

# 黄连调节肠道菌群治疗2型糖尿病研究进展

唐星星

湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月18日; 发布日期: 2023年5月31日

## 摘要

2型糖尿病是由于胰岛素抵抗、胰岛素相对缺乏导致的体内血糖水平异常的慢性代谢性疾病。在祖国医学中2型糖尿病通常被认为是消渴病。肠道菌群参与体内多种代谢, 多项研究发现肠道菌群的变化可能参与了2型糖尿病的发生发展。因此, 基于肠道菌群治疗2型糖尿病是新的研究方向。黄连, 是我国传统医学中用于治疗消渴病的常用中药, 现代研究证实, 黄连的有效成分可以调节肠道菌群, 影响血糖水平, 都说明了黄连在治疗2型糖尿病并调节肠道菌群中有其独特优势。

## 关键词

2型糖尿病, 肠道菌群, 黄连, 中草药

# Research Progress on the Regulation of Intestinal Flora by *Coptis chinensis* in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Xingxing Tang

The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Apr. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 18<sup>th</sup>, 2023; published: May 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease with abnormal blood glucose levels in the body due to insulin resistance and relative lack of insulin. In ancestral medicine type 2 diabetes is usually considered to be category of wasting and thirst disease. Intestinal flora is involved in a variety of metabolisms in the body, and several studies have found that changes in intestinal flora may be involved in the development of type 2 diabetes. Therefore, the treatment of type 2 diabetes based on intestinal flora is a new research direction. *Coptis chinensis*, a common Chinese medicine used

文章引用: 唐星星. 黄连调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(5): 1099-1105.

DOI: 10.12677/tcm.2023.125166

in traditional medicine in China for the treatment of diabetes, and modern studies have confirmed that the active ingredients of *Coptis chinensis* can regulate intestinal flora and affect blood glucose levels, both of which indicate its unique advantages in treating type 2 diabetes and regulating intestinal flora.

## Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Intestinal Flora, *Coptis chinensis*, Chinese Herbal Medicine

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

根据中华医学会流行病学调查显示,我国糖尿病发病率从2010年18岁及以上成年人患病率从9.7%到2017年的11.2%,这反映了我国糖尿病发病率逐年上升[1]。糖尿病是慢性代谢性疾病,在2015年至2017年对全国47家三级医院新诊断糖尿病患者统计显示,其中2型糖尿病占90%以上[1]。2型糖尿病是由于胰岛素抵抗,以体内血糖水平异常,血糖处于高水平的一种代谢紊乱,可能会带来严重的全身并发症,与饮食和生活习惯密切相关,长期高糖、高脂饮食会造成胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗见于大部分2型糖尿病患者,机体胰岛素相对不足或绝对不足,最终导致体内血糖水平异常[2]。2型糖尿病的传统治疗主要在于促进葡萄糖的吸收和转化,增强胰岛素敏感性,促进胰岛素分泌或者直接外源性注射胰岛素等,但都存在一定的副作用。近年来,越来越多的研究发现肠道菌群的变化与2型糖尿病的发生发展紧密相关,在糖尿病前期,梭菌属和产丁酸细菌降低;糖尿病期拟杆菌和厚壁菌门丰度增加,不同糖尿病并发症的肠道菌群也有所不同[3]。关于通过中医药调节治疗2型糖尿病有副作用小、疗效好多种优势,中医药治疗糖尿病的同时也会影响肠道菌群的变化,已经引起了越来越多的关注。在最新的糖尿病基层防治管理指南中首次增加中医药防治糖尿病,这说明对于糖尿病防治中医药具有其优势和特色[4]。黄连常被用于治疗消渴病,现代研究发现,黄连其有效成分可以降低血糖的同时调节肠道菌群。本文通过对黄连调节肠道菌群治疗2型糖尿病进行论述,为进一步深入研究提供思路。

