

药食同源中药基于肠道微环境干预糖尿病前期的研究进展*

李 蕾¹, 吕碧君¹, 王 月¹, 袁嘉丽^{1,2△}

(1. 云南中医药大学基础医学院, 云南 昆明 650500; 2. 云南省中医药学分子生物学重点实验室, 云南 昆明 650500)

摘要: 在我国“健康中国 2030 规划纲要”政策指导下,贯彻中医“治未病”思想,在糖尿病前期阶段给予有效干预是预防和延缓糖尿病发生的关键。对近年来有关文献报道进行研究,总结糖尿病前期人群肠道微环境的特点和肠道菌群紊乱在糖调节受损人群中可能的致病机制。糖尿病的发生发展与菌群数量、肠道通透性改变等机制相关,中医脾瘴理论为干预糖尿病前期提供理论基础,总结目前药食同源目录内中药通过调节肠道微环境干预糖尿病前期的研究进展,为延缓糖尿病进展提供循证学依据和治疗靶点。

关键词: 糖尿病前期;肠道微环境;治未病;脾瘴;药食同源

中图分类号: R247.1; R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2023)01-0083-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.01.015

Research Progress on Intestinal Microenvironment-Based Interventions for Pre-Diabetes in Medicinal Food Herbs

LI Lei¹, LYU Bijun¹, WANG Yue¹, YUAN Jiali^{1,2}

(1. The School of Basic Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Key Laboratory of Molecular Biology of Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Under the guidance of the "Health China 2030 Plan", effective intervention in the pre-diabetic stage is the key to prevent and delay the development of diabetes mellitus. In this study, the characteristics of the intestinal microenvironment in the pre-diabetic population and the possible pathogenic mechanisms of intestinal flora disorders in people with impaired glucose regulation are summarized. The development of diabetes mellitus is related to the number of flora and altered intestinal permeability. The theory of spleen-warm syndrome in Chinese medicine provides a theoretical basis for intervention in pre-diabetes mellitus and summarizes the current research progress of Chinese herbal medicine in the catalogue of medicine and food sources in intervening in pre-diabetes mellitus by regulating the intestinal microenvironment, providing an evidence-based basis and therapeutic targets for delaying the progression of diabetes mellitus.

KEY WORDS: pre-diabetes; intestinal microenvironment; treatment of untreated diseases; spleen-warm syndrome; homology of medicine and food

患者血糖超过正常水平但不满足糖尿病临床诊断标准的一种亚健康状态即糖尿病前期,也被称为糖调节受损^[1]。综合诸多因素,处于糖尿病前期阶段的人群无法及早发现并临床介入,充分利用糖尿病前期

这个窗口期,逆转糖尿病的进展和结局有充足必要性^[2]。传统医学以调节人体整体状态为目的,不受临床理化指标的限制,在糖尿病前期阶段提前干预,是目前延缓 2 型糖尿病发生发展的新策略。

收稿日期: 2022-09-16

* 基金项目: 云南省重大科技专项计划(202102AE090031);云南省中医药学分子生物学重点实验室(2019DG016);云南省中医药调节人体微生态创新团队

第一作者简介: 李蕾(1994-),女,在读硕士研究生,研究方向:中医药调节肠菌代谢防治代谢性疾病研究。

△通信作者: 袁嘉丽, E-mail: 2748132800@qq.com

1 现代临床医学对糖尿病前期的研究

1.1 流行病学调查 2030 年全世界糖尿病前期患者人数将上升至 4.7 亿^[3],如不采取相应的行动来干预糖尿病前期,预计 2045 年底糖尿病患者人数将超过 7 亿^[4],不止发达国家,我国 2030 年预计将有 43 万人因糖尿病死亡^[5]。超过 80% 的糖尿病前期患者超重或肥胖,肥胖人群的患病率明显更高^[6]。糖尿病及相关代谢紊乱的普遍流行和防控不良,是我国亟待解决的重大公共卫生问题^[7]。

