

基于LPS/TLR4/NF- κ B信号通路探讨中药干预糖尿病慢性炎症状态研究进展

孙明秀

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月12日

摘要

随着高脂饮食、运动量减少等不良生活习惯的形成,糖尿病患者数量与日俱增,已成为全球严重的公共卫生问题,为缓解社会经济负担和医疗压力,探析糖尿病的有效治疗手段和抑制恶化一直是目前的首要主攻方向。近年来研究显示,肠道菌群失调与糖尿病的发生发展密切相关,其通过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)生成减少等机制导致糖尿病的病理性过程发生,其中尤以LPS/TLR4/NF- κ B信号通路与糖尿病的慢性炎症状态和胰岛素抵抗(IR)的发生关联密切。中医药一直被运用于糖尿病的治疗,临床及动物实验疗效显著,且不良反应小,目前关于中医药的活性成分及中医药复方通过抑制LPS/TLR4/NF- κ B信号通路中的炎症因子分泌,阻断糖尿病持续慢性炎症损伤,调节IR,改善糖尿病症状的研究十分广泛,以此为切入点通过对近年来中医药的活性成分及中医药复方抑制LPS/TLR4/NF- κ B信号通路治疗糖尿病慢性炎症状态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有力证据支持。

关键词

糖尿病, 中药, 炎症, 胰岛素抵抗

Based on the Results of LPS/TLR4/NF- κ B Signaling Pathways in TCM Interventions for the Chronic Inflammatory State of Diabetes

Mingxiu Sun

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 12th, 2023; accepted: Sep. 6th, 2023; published: Sep. 12th, 2023

Abstract

With the formation of poor lifestyle habits such as high-fat diet and reduced exercise, the number of diabetes patients is increasing day by day and has become a serious public health problem worldwide. To alleviate the social and economic burden and medical pressure, exploring effective treatments for diabetes and inhibiting its deterioration has been the primary main focus at present. Recent studies have shown that dysbiosis of intestinal flora is closely related to the development of diabetes, which leads to the pathological process of diabetes by inducing metabolic endotoxemia, disturbance of bile acid metabolism and reduction of short-chain fatty acid (SCFA) production *in vivo*, among which the LPS/TLR4/NF- κ B signaling pathway is closely associated with the chronic inflammatory state and the development of insulin resistance (IR) in diabetes. Chinese medicine has been used in the treatment of diabetes mellitus, with significant efficacy and low adverse effects in clinical and animal experiments. Currently, there is extensive research on the active ingredients of Chinese medicine and Chinese medicine compound to block the continuous chronic inflammatory damage in diabetes mellitus, regulate IR and improve the symptoms of diabetes mellitus by inhibiting the secretion of inflammatory factors in LPS/TLR4/NF- κ B signaling pathway. This is the starting point for a brief review of the recent research progress on the active ingredients of TCM and TCM compound to inhibit LPS/TLR4/NF- κ B signaling pathway in the treatment of chronic inflammatory state of diabetes mellitus, in order to provide strong evidence to support the investigation of drugs and treatment methods for diabetes mellitus.

Keywords

Diabetes, Traditional Chinese Medicine, Inflammation, Insulin Resistance

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是一种以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛 β 细胞功能受损为主要特征的严重糖代谢紊乱疾病,其发病过程伴随血糖升高,脂类代谢紊乱以及系统炎症发生,可引起如心血管疾病、糖尿病性神经病变、肾病和视网膜病变等严重并发症,降低了人们的生活质量,并产生了巨大的经济和社会负担[1]。根据国际糖尿病联盟最新数据显示,2019年全球糖尿病患者人数为4.63亿,到2030年将上升5.78亿,到2045年上升到7亿人次,呈急速上升趋势,其中,中国在2019年、2030年和2045年糖尿病患者人数排名均位列全球第一,2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)占总患病人数的90% [2]。研究显示,糖尿病的慢性低度炎症状态与肠道菌群失调具有高度相关性,慢性炎症致使菌群失衡[3],与健康对照相比,T2DM患者的丁酸梭菌较少,厚壁菌门普遍减少,拟杆菌门成分增加[4];失衡的菌群会增加LPS/TLR信号传导以促进炎症,二者之间的关键通路——LPS/TLR4/NF- κ B信号通路可诱导慢性炎症反应的发生进而引发加重IR,还可抑制胰岛 β 细胞基因表达从而降低胰岛素分泌呈现T2DM的胰岛 β 细胞功能障碍特征[5]。研究发现中药可通过抑制LPS/TLR4/NF- κ B信号通路达到缓解或治疗慢性低度炎症的目的,从而使糖尿病的慢性炎症和IR的临床症状改善[6]。本文通过搜索国内外文献,有关于中医药的活性成分及中医药复方等与LPS/TLR4/NF- κ B信号通路、糖尿病慢性炎症状态的临床及动物实验报道进行