## 2. 肠道菌群与2型糖尿病

人体内细菌数量庞大,预估高达 $3.8 \times 10^{12}$ 其中大部分在肠道。2型糖尿病是一种以胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍和外周胰岛素抵抗为特征,导致的糖代谢紊乱的一种慢性代谢性疾病,常导致肠道菌群紊乱[5],肠道菌群的失调也会影响糖代谢,诱发糖尿病[6]。肠道菌群失调可能会降低葡萄糖耐量、发生胰岛素抵抗、导致肥胖和代谢综合征[7],还与多种疾病的发生相关,包括炎症性肠病、神经系统和癌症等,以及糖尿病和肥胖等[8][9]。85%的2型糖尿病患者都存在超重或肥胖的问题[10],而肥胖与肠道菌群失调也密切相关[11],肥胖更是诱导胰岛素抵抗,最终发生2型糖尿病的重要病理生理因素[12]。这都说明糖尿病与肠道菌群紧密相关,两者相互影响。

在一项对345名中国人肠道菌群的研究中显示,2型糖尿病患者具有中等程度的肠道菌群失调[13]。一项关于上海地区不同糖化血红蛋白水平(HbA1c)的2型糖尿病患者肠道菌群特征比较研究显示,2型糖尿病患者的血糖水平与肠道菌群结构存在联系,提示了调节肠道菌群可能对血糖的调节有作用,使用益

生菌调节肠道菌群有助于 2 型糖尿病患者控制血糖, 增强胰岛素敏感性[14] [15] [16]。糖尿病的慢性并发症主要为大血管病变和微血管病变, 糖尿病心血管并发症患者的肠道菌群与正常人相比厚壁菌门比例下降, 放线菌门和变形菌门比例上升[17], 这都说明了肠道菌群与糖尿病及其并发症紧密相关, 有人提出将调节肠道菌群作为糖尿病及其并发症治疗的新靶点[18] [19]。

### 3. 黄连调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病

肠道菌群在人体内发挥多种作用, 在保持平衡状态下, 肠道菌群有益于宿主, 若平衡失调, 将会影响宿主, 甚至造成病理状态, 尤其对代谢性疾病有重要影响, 可能会加速糖尿病的发生发展。黄连通过调节肠道菌群, 达到治疗 2 型糖尿病的作用。肠道菌群是人体内重要的微生态系统, 保持肠道菌群的平衡, 对人体健康有十分重要的意义。近年来, 对于肠道菌群的研究逐渐深入, 证实肠道菌群的失调与全身性疾病相关, 例如代谢综合征。多项研究表明, 调节肠道菌群, 有降血糖、增强胰岛素敏感性等益处。不少动物实验都证实通过调节肠道菌群, 可以有效调节血糖。对糖尿病小鼠使用复合益生菌(10 种乳酸菌和 4 种酵母菌), 每日灌胃 1 次, 连续干预 6 周, 结果显示, 无论高低剂量, 复合益生菌组 HbA1c 水平均显著降低[20]。罗宏等人对 2 型糖尿病大鼠使用植物乳杆菌连续灌胃 28 天, 显著降低了大鼠空腹血糖水平, 提高了口服葡萄糖耐量水平, 调节了大鼠肠道菌群, 其机制可能是调节肠道菌群后, 体内的慢性炎症改善, 使得胰岛素敏感性增强, 机体对葡萄糖摄取增加, 从而降低血糖水平[21]。Wu T 等人使用鼠李糖乳杆菌对糖尿病小鼠进行干预, 小鼠空腹血糖水平与拟杆菌和副拟杆菌负相关, 与肠杆菌正相关, 提出将鼠李糖乳杆菌作为调节葡萄糖代谢的一种饮食补充[22]。这都说明通过使用益生菌, 调节肠道菌群后, 最终可以达到治疗 2 型糖尿病的作用。传统治疗 2 型糖尿病药物二甲双胍也有人提出肠道菌群是其潜在治疗靶点, 通过改变肠道菌群, 达到降糖效果[23]。这都说明提示了调节肠道菌群对于治疗 2 型糖尿病具有十分重要的意义。