1.2 临床干预办法 当前临床用于调节血糖水平的药物主要有双胍类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP-1 受体激动剂等。除药物治疗外,采取手术治疗如胃分流术或袖状胃切除术疗效显著^[2]。目前很多糖尿病前期患者并未出现严重的临床症状,手术和药物治疗也因价格高昂和副作用大,患者往往就医率低,依从性差。

1.3 肠道微环境与糖调节受损相关 肠道微环境的变化包括肠道结构损伤,肠菌及其代谢物如短链脂肪酸等种类与数量的变化。研究表明,肠道菌群失调与很多代谢性疾病的产生机制相关^[8]。其中双杆菌属、拟杆菌属、粪杆菌属、阿克曼氏菌属和玫瑰杆菌属丰度与血糖水平呈负相关;铝球菌属、梭杆菌属和布劳提亚菌属丰度与血糖水平呈正相关^[9]。糖尿病前期患者梭状芽胞杆菌属和黏液素降解菌黏液杆菌丰度降低,这个发现与以低度炎症为特征的慢性疾病的观察结果一致^[10]。通过宏基因组学研究发现短链脂肪酸类型和数量更丰富时,患者的糖化血红蛋白水平降低^[11-13]。糖代谢异常人群的肠道通透性较正常群体增加,脂多糖入血引起代谢性内毒素血症^[11],体循环中脂多糖的增加与多种疾病的发生有因果关系^[14],通过降低肠道通透性可改善如肥胖和糖尿病等疾病的代谢紊乱^[15]。在动物实验中发现普通拟杆菌和杜雷拟杆菌通过上调结肠紧密连接基因的表达,导致肠道通透性降低,缓解慢性低度炎症疾病的进展^[16]。嗜黏蛋白阿克曼菌可以激活促进肠道紧密连接基因的表达降低肠道通透性^[17]。肠道菌群选择性的控制并增加内源性 GLP-2 的产生,从而改善肠道屏障功能,有助于改善肥胖和糖尿病患者的肠道屏障功能^[18]。综上所述,通过干预办法可改善肠道微环境紊乱,延缓糖代谢紊

乱的发生发展。

2 糖尿病前期的中医认识

“脾瘅”之名最早见于《黄帝内经》,《素问·奇病论》曰:“有病口甘者……此五气之溢也,名曰脾瘅。夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气,津液在脾,故令人口甘也。此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也。肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”由此可以看出,前人已清晰总结了从肥胖到脾瘅,再发展至消渴过程^[19]。《圣济总录·卷第四十五·脾脏门》中载:“脾瘅,其证口甘,久而弗治,转为消渴。”如今,医者愈发重视糖尿病前期这个阶段,通过大量古籍阅读整理发现,现代所定义的糖尿病前期属于古代医家所描述的“脾瘅”范畴。

2.1 糖尿病前期的中医治则治法 仝小林院士指出“脾瘅”的病机主要是“中满内热”^[19],其主症为口甘欲渴,口吐浊唾涎沫,或者小便甜而浊,患者常为体胖,多有舌苔厚腻,尚可见口中黏腻不爽、胸闷脘痞、不思饮食等症状。主要证型包括:湿热蕴脾证、脾虚湿盛证、肝郁气滞证、气阴两虚证^[20]。仝院士所著《脾瘅新论》^[21]提到“诸多疾病,或起于中焦,及于上下,或四旁久病,归于中焦。中央健则四旁通,中央病则殃及四旁”。脾胃为后天之本,故凡治病,调脾胃为第一大法。

平素嗜食肥甘厚腻,中焦脾胃受损,气机运化失调是消渴病的主要病因,脾瘅属于消渴病发展的前期阶段,故脾瘅的发病机制与中焦脾虚相关。中医藏象学说中的“脾脏”不仅仅是解剖学中的脾脏,更具有人体消化系统和免疫系统的部分功能,中焦脾虚即人体肠道微环境的失衡,李庆生教授指出^[22-23]中医学“正气”与肠道微生态平衡、正常免疫功能具有一定相关性。故从调脾胃论治,增强人体正气,扶正祛邪,从整体观出发,改善代谢紊乱状态。