综述。

2. LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路在 T2DM 发生过程的作用机制

肠道内大量的共生菌及其代谢产物通过参与宿主的代谢、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等多个途经参与机体的生理过程，以动态平衡状态维持正常的生命支持[7]。当人的生活习惯改变或其他因素变化时，也会导致肠道菌群的失衡[8]。研究显示 T2DM 会使体内优势菌群结构和代谢产物发生变化，革兰氏阳性与阴性菌的比例降低，以脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)为细胞外膜层的主要成分的革兰氏阴性菌增多，双歧杆菌等对肠道黏膜屏障有保护作用的菌群减少，抑制了肠道上皮细胞中紧密连接蛋白的表达，提高肠道的通透性，促进 LPS 的吸收[9]。LPS 首先与脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)结合，LBP 会促使 LPS 与 CD14 结合，形成 LPS/LBP/CD14 复合体，该复合体会在肝细胞和脂肪细胞中与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 结合[10]，通过髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖信号通路和 MyD88 非依赖信号通路两种方式[11]，刺激产生核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)等相关产物，促进肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)，白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)与白介素-6 (interleukin-6, IL-6)的释放增加，诱发机体慢性低度炎症状态[12]。大量炎症因子的积累和慢性炎症状态的蓄积会诱发或加重 IR 的发生与发展，TNF- α 通过削弱酪氨酸磷酸化弱化胰岛素信号传导[13]，IL-6 诱导 JAK-STAT 信号通路下调胰岛素受体功能[14]，IL-1 β 通过胰岛素受体底物 1/2 上的丝氨酸磷酸化阻止胰岛素信号传导[15]。Khondkaryan 等人的研究表明，在 LPS 的诱导下 T2DM 患者的单核细胞抗炎能力受损，LPS 在代谢紊乱中起着重要作用，是 IR 发生的诱发因素[16]。可见，LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路在糖尿病慢性炎症状态与 IR 发生机制中占有重要地位。

3. 中药干预 T2DM 慢性炎症状态的作用通路及疗效

3.1. 中药单体、有效成分及提取物治疗

3.1.1. 姜黄素

Huang JZ [17]等对链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)联合高脂饮食(High fat diet, HFD)喂养的 T2DM 大鼠模型研究显示：姜黄素灌胃 10 周治疗后，干预组的 LPS、TNF- α 、TLR4 和 NF- κ B 的激活水平均明显低于模型组($P < 0.05$)，且干预组内拟杆菌、双歧杆菌的水平增加，逆转了由 HFD 诱导的肠道菌群失调($P < 0.05$)，即姜黄素可以通过抑制 LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路缓解肠道炎症，改善肠道黏膜屏障功能，降低肠道通透性，减少 LPS 进入血液循环。

3.1.2. 黄精多糖

Gu W 等[18]对 HFD 喂养的大鼠模型进行研究，发现经过 14 周的黄精多糖治疗，与模型组相比较其体内 LPS、TNF- α 、IL-1 β 、TLR4 及 NF- κ B 表达活化水平均显著降低，IL-10、I κ B- α 水平升高($P < 0.05$)，可降低 HFD 诱导的糖脂代谢异常、肠道炎症反应及肠道菌群失调，且与辛伐他汀组对比有统计学意义($P < 0.05$)，治疗效果优于辛伐他汀。

3.1.3. 小檗碱

Zhang W [19]等对 T2DM 大鼠模型进行为期 12 周的小檗碱灌胃治疗，结果显示小檗碱可以下调 TLR/NF- κ B 信号通路典型因子(TLR2、TLR4、IKK α 、IKK β 、TNF- α 、NF- κ B)的 mRNA 和蛋白表达($P < 0.05$)，恢复正常肠道通透性从而抑制 LPS 进入循环，乳酸杆菌和阿克曼氏菌的水平升高，二者分别可以改善肠道黏膜完整性和抑制炎症。

3.1.4. 桑叶黄酮

Duan YH 等[20]对 STZ 联合 HFD 建立的 T2DM 大鼠模型进行连续 8 周的桑叶黄酮灌胃给药, 研究显示: 与模型组相比, 干预组血糖明显下降, 且肝脏组织中 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- κ B p65 蛋白表达水平显著下调, pI κ B/I κ B 比值也显著降低, 相应炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达水平明显下调($P < 0.01$), 证实桑叶黄酮可通过调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路抑制 T2DM 大鼠肝脏炎症。