#### 3.1. 黄连

现代认为糖尿病属于“消渴”一病。消渴主要病机是阴虚为本, 燥热为标, 损及肺、胃、肾。损及肺, 肺不能传输津液, 故口渴多饮、烦热多汗; 损伤及胃, 胃热炽盛, 胃不能腐熟水谷, 故多食易饥饿; 损伤及肾, 肾中精气不能蒸腾气化, 故小便频数。笔者认为“消渴”病从其病名分析, 一为“消”为消耗; 二为“渴”为口渴多饮; 三为“消渴”为津液代谢失常, 津液被消耗。气能生津、行津、摄津, 脾胃为人体气机的枢纽, 消渴病与脾胃功能失调相关。刘喜明教授等根据临床所见消渴病患者, 对消渴病的形成重新认识, 创新性提出“中满内热”是 2 型糖尿病的核心病机, 内热是血糖升高的直接原因, 是 2 型糖尿病产生的关键。中焦气机不畅, 气滞与痰浊、食滞相结, 久郁化热, 痰热生, 停于胃或肠; 若脾虚, 易出现食停, 又可致胃热[10]。任静等人认为肠道菌群功能和脾胃的功能相似, “脾主为胃行其津液”脾主运化水谷, 胃主受纳腐熟水谷, 肠道菌群参与人体内营养物质的消化和吸收; 营卫之气来源依靠于脾胃, 可防御外邪, 肠道菌群是人体最大的免疫器官参与机体免疫; 脾胃属土, 为万物之母, 居于中焦为气血生化之源、气机升降枢纽, 维持人体的平衡, 肠道菌群属于人体内的微生态系统, 维持人体内的内稳态。这都说明脾胃与消渴病的发生紧密相关, 而脾胃作为后天之本, 水谷精微物质的吸收、消化、传输都不能离开脾胃, 肠道菌群位于胃肠道, 肠道菌群的有益菌同样在吸收消化中发挥作用, 可以认为肠道菌群是脾胃的一部分[24]。因此调理中焦脾胃, 便可调节肠道菌群; 调节肠道菌群, 也是调理中焦脾胃[25] [26]。

随着对肠道菌群影响糖尿病认识的深入, 越来越多的中草药被用于调节肠道菌群达到治疗 2 型糖尿病的目的。中药通过口服与胃肠道直接接触, 中药的有效成分必然与肠道菌群接触, 可以直接或间接发

挥作用,影响肠道菌群,达到防治 2 型糖尿病的作用,中药的有效成分在肠道内与肠道菌群相互影响,肠道菌群会影响中药成分的转化,从而影响中药成分有效活性强度,而中药成分同样影响肠道菌群结构[27][28]。黄连苦、寒。归心、脾、胃、胆和大肠经。主要可以清热燥湿,泻火解毒。黄连主中焦,善清中焦之湿热,尤善清胃热。有人统计《普济方》《中国中医秘方大全》《古今名方》中黄连用于治疗消渴出现的次数,结果显示黄连所占比例高达 1/3,说明黄连用于治疗消渴确有疗效,才会有如此高的频次[29]。

仝小林教授称黄连为“消渴圣药”,在临床上黄连为主药的经方,在治疗糖尿病的各个阶段都取得较好的效果[30][31]。无论古今,黄连用于治疗消渴都十分广泛,说明黄连治疗糖尿病有独特优势。黄连含有多种生物碱类活性成分,其中最主要活性成分为黄连素,也叫小檗碱。黄连及其有效成分可以抑制病原菌,增加益生菌的作用,通过调节肠道菌群,同时可以修复肠促胰酶素的分泌,改善降解酶系统,最终促进胰岛素分泌,增加胰岛素敏感性,促进外周组织对葡萄糖的吸收利用,抑制糖异生等[32][33][34]。从而达到降血糖的作用。

多项研究提示肠道菌群可作为治疗 2 型糖尿病,调节血糖的新靶点。顾宁宁等人[32]基于 16sRNA 基因测序研究黄连对 2 型糖尿病大鼠肠道菌群生物多样性的影响,结果显示可以有效改善糖耐量和体质量,且减轻尿量增多的症状,抑制螺旋体门、柔膜菌门等有害菌的生长。在一项多中心双盲临床试验中,黄连素联合益生菌用于初发 2 型糖尿病患者,结果显示可显著改善老龄 2 型糖尿病患者的血糖水平,还可以明显降低餐后血脂,这对 2 型糖尿病患者控制心血管风险来说是有远期获益的,这对糖尿病患者血脂血糖管理提供新策略,提出将黄连素联合益生菌作为初发型 2 型糖尿病患者治疗方案[35]。还有研究为了提高黄连素的吸收,将黄连素联合水苏糖对 2 型糖尿病小鼠使用,结果显示对改善血糖、调节肠道菌群都有一定效果[36][37]。