2.2 药食同源中药防治脾瘅 患者肠道微环境稳态失衡导致慢性炎症的发生,经研究发现肥胖加剧了能量代谢紊乱和相关代谢疾病进展^[24],糖尿病前期即脾瘅的发展往往与患者的糖脂代谢紊乱互为因果。脾瘅患者因过食肥甘厚腻或先后天脾虚运化无力,中焦痰湿内生,日久痰浊瘀毒耗气伤阴,继而产生阴虚燥火。病人主要表现为疲劳乏力,口干口渴,以夜间为甚,五心烦热,气短懒言,心悸烦躁失眠等症状。阴虚内耗,

生湿生热生痰生瘀。临床常用于脾瘵的药食同源中药有人参、葛根、红曲、山楂、决明子、莱菔子、石斛、桑叶、荷叶、山药、薏苡仁、茯苓等,取其补气健脾之功,佐以消食导滞,滋阴降火之法,助运气化,气化有力则痰湿瘀热自解,同时药食同源药物可以长期服用,未病先防,既病防变,也可避免毒副作用对人体的损伤。

本文对临床治疗脾瘵常用中药的现代药理学研究进展作总结归纳,不论临床疗效还是药理基础研究,都证实这些中药可以通过干预肠道微环境以缓解从肥胖至脾瘵到消渴的进展。见表 1。

表 1 治疗脾瘵常用药食同源中药总结

中药	中药有效成分	药理作用
人参:研究发现人参可以恢复肠道菌群多样性 ^[25] ,降低血糖水平,减轻胰岛素抵抗、血脂等糖脂代谢相关指标 ^[26]	人参皂苷 C-K	抑制肥胖和炎症的发生,改善肠道菌群失衡情况 ^[27]
	人参皂苷 Re	具有通过调节普拉氏梭杆菌、乳杆菌和拟杆菌属等调节代谢和降低炎症 ^[28]
	人参二醇类化合物	通过改变肠道菌群失调,调节糖耐量受损以改善肥胖 ^[29]
红曲:素有天然他汀之称,健脾消食,活血化痰		红曲具有降脂活性,被开发为洛伐他丁。红曲可以降低厚壁菌门/拟杆菌门的比例 ^[30]
葛根:轻清透热,缓解阴虚内燥。可预防饮食诱导的肥胖小鼠模型中的肥胖、葡萄糖耐量 ^[31]	葛根素	本课题组前期研究证实葛根提取物和葛根素通过调控肠道菌群丰度和多样性,增加短链脂肪酸含量,修复肠黏膜屏障,减轻结肠组织炎症,减少内毒素入血进而调节高脂血症 ^[32] ;葛根素增加阿克曼菌的丰度,修护肠屏障功能 ^[33]
山楂:健胃消食,缓解肉食积滞	山楂籽油	调节肠道微生物群组成和与胆固醇调节相关的肠道衍生代谢物降低血浆胆固醇 ^[34]
	山楂原花青素(HPC)	调节肠道菌群结构,增加阿克曼菌丰度,通过调节 NF-κB 和 AMPK 通路维持肠道屏障并减轻肝脏中的炎症和脂质积累 ^[35]
决明子:清热明目,润肠通便	决明子提取物	具有抗糖尿病、抗血脂异常和抗氧化活性 ^[36] ,可以改善脂质积累、肠屏障损伤、肝损伤和炎症 ^[37]
	主要化合物:金黄素	体外研究发现对脂多糖诱导的巨噬细胞具有抗炎作用 ^[38]
铁皮石斛:名贵中药材,益胃生津,滋阴清热;可改变肠道内容物微生物群的丰富度和多样性 ^[39]	铁皮石斛叶多糖	通过调节肠道菌群失调,影响短链脂肪酸水平从而缓解 T2DM 小鼠糖脂代谢异常、器官功能障碍 ^[40]
莱菔子:消食除胀、降气化痰	莱菔子醇提物	阻止高脂高糖饲料诱导 ApoE-/-小鼠血脂血糖升高及脂肪肝变性 ^[41]
山药:健脾益胃,增加粪便脂肪排泄量 ^[42]	山药薯蓣素	可减少高脂饮食诱导的 C57BL/6 小鼠的体重增加并改善葡萄糖耐量受损 ^[43]
	纳米山药多糖	对大鼠肠道微生态失调有调节作用 ^[44]
薏苡仁:利水渗湿、健脾。有抗肥胖作用的功能性成分主要为植物甾醇、抗性淀粉、多酚和膳食纤维 ^[45]	薏苡仁提取物	改善肠道菌群的结构和功能,减少组织炎症 ^[46] ;薏苡仁可用作益生元制剂来减轻体重和预防与肥胖相关的代谢紊乱 ^[47]
荷叶:清热化湿	荷叶碱	荷叶碱通过改善肠道菌群,降低肠道通透性来缓解慢性炎症进而发挥治疗肥胖的作用 ^[48]
茯苓:利水渗湿,健脾	茯苓多糖	干预脂肪酸代谢、胆汁酸代谢和三羧酸循环的代谢途径 ^[49] ;可调节肠道菌群预防 NASH 的发生 ^[50]
桑叶:其有效成分 1-脱氧野尻霉素属于强效 α-葡萄糖苷酶抑制剂 ^[51]	桑叶生物碱	改善氧化应激导致的肠道菌群的多样性下降及结构紊乱 ^[52]
	桑叶提取物	提高细胞转运葡萄糖的能力,改善 T2DM 大鼠的胰岛素抵抗 ^[53] ;还可改善脂肪肝变性和脂质积累 ^[54]