3.2. 中药复方治疗

3.2.1. 黄连温胆汤

朱金华等[21]对 T2DM 大鼠模型研究显示: 黄连温胆汤(黄连 6 g、半夏 6 g、茯苓 4.5 g、竹茹 6 g、枳实 6 g、陈皮 9 g、炙甘草 3 g、生姜 3 片)治疗组 LPS、TNF- α 、IL-6 含量明显下降, IL-10 含量明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 结肠组织 TLR4、Nf- κ B mRNA 表达显著下调($P < 0.01$); 胰腺组织 TLR4、NF- κ B 蛋白表达明显下调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。黄连温胆汤通过调控 LPS/TLR4/NF- κ B 炎症信号通路, 抑制炎症因子, 从而达到改善 2 型糖尿病 IR 的目的。

3.2.2. 葛根芩连汤

章常华等[22]对 STZ 联合 HFD 制备的 T2DM 小鼠模型进行为期 4 周的葛根芩连汤(野葛、黄芩、黄连、炙甘草)给药治疗, 结果显示与模型组相比, 给药高、中剂量组均能显著降低小鼠血浆内 LPS 的量($P < 0.05$), 分别降低了 15.61%、14.48%; 高、中、低剂量组 IL-6 的量与模型组比较分别下降了 56.86%、37.12%、30.21%, 具有一定的剂量依赖性, 且有统计学意义($P < 0.05$); 高、中、低剂量组 TNF- α 的量均明显低于模型组($P < 0.05$), 分别下降了 28.32%、30.70%、23.42%。此外, 给药组增加了肠道益生菌群如乳杆菌属等调节肠道菌群结构。

3.2.3. 乌梅丸

吴帆[23]对 STZ 联合 HFD 制备的 T2DM 大鼠模型的研究显示: 乌梅丸(乌梅 30 g, 黄连 16 g, 黄柏 6 g, 细辛 3 g, 干姜 10 g, 附子 6 g, 当归 4 g, 蜀椒 4 g, 桂枝 6 g, 人参 6 g)灌胃治疗 4 周后, 与模型组比较, 乌梅丸高、中、低组及二甲双胍组 TLR-4、NF- κ B p65 蛋白表达量均明显下降, 有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 乌梅丸各剂量组血清 LPS、TNF- α 水平表达量明显下降($P < 0.01$), 中、低剂量组及二甲双胍组有不同程度的 IL-10 水平升高。同时, 乌梅丸给药组的革兰氏阴性菌比例下降, 与二甲双胍组均可以改善 T2DM 模型的胰腺病理损伤。

3.2.4. 薏苡附子败酱散

陈玲玲等[24]人将 80 只 T2DM 小鼠模型分为对照组、中药组及辛伐他汀组, 使用生理盐水、薏苡附子败酱散(薏苡仁 36 g, 败酱草 15 g, 熟附子 6 g)和辛伐他汀灌胃治疗 4 周后, 研究显示: 与治疗前和治疗后对照组相比, 中药组和他汀组治疗后糖尿病小鼠血清中 FPG、LPS 和 IL-6 的水平显著下降($P < 0.05$), 乳酸杆菌和双歧杆菌的数量显著增加($P < 0.05$); 和他汀组治疗后相比, 中药组治疗后 LPS、IL-6、乳酸杆菌和双歧杆菌都存在显著差异($P < 0.05$)。

3.2.5. 黄芪汤

池杨峰等[25]人对 STZ 制备的糖尿病肾病大鼠模型进行研究, 结果显示: 糖尿病肾病大鼠和注射 LPS 的糖尿病肾病大鼠中的 TLR4/NF- κ B 信号通路明显被激活, TLR4、磷酸化 IKK α/β 、磷酸化 NF- κ B 等蛋白的表达水平明显增高, 其下游的炎症因子的表达也随之升高, 肾脏病理指标和纤维化加重。使用黄芪汤(茯苓、瓜蒌根、黄芪、麦门冬、北五味子、生干地黄、炙甘草) 8 周给药治疗后, 与模型组及模型+LPS

组比较, 黄芪汤组及黄芪汤+LPS 组 MCP-1、TNF- α 、TLR4、IKK α/β 、NF- κ B、INF- γ 、IL-1 β 、COX2、IL-6、iNOS 蛋白、I κ B 蛋白和 F4/80 表达下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。黄芪汤通过下调 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白的表达水平改善 LPS 诱导的糖尿病肾病大鼠炎症模型的炎症反应[26]。