### 3.2. 黄连配伍

中草药配伍往往能达到更好的疗效,以黄连为主药进行配伍调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病也有较好的疗效。其中以黄连解毒汤、葛根芩连汤为代表的方剂临床应用广泛。宋聪琳等人运用黄连解毒汤治疗 2 型糖尿病患者,能有效控制血糖,增加肠道有益菌的数量,抑制有害菌,肠道中的杆菌数量升高[38]。同样的,Chen M 等人用黄连解毒汤灌胃 2 型糖尿病模型大鼠,结果显示空腹血糖降低、糖耐量受损情况改善,虽然肠道菌群的丰度有所降低,可能与黄连的抑菌作用相关,但减少了条件性致病菌,增加了产短链脂肪酸产生菌[39]。在对葛根芩连汤的研究中显示,葛根芩连汤对于肠道菌群双向调节,能抑制有害菌,显著升高有益菌的丰度,且这种变化发生在 2 型糖尿病患者临床症状改善之前,说明葛根芩连汤是通过调节肠道菌群达到治疗 2 型糖尿病的作用[40][41]。杨艺茂等用半夏泻心汤治疗 2 型糖尿病大鼠,连续用药 4 周后,与空白组相比,半夏泻心汤组空腹血糖水平明显改善,降低了胰腺病理损害程度,且对肠道有一定的保护作用,增加短链脂肪酸含量,促进肠道菌群恢复平衡[42]。陈亚昕等用黄连温胆汤灌胃 2 型糖尿病大鼠,血清中胰岛素含量明显升高,空腹血糖显著降低,且改善消瘦表现,肠道菌群方面厚壁菌门比值升高[43]。

除了方剂配伍使用黄连外,还有一些常用的与黄连配伍使用的药对,同样可以治疗 2 型糖尿病。有研究认为黄芪是天然降糖剂,其具有调节肠道菌群,影响胰岛素传导信号、改善肠黏膜免疫屏障功能等多途径参与调节代谢改善 2 型糖尿病,黄芪及黄连提取物联合使用相较于单独使用黄连或黄芪提取物,血糖水平降低更明显,肠道菌群方面有益菌 *Akkermansia* 属和 *Parabacteroides* 属均呈明显上升趋势[44]。黄连解毒汤、葛根芩连汤都可见这黄芩-黄连这一药对,说明其应用广泛,二者联合应用,有助于调节肠道菌群,降低血糖和抗炎[45]。张丽丽等指出,将黄连与鸡内金配伍,一补一泻,以治消渴[46]。穆国

华等[47]研究黄连-肉桂药对,结果显示降低了2型糖尿病小鼠血糖水平,降糖效果优于二甲双胍组,且血清脂多糖和肠道厚壁菌门丰度均降低。

#### 4. 小结

随着对肠道菌群的认识不断加深,基于肠道菌群探讨2型糖尿病的发病和治疗越来越多,在临床上也得到了证实。许多研究为黄连通过调节肠道菌群治疗2型糖尿病提供理论依据。肠道菌群是人体极其复杂的微生物群,黄连作用于肠道菌群的靶点也未有明确理论依据支持。加强对黄连作用机制和作用靶点研究,发扬中草药的治疗优势。基于肠道菌群研究中草药治疗糖尿病,为黄连的广泛应用提供充分的依据。