3 讨论与展望

糖尿病前期一般没有特殊的不适表现,往往通过体检发现相关生化指标的异常,良好的生活习惯一日无法养成,饮食干预效果也与糖尿病前期患者的自身健康管理能力密切相关,大多数患者无法长期坚持“管住嘴、迈开腿”这一简单有效的方法。在中医学“治未病”的思想理论指引下,“未病先防、既病防变”,基于肠道微环境探讨中医药延缓糖尿病前期进展,利用我国宝贵的中医学思想理论财富和丰富的“药食同源”资源,通过合理使用安全高效的中药汤剂、散剂、颗粒剂、水丸或用单味药物泡茶饮来改善糖调节功能受损人群的肠道微环境,进而使患者血糖长期达标,并进一步探究糖尿病前期患者无需过度偏食的人性化干预方式。将因肥胖导致血糖调节受损这一状态在糖尿病前期阶段刹住车,不再向糖尿病进展,从而极大帮助患者免于受糖尿病终身治疗的身体、心理和经济压力。

参考文献:

- [1] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2032–2045.
- [2] ARNETH B, ARNETH R, SHAMS M. Metabolomics of type 1 and type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(10): 2467.
- [3] ATHIRA S, MISRA P, BHATIA K, et al. Identification of circulatory miRNAs as candidate biomarkers in prediabetes—a systematic review and bioinformatics analysis[J]. Gene Reports, 2020, 21: 100954.
- [4] SAEEDI P, PETERSON I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.
- [5] 刘敏. 我国糖尿病地区分布及其疾病负担研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2019.
- [6] LIU C, FOTI K, GRAMS M E, et al. Trends in self-reported prediabetes and metformin use in the USA: NHANES 2005–2014[J]. J Gen Intern Med, 2020, 35(1): 95–101.
- [7] 王天歌. 中国成人糖尿病流行与控制现状及危险因素研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [8] CARDING S, VERBEKE K, VIPOND D T, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease[J]. Microb Ecol Health Dis, 2015, 26(1): 26191.
- [9] GURUNG M, LI Z, YOU H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102590.
- [10] ALLIN K H, TREMAROLI V, CAESAR R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes[J]. Diabetologia, 2018, 61(4): 810–820.
- [11] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1761–1772.
- [12] NIE Q, CHEN H, HU J, et al. Dietary compounds and traditional Chinese medicine ameliorate type 2 diabetes by modulating gut microbiota[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(6): 848–863.
- [13] ZHAO L, ZHANG F, DING X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. Science, 2018, 359(6380): 1151–1156.
- [14] GHOSH S S, WANG J, YANNIE P J, et al. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development[J]. J Endocr Soc, 2020, 4(2): bvz039.
- [15] CHELAKKOT C, GHIM J, RYU S H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(8): 1–9.
- [16] 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.
- [17] CHELAKKOT C, CHOI Y, KIM D-K, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(2): e450.
- [18] CANI P D, POSSEMIERS S, VAN DE WIELE T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. Gut, 2009, 58(8): 1091–1103.
- [19] 全小林, 姬航宇, 李敏, 等. 脾瘕新论[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(8): 988–991.
- [20] 方朝晖, 全小林, 段俊国, 等. 糖尿病前期中医药循证临

