rev, 2013, 45(1): 145-155.
- [6] 李姣, 文颖娟, 彭高强, 等. 基于肠黏膜屏障探讨炎症性肠病从脾论治的相关研究[J]. 西部中医药, 2024, 37(1): 112-119.
- [7] JANSSEN H. Identifying the dominant soil bacterial taxa in libraries of 16S rRNA and 16S rRNA genes[J]. Appl Environ Microbiol, 2006, 72(3): 1719-1728.
- [8] ZHAO J, FANG Z. Alterations of the gut microbiota and metabolites by ShenZhu TiaoPi granule alleviates hyperglycemia in GK rats[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1420103.
- [9] HARTSTRAA V, BOUTERK E C, BÄCKHED F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 159-165.
- [10] OVERDUIN J, SCHOTERMAN H C, CALAME W, et al. Dietary galacto-oligosaccharides and calcium: effects on energy intake, fat-pad weight and satiety-related, gastrointestinal hormones in rats[J]. Br J Nutr, 2013, 109(7): 1338-1348.
- [11] ALI A H, CAREY E J, LINDOR K D. Recent advances in the

- development of farnesoid X receptor agonists [J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(1):5.
- [12] Jayasudha R, Das T, Kalyana Chakravarthy S, et al. Gut mycobiomes are altered in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12):e0243077.
- [13] IATCU C O, STEEN A, COVASA M. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes [J]. *Nutrients*, 2021, 14(1):166.
- [14] CANIP D, AMAR J, IGLESIAS A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1761-1772.
- [15] 秦培钧, 李同侠, 张宁. 以肠道菌群为靶点论2型糖尿病的可逆性[J]. *中医杂志*, 2014, 55(7):558-562.
- [16] JUST S, MONDOT S, ECKER J, et al. The gut microbiota drives the impact of bile acids and fat source in diet on mouse metabolism [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1):134.
- [17] CHEN Y, SHEN X, MA T, et al. Adjunctive probio-x treatment enhances the therapeutic effect of a conventional drug in managing type 2 diabetes mellitus by promoting short-chain fatty acid-producing bacteria and bile acid pathways [J]. *mSystems*, 2023, 8(1):e0130022.
- [18] LI W, LIU R, LI X, et al. Saxagliptin alters bile acid profiles and yields metabolic benefits in drug-naïve overweight or obese type 2 diabetes patient [J]. *J Diabetes*, 2019, 11(12):982-992.
- [19] YUE S, ZHAO D, PENG C, et al. Effects of theabrownin on serum metabolites and gut microbiome in rats with a high-sugar diet [J]. *Food Funct*, 2019, 10(11):7063-7080.
- [20] TIAN Y, CAIJ, GUI W, et al. Berberine directly affects the gut microbiota to promote intestinal farnesoid X receptor activation [J]. *Drug Metab Dispos*, 2019, 47(2):86-93.
- [21] ARAB J P, KARPENS J, DAWSON P A, et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives [J]. *Hepatology*, 2017, 65(1):350-362.
- [22] JIANG C, XIE C, LV Y, et al. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:10166.
- [23] PATHAK P, XIE C, NICHOLSON G, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism [J]. *Hepatology*, 2018, 68(4):1574-1588.
- [24] 孙榕, 赵泉霖. 芪归药对防治糖尿病肾病的研究进展[J]. *西部中医药*, 2023, 36(9):141-144.
- [25] DÜFER M, HÖRTH K, WAGNER R, et al. Bile acids acutely stimulate insulin secretion of mouse β -cells via farnesoid X receptor activation and K(ATP) channel inhibition [J]. *Diabetes*, 2012, 61(6):1479-1489.
- [26] STAUDINGER J L, GOODWIN B, JONES A, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(6):3369-3374.
- [27] KAWAMATA Y, FUJII R, HOSOYA M, et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(11):9435-9440.
- [28] SHAHAM O, WEI R, WANGT J, et al. Metabolic profiling of the human response to a glucose challenge reveals distinct axes of insulin sensitivity [J]. *Mol Syst Biol*, 2008, 4(3):214-219.
- [29] PATTIM E, HOUTENS M, BIANCOA C, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(9):1671-1677.
- [30] MARUYAMA T, TANAKA K, SUZUKI J, et al. Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in mice [J]. *J Endocrinol*, 2006, 191(1):197-205.
- [31] WATANABE M, HOUTENS M, MATAKI C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation [J]. *Nature*, 2006, 439(7075):484-489.
- [32] RIDAURAV K, FAITH J, REYF E, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice [J]. *Science*, 2013, 341(6150):1241214.
- [33] 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.
- [34] 杜芬芬, 孙晓泽, 刘爱华. 升降散对DM大鼠双歧杆菌、大肠杆菌及IL-6的影响[J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(8):35-38.
- [35] 白建乐, 刘恒亮, 张书金, 等. 清热活血化痰方对2型糖尿病便秘患者肠道菌群的影响[J]. *河北中医药学报*, 2017, 32(3):13-15.
- [36] 刘小溪, 李小娟, 石岩, 等. 益气补脾法配合二甲双胍干预脾虚证2型糖尿病患者肠道菌群的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(11):2311-2313.
- [37] 王振静, 马素平, 张丽平. 扶脾抑肝汤治疗糖尿病性腹泻临床研究[J]. *中医学报*, 2017, 32(8):1416-1419.
- [38] 吴莉娟, 孙文, 吴丽丽, 等. 糖耐康对T2DM大鼠ZDF肠道菌群结构的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(8):98-104.
- [39] SWANN J R, WANTE J, GEIERF M, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(Suppl 1):4523-4530.
- [40] 尹东, 杜丽坤, 徐洪涛, 等. 基于肠道菌群探析中医药治疗肥胖的研究进展[J]. *西部中医药*, 2024, 37(9):111-114.
- [41] ZHANG B, YUE R, CHEN Y, et al. The herbal medicine scutellaria-coptis alleviates intestinal mucosal barrier damage in diabetic rats by inhibiting inflammation and modulating the gut microbiota [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 20(7):4568-4574.
- [42] HAN K, BOSE S, WANG J H, et al. In vivo therapeutic effect of combination treatment with metformin