#### 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)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [2] 钟浩, 王俭, 冯凤琴, 等. 高脂膳食、肠道菌群和胆汁酸代谢与胰岛素抵抗之间关系的研究进展[J]. 中国食品学报, 2023, 23(3): 347-364.
- [3] 邓远嘉, 张煜莹, 罗晓婷. 2型糖尿病与肠道菌群相关性的研究进展[J]. 现代预防医学, 2021, 48(22): 4206-4213.
- [4] 杨叔禹. 国家糖尿病基层中医防治管理指南(2022)[J]. 中医杂志, 2022, 63(24): 2397-2414.
- [5] 蔡昱哲, 邓奕辉, 李定祥, 等. 基于“态靶理论-调节肠道菌群”探讨中医药防治2型糖尿病的新策略[J]. 中医学报, 2023, 51(2): 1-5.
- [6] 晏群, 李栩, 李沛城, 等. 益生菌干预糖耐量异常向2型糖尿病转化的随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 上海医学, 2021, 44(10): 726-732.
- [7] Iatcu, C.O., Steen, A. and Covasa, M. (2021) Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*, **14**, Article 166. <https://doi.org/10.3390/nu14010166>
- [8] Singer-Englar, T., Barlow, G. and Mathur, R. (2019) Obesity, Diabetes and the Gut Microbiome: An Updated Review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 3-15. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1543023>
- [9] 罗艺, 汪菲, 曾强. 基于肠道菌群的2型糖尿病发病机制及防治策略[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(3): 289-296.
- [10] 刘喜明, 陈良, 董柳, 等. 试论2型糖尿病的形成及病机特点[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(12): 686-689.
- [11] Yan, D., Fan, P., Sun, W., et al. (2021) *Anemarrhena asphodeloides* Modulates Gut Microbiota and Restores Pancreatic Function in Diabetic Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy (Biomedecine & Pharmacotherapie)*, **133**, Article ID: 110954. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110954>
- [12] Tilg, H. and Moschen, A.R. (2014) Microbiota and Diabetes: An Evolving Relationship. *Gut*, **63**, 1513-1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>
- [13] Qin, J., Li, Y., Cai, Z., et al. (2012) A Metagenome-Wide Association Study of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. *Nature*, **490**, 55-60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- [14] 滕云杰, 王迎洪, 陈静, 等. 口服益生菌用于2型糖尿病成年患者效果的Meta分析[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(1): 60-71.
- [15] 李小强, 雷向东, 徐珂琳, 等. 上海地区不同糖化血红蛋白水平的2型糖尿病患者肠道菌群特征比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(2): 98-105.
- [16] Barlow, G.M. and Mathur, R. (2022) Type 2 Diabetes and the Microbiome. *Journal of the Endocrine Society*, **7**, bvac184. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac184>
- [17] 陈茜, 薛勇, 宋晓峰, 等. 糖尿病及糖尿病心血管并发症患者肠道菌群的特征[J]. 微生物学报, 2019, 59(9): 1660-1673.
- [18] 陈彦旭, 金智生, 刘明海, 等. 肠道菌群与2型糖尿病微血管病变的相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(10): 1213-1216.
- [19] 冯皓月, 岳仁宋, 张新霞. 肠道菌群与糖尿病大血管病变的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(17): 2296-2299.
- [20] 沈芳, 王玉星, 迪黛尔·贾尔肯, 等. 基于16S rRNA测序技术分析乳源性复合益生菌对糖尿病小鼠肠道菌群的影响