- 床实践指南[J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 268–272.
- [21] 仝小林. 脾瘅新论——代谢综合征的中医认识及治疗[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018.
- [22] 李庆生, 袁嘉丽, 陈文慧. 中医学“正气”应包括微生态与免疫平衡[J]. 云南中医学院学报, 2005, 28(1): 1–7.
- [23] 李庆生, 袁嘉丽, 陈文慧. 微生态失调与免疫功能紊乱属中医学“邪气”范畴[J]. 中医药学刊, 2005, 23(2): 199–202.
- [24] LI X, LI C. Analysis of changes in intestinal flora and intravascular inflammation and coronary heart disease in obese patients[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (5): 4538–4542.
- [25] CHEN Z, ZHANG Z, LIU J, et al. Gut microbiota: therapeutic targets of Ginseng against multiple disorders and Ginsenoside transformation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 853981.
- [26] PARK S H, CHUNG S, CHUNG M Y, et al. Effects of *Panax ginseng* on hyperglycemia, hypertension, and hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(2): 188–205.
- [27] CHEN F, WEN Q, JIANG J, et al. Could the gut microbiota reconcile the oral bioavailability conundrum of traditional herbs? [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 253–264.
- [28] ZHANG L, LI F, QIN W J, et al. Changes in intestinal microbiota affect metabolism of ginsenoside Re[J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(10): e4284.
- [29] LV Y, ZHANG Y, FENG J, et al. (20R)–Panaxadiol as a natural active component with anti-obesity effects on ob/ob mice via modulating the gut microbiota[J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2502.
- [30] ZHAO C, QU Q, YANG F, et al. *Monascus ruber* fermented *Panax ginseng* ameliorates lipid metabolism disorders and modulate gut microbiota in rats fed a high-fat diet[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278: 114300.
- [31] JUNG H W, KANG A N, KANG S Y, et al. The root extract of *Pueraria lobata* and its main compound, puerarin, prevent obesity by increasing the energy metabolism in skeletal muscle[J]. *Nutrients*, 2017, 9(1): 33.
- [32] 孙春斌. 基于肠菌代谢研究葛根调节高脂血症的机理[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- [33] WANG L, WU Y, ZHUANG L, et al. Puerarin prevents high-fat diet-induced obesity by enriching *Akkermansia muciniphila* in the gut microbiota of mice[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218490.
- [34] KWEK E, YAN C, DING H, et al. Effects of hawthorn seed oil on plasma cholesterol and gut microbiota [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2022, 19(1): 55.
- [35] HAN X, ZHAO W, ZHOU Q, et al. Procyanidins from hawthorn (*Crataegus pinnatifida*) alleviate lipid metabolism disorder via inhibiting insulin resistance and oxidative stress, normalizing the gut microbiota structure and intestinal barrier, and further suppressing hepatic inflammation and lipid accumulation[J]. *Food Funct*, 2022, 13(14): 7901–7917.
- [36] KUMAR V, SINGH R, MAHDI F, et al. Experimental validation of antidiabetic and antioxidant potential of *Cassia tora* (L.): an indigenous medicinal plant[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2017, 32(3): 323–328.
- [37] LUO H, WU H, WANG L, et al. Hepatoprotective effects of Cassiae Semen on mice with non-alcoholic fatty liver disease based on gut microbiota[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 1357.
- [38] HOU J, GU Y, ZHAO S, et al. Anti-inflammatory effects of aurantio-obtusin from seed of *Cassia obtusifolia* L. through modulation of the NF- κ B pathway[J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3093.
- [39] LI X, DENG N, ZHENG T, et al. Importance of *Dendrobium officinale* in improving the adverse effects of high-fat diet on mice associated with intestinal contents microbiota[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 957334.
- [40] FANG J, LIN Y, XIE H, et al. *Dendrobium officinale* leaf polysaccharides ameliorated hyperglycemia and promoted gut bacterial associated SCFAs to alleviate type 2 diabetes in adult mice[J]. *Food Chem X*, 2022, 13: 100207.
- [41] 李莉, 黄涵桢. 莱菔子乙醇提取物对 ApoE⁺小鼠血脂血糖及肝脂肪变性的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(6): 622–628.
- [42] JEONG E J, JEGAL J, AHN J, et al. Anti-obesity effect of *Dioscorea oppositifolia* extract in high-fat diet-induced obese mice and its chemical characterization[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(3): 409–414.
- [43] WU G C, LIN S Y, LIANG H J, et al. 135-Day interventions of yam dioscorin and the dipeptide Asn-Trp (NW)