3.2.6.泻火解毒养阴方

张岩[27]使用白虎加人参汤和三黄泻心汤合方化裁而成的泻火解毒养阴方(大黄 6 g, 黄连 9 g, 黄芩 12 g, 石膏 18 g, 盐知母 6 g, 太子参 18 g, 山药 15 g, 天花粉 15 g, 茯苓 12 g, 生甘草 6 g)对 T2DM 小鼠模型给药 4 周, 研究发现: 二甲双胍组和中药各组 TLR4、MyD88、NF- κ B 表达量下降($P < 0.05$), 二甲双胍组和中药中、低剂量组 IL-1 β 、IL-6 的含量下降明显($P < 0.05$); 中药组与二甲双胍组比较, 基本相同($P > 0.05$)。

3.2.7.复方绿柳颗粒

Li M 等[28]使用不同浓度的复方绿柳颗粒(绿萝花、柳茶、藏红花)治疗糖尿病肥胖大鼠 6 周后, 结果显示与模型组比较, 中药组以剂量依赖的方式显著降低 LPS、IL-6 和 TNF- α 水平($P < 0.01$), MyD88、TLR4 的表达量显著下降, 分析提示 MyD88 的高表达与甘油酯代谢呈正相关, 与胰岛素信号通路呈负相关, 证实复方绿柳颗粒治疗促进了胰岛素信号通路, 并抑制了甘油酯代谢和脂肪酸代谢。此外, 高剂量中药组的口服葡萄糖耐量试验曲线下面积和胰岛素耐量试验曲线下面积水平低于二甲双胍组, 表明大剂量的复方绿柳颗粒具有更好的降糖效果, 可能比 0.135 g/kg/d 的二甲双胍更好。

4. 小结与展望

综上所述, 大量实验研究表明, LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路与糖尿病的发生发展密切相关, 中药及复方可以通过下调通路达到治疗糖尿病炎症状态和临床症状的目的。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, 其通过改善肠道菌群组成及结构, 减少革兰氏阴性菌比例从而下调 LPS 水平, 恢复肠道屏障功能抑制 LPS 循环入血, 减轻炎症反应治疗糖尿病[29]。中药治疗糖尿病慢性炎症的作用机制具有多靶点、多途径特点, 但是多数研究者均从 LPS/TLR4/NF- κ B 炎症信号通路方面验证中药的作用机制, 因此根据糖尿病患者特征和中药的针对性作用机制, 选用中药复方有特异性地抑制 LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白及产物的表达进行治疗可能为治疗 T2DM 提供一种新的策略。

目前, 中药通过 LPS/TLR4/NF- κ B 炎症信号通路干预糖尿病慢性炎症的报道大多局限于动物实验, 关于人类的临床研究较少, 这是因为在临床试验中存在许多不受控制的因素, 而传统中医药的复杂性使得相关试验难以实现。在今后的试验中, 可以考虑性别、时间、剂量、不同给药途径等因素, 不同中药复方下调通路的机制不同, 设置不同中药复方治疗糖尿病的对照试验观察治疗效果以及中药对于糖尿病并发症相关炎症的治疗机制也值得探索。

参考文献

- [1] Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. and Zhang, W. (2014) Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*, **11**, 1185-200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>
- [2] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., et al. (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [3] Gutiérrez-Salmerón, M., Lucena, S.R., Chocarro-Calvo, A., et al. (2021) Remodelling of Colorectal Cancer Cell Signalling by Microbiota and Immunity in Diabetes. *Endocrine-Related Cancer*, **28**, R173-R190. <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0315>