- 响[J]. 中国细胞生物学报, 2022, 44(10): 1908-1915.
- [21] 罗宏, 段翠翠, 栾畅, 等. 植物乳杆菌 C88 对高脂饲料和链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病模型大鼠的降血糖作用[J]. 食品科学, 2018, 39(13): 190-197.
- [22] Wu, T., Zhang, Y., Li, W., et al. (2021) *Lactobacillus rhamnosus* LRa05 Ameliorate Hyperglycemia through a Regulating Glucagon-Mediated Signaling Pathway and Gut Microbiota in Type 2 Diabetic Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **69**, 8797-8806. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c02925>
- [23] 袁凤易, 石准, 杨芳明, 等. 二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者肠道菌群影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(9): 672-677.
- [24] 任静, 李会敏, 李宇思, 等. 基于肠道菌群探讨从脾胃论治 2 型糖尿病[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(1): 183-186+190.
- [25] 丁书凝, 贾心如, 阮善明, 等. 中医思辨体系中肠道菌群的共性分析和诊疗应用[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1695-1697.
- [26] 赵海虹, 梁敏丽, 卢秀霞, 等. 基于脾胃学说探讨中医体质与肠道菌群的关系[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7106-7109.
- [27] 谢鑫, 段学清, 朱晨, 等. 中药基于肠道菌群干预 2 型糖尿病的研究进展[J]. 贵州中医药大学学报, 2022, 44(5): 56-60.
- [28] 冯五文, 乐世俊, 刘娟, 等. 基于肠道菌群探讨中药的活性成分及效应物质发现[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1914-1923.
- [29] 林汉钦, 蔡培俊. 浅谈黄连在糖尿病治疗中的作用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(22): 45-46.
- [30] 仝小林. 黄连为主药系列经方在糖尿病辨治中的运用[J]. 中医杂志, 2013, 54(3): 209-211.
- [31] 王松, 赵林华, 周源. 仝小林教授谈黄连的量效毒[J]. 世界中医药, 2014, 9(10): 1325-1327+1330.
- [32] 顾宁宁, 张兴德, 郁红礼, 等. 基于 16S rRNA 基因测序的黄连对 2 型糖尿病大鼠肠道微生物多样性影响研究[J]. 中草药, 2017, 48(19): 3998-4004.
- [33] 崔祥, 陶金华, 江曙, 等. 黄连提取物与肠道菌群的相互作用研究[J]. 中草药, 2018, 49(9): 2103-2107.
- [34] 武雪扬, 崔德芝. 黄连素治疗 2 型糖尿病作用机制的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(1): 106-109.
- [35] Wang, S., Ren, H., Zhong, H., et al. (2022) Combined Berberine and Probiotic Treatment as an Effective Regimen for Improving Postprandial Hyperlipidemia in Type 2 Diabetes Patients: A Double Blinded Placebo Controlled Randomized Study. *Gut Microbes*, **14**, Article ID: 2003176. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2003176>
- [36] Cao, H., Li, C., Lei, L., et al. (2020) Stachyose Improves the Effects of Berberine on Glucose Metabolism by Regulating Intestinal Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Spontaneous Type 2 Diabetic KKAY Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 578943. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.578943>
- [37] Li, C.-N., Wang, X., Lei, L., et al. (2020) Berberine Combined with Stachyose Induces Better Glycometabolism than Berberine Alone through Modulating Gut Microbiota and Fecal Metabolomics in Diabetic Mice. *Phytotherapy Research*, **34**, 1166-1174. <https://doi.org/10.1002/ptr.6588>
- [38] 宋聪琳, 张威娜. 黄连解毒汤加减治疗 2 型糖尿病的临床疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 110-113.
- [39] Chen, M., Liao, Z., Lu, B., et al. (2018) Huang-Lian-Jie-Du-Decoction Ameliorates Hyperglycemia and Insulin Resistant in Association with Gut Microbiota Modulation. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 2380. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02380>
- [40] Xu, J., Lian, F., Zhao, L., et al. (2015) Structural Modulation of Gut Microbiota during Alleviation of Type 2 Diabetes with a Chinese Herbal Formula. *The ISME Journal*, **9**, 552-562. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.177>
- [41] 王芬, 吴丽丽, 焦婷婷, 等. 葛根芩连汤对 KKAY 糖尿病小鼠肠道菌群结构的影响[J]. 吉林中医药, 2021, 41(12): 1641-1646.
- [42] 杨茂艺, 胡志鹏, 岳仁宋, 等. 半夏泻心汤通过调控“肠道菌群-宿主”代谢对 2 型糖尿病大鼠胰岛功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2025-2032.
- [43] 陈亚昕, 万红娇, 朱金华, 等. 黄连温胆汤对 2 型糖尿病模型鼠空腹血糖、INS 及肠道菌群变化的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 2-7.
- [44] 孟琦, 宝丽, 张焯, 等. 基于肠道菌群调节的小檗碱和黄芪甲苷联用降糖机制研究[J]. 食品与药品, 2020, 22(3): 169-175.
- [45] 张红杰, 陈常莲, 华诗培, 等. “黄芩-黄连”药对研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2022, 34(3): 120-124.

- 
- [46] 张丽丽, 崔庆荣. 黄连配伍鸡内金治疗 2 型糖尿病机理探析[J]. 河南中医, 2011, 31(12): 1431-1432.
- [47] 穆国华, 赵宗江, 蒋里, 等. 黄连-肉桂对 db/db 小鼠肠道菌群及内毒素影响的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(13): 1369-1374.