- to reduce weight gains and improve impaired glucose tolerances in high-fat diet-induced C57BL/6 mice[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(3):645-652.
- [44] 于莲,徐新,张磊,等. PCR-DGGE 法测定纳米山药多糖靶向制剂对大鼠肠道菌群失调的调整作用[J]. 中国微生物学杂志, 2016, 28(11):1269-1272.
- [45] ZENG Y, YANG J, CHEN J, et al. Actional mechanisms of active ingredients in functional food adlay for human health[J]. Molecules, 2022, 27(15):4808.
- [46] ZHANG W, JIA X, XU Y, et al. Effects of coix seed extract, bifidobacterium BPL1, and their combination on the glycolipid metabolism in obese mice[J]. Front Nutr, 2022, 9:939423.
- [47] LIU S, LI F, ZHANG X. Structural modulation of gut microbiota reveals Coix seed contributes to weight loss in mice[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(13): 5311-5321.
- [48] 熊万涛,廖加抱,杨智霞,等. 荷叶碱对肥胖模型小鼠肠道菌群及慢性炎症的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8):2104-2111.
- [49] WANG J, ZHENG D, HUANG F, et al. Theabrownin and *Poria cocos* polysaccharide improve lipid metabolism via modulation of bile acid and fatty acid metabolism[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:875549.
- [50] TAN Y Y, YUE S R, LU A P, et al. The improvement of nonalcoholic steatohepatitis by *Poria cocos* polysaccharides associated with gut microbiota and NF- κ B/CCL3/CCR1 axis[J]. Phytomedicine, 2022, 103:154208.
- [51] 周碧兰,彭电,曾慧,等. 1-脱氧野尻霉素对高脂饮食联合链脉佐菌素诱导的糖尿病小鼠的血糖和内质网应激通路的影响[J]. 中南药学, 2022, 20(8):1803-1809.
- [52] 贺燕,黄先智,韦峥,等. 桑叶生物碱对 D-半乳糖诱导小鼠肠道菌群紊乱的调节作用[J]. 食品科学, 2022, 43(5): 118-126.
- [53] 蔡晟宇,李佑生. 桑叶提取物调控 IRS-1/PI3K/GLUT4 通路影响 2 型糖尿病胰岛素抵抗机制研究[J]. 新中医, 2020, 52(1):1-6.
- [54] DU Y, LI D X, LU D Y, et al. Lipid metabolism disorders and lipid mediator changes of mice in response to long-term exposure to high-fat and high sucrose diets and ameliorative effects of mulberry leaves[J]. Food Funct, 2022, 13(8):4576-4591.