- [4] Chen, D., Jin, D., Huang, S., Wu, J., Xu, M., Liu, T., Dong, W., Liu, X., Wang, S., Zhong, W., *et al.* (2020) *Clostridium butyricum*, a Butyrate-Producing Probiotic, Inhibits Intestinal Tumor Development through Modulating Wnt Signaling and Gut Microbiota. *Cancer Letters*, **469**, 456-467. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.019>
- [5] Amyot, J., Semache, M., Ferdaoussi, M., Fontés, G. and Poitout, V. (2012) Lipopolysaccharides Impair Insulin Gene Expression in Isolated Islets of Langerhans via Toll-Like Receptor-4 and NF- κ B Signalling. *PLOS ONE*, **7**, e36200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036200>
- [6] 杨玥, 吴晓康. 中医药干预肠道菌群防治糖尿病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 219-227.
- [7] Pitt, J.M., Vétizou, M., Gomperts Boneca, I., *et al.* (2016) Enhancing the Clinical Coverage and Anticancer Efficacy of Immune Checkpoint Blockade through Manipulation of the Gut Microbiota. *OncImmunology*, **6**, e1132137. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1132137>
- [8] Kim, K.-A., Gu, W., Lee, I.-A., Joh, E.-H. and Kim, D.-H. (2012) High Fat Diet-Signaling Pathway. *PLOS ONE*, **7**, e47713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047713>
- [9] Wisniewski, P.J., Dowden, R.A. and Campbell, S.C. (2019) Role of Dietary Lipids in Modulating Inflammation through the Gut Microbiota. *Nutrients*, **11**, Article No. 117. <https://doi.org/10.3390/nu11010117>
- [10] Jia, L., Vianna, C., Fukuda, M., *et al.* (2014) Hepatocyte Toll-Like Receptor 4 Regulates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *Nature Communications*, **5**, Article No. 3878. <https://doi.org/10.1038/ncomms4878>
- [11] 陈洁, 姜虹. TLR4 信号通路与炎症反应[J]. 医学综述, 2009, 15(19): 2902-2904.
- [12] Ryu, J.-K., Kim, S.J., Rah, S.-H., *et al.* (2017) Reconstruction of LPS Transfer Cascade Reveals Structural Determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for Efficient LPS Recognition and Transfer. *Immunity*, **46**, 38-50. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.11.007>
- [13] Akash, M.S.H., Rehman, K. and Liaqat, A. (2018) Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry*, **119**, 105-110. <https://doi.org/10.1002/jcb.26174>
- [14] Ueki, K., Kondo, T. and Kahn, C.R. (2004) Suppressor of Cytokine Signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 Cause Insulin Resistance through Inhibition of Tyrosine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate Proteins by Discrete Mechanisms. *Molecular and Cellular Biology*, **24**, 5434-5446. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.12.5434-5446.2004>
- [15] Ahmed, B., Sultana, R. and Greene, M.W. (2021) Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **137**, Article ID: 111315. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
- [16] Khondkaryan, L., Margaryan, S., Poghosyan, D., *et al.* (2018) Impaired Inflammatory Response to LPS in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Inflammation*, **2018**, Article ID: 2157434. <https://doi.org/10.1155/2018/2157434>
- [17] Huang, J., Guan, B., Lin, L., *et al.* (2021) Improvement of Intestinal Barrier Function, Gut Microbiota, and Metabolic Endotoxemia in Type 2 Diabetes Rats by Curcumin. *Bioengineered*, **12**, 11947-11958. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2009322>
- [18] Gu, W., Wang, Y., Zeng, L., *et al.* (2020) Polysaccharides From *Polygonatum kingianum* Improve Glucose and Lipid Metabolism in Rats Fed a High Fat Diet. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **125**, Article ID: 109910. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109910>
- [19] Zhang, W., Xu, J.-H., Yu, T. and Chen, Q.-K. (2019) Effects of Berberine and Metformin on Intestinal Inflammation and Gut Microbiome Composition in db/db Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **118**, Article ID: 109131. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109131>
- [20] Duan, Y., Dai, H., An, Y., *et al.* (2022) Mulberry Leaf Flavonoids Inhibit Liver Inflammation in Type 2 Diabetes Rats by Regulating TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 3354062. <https://doi.org/10.1155/2022/3354062>
- [21] 朱金华, 周军, 万红娇, 等. 黄连温胆汤对 2 型糖尿病模型大鼠细胞因子及 TLR4、NF- κ B 变化的影响[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(3): 6-11.
- [22] 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- α 、IL-6 及肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2017, 48(8): 1611-1616.
- [23] 吴帆. 乌梅丸调节肠道菌群对 2 型糖尿病的干预作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [24] 陈玲玲, 张思为, 李董平, 陈伊莉. 薏苡附子败酱散对糖尿病小鼠炎症因子及肠道菌群的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(4): 415-418.
- [25] 池杨峰, 刘爽, 黄洁波, 等. 黄芪汤通过 TLR4/NF- κ B 信号通路改善糖尿病肾病大鼠炎症反应的研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(1): 39-45.

- [26] 李志俊. 黄芪汤通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路改善糖尿病肾病大鼠的炎症反应[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2019. <https://doi.org/10.27320/d.cnki.gszyu.2019.000774>
- [27] 张岩. 泻火解毒养阴方对 2 型糖尿病小鼠 LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [28] Li, M., Ding, L., Hu, Y.-L., *et al.* (2021) Herbal Formula LLKL Ameliorates Hyperglycaemia, Modulates the Gut Microbiota and Regulates the Gut-Liver Axis in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 367-382. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16084>
- [29] 刘文娟, 乐世俊, 姬玉洁, 等. 中药多糖调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病研究进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(2): 36-42.