

## 基于肠道菌群探讨大柴胡汤从郁热论治 2 型糖尿病

沈依怡<sup>1</sup>, 黄琦<sup>2\*</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要:** 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)已发展为威胁人类健康的三大疾病之一,其发病机制复杂,受多因素调控。目前研究热点与肠道微生态失衡关系密切。肠道微生物群是一个复杂的生态系统,在维持宿主内环境稳态中发挥核心调控作用。中医学认为,郁热是糖尿病早期的关键病机,具有清热开郁的大柴胡汤作为治疗 T2DM 的经典名方,能够调节肠道菌群,修复受损的肠道屏障,抑制全身性炎症,提高胰岛素敏感性,调控糖脂代谢,达到防治 T2DM 的目的。通过探讨大柴胡汤改善肠道菌群及 T2DM 的作用机制,以期为临床相关治疗研究提供理论支撑。

**关键词:** 2 型糖尿病;肠道菌群;大柴胡汤;肝胃郁热;作用机制

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 2097-4299(2026)02-0011-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.2097-4299.2026.02.003

### Mechanism of Dachaihu Decoction in Treating Type 2 Diabetes with Stagnant Heat Based on Intestinal Flora

SHEN Yiyi<sup>1</sup>, HUANG Qi<sup>2</sup>

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

**ABSTRACT:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has developed into one of the three major diseases that threaten human health. Its pathogenesis is complex and regulated by multiple factors. The current research hotspots are closely related to the imbalance of intestinal microecology. Intestinal flora constitutes a complex ecosystem, and it plays a core regulatory role in maintaining the homeostasis of the host environment. Traditional Chinese medicine believes that stagnated heat is the key pathogenesis of incipient diabetes. As a famous classical formula for the treatment of T2DM, Dachaihu Decoction, which has the effect of Qingre Kaiyu, can regulate intestinal flora, repair damaged intestinal barrier, inhibit systemic inflammation, improve insulin sensitivity, regulate glycolipid metabolism, and achieve the purpose of preventing and treating T2DM. By exploring the mechanism of Dachaihu Decoction in improving intestinal flora and T2DM, it is expected to provide a theoretical support for clinical research and treatment.

**KEY WORDS:** type 2 diabetes; intestinal flora; Dachaihu Decoction; hepatogastric stagnant heat; mechanism

随着经济的增长、生活方式的转变,糖尿病患病率显著增加。据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)的调查显示,截至 2019 年全球共计 4.63 亿患者(20~79 岁)被确诊糖尿病,预计到 2045 年将增加到 7.83 亿<sup>[1]</sup>。中国糖尿病患病率已接近 13%,患者人数超 1.18 亿,约占全球糖尿病

患者总数的四分之一<sup>[2]</sup>。其发病率的持续攀升不仅严重损害患者个体生活质量,更对家庭、社会乃至国家带来沉重的经济负担。其中 T2DM 是最常见的糖尿病类型,占糖尿病总患病群体的 90%以上<sup>[1]</sup>,其病理生理学特征为胰岛素调控葡萄糖代谢能力的下降伴胰岛 β 细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少或相

**基金项目:** 浙江省中医药科技计划中医药现代化专项项目(2021ZX005)

**作者简介:** 沈依怡(2001-),女,在读硕士研究生,E-mail: 1135785425@qq.com

\* **通信作者:** 黄琦(1961-),女,主任医师,博士生导师,研究方向:中西医治疗内分泌代谢疾病的应用基础与临床研究,E-mail: hq871201@163.com

对减少<sup>[3]</sup>,引起血糖升高。目前西医主要应用胰岛素促泌剂、胰岛素增敏剂、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、PPAR 激动剂、DPP-4i、SGLT2i、GLP-1RA 等治疗 T2DM,但存在不良反应多、靶点重复利用等缺点<sup>[4]</sup>。

中药复方具备多成分、多靶点、多环节干预的特点,能综合调治 T2DM,显著改善患者“三多一少”、疲乏、肢体麻木等症状。肠道菌群作为人体一个庞大且复杂的微生态系统,其与宿主之间的共生关系确保了人类代谢系统的适当发育<sup>[5]</sup>,其种群丰度与结构与 T2DM 的发生和发展密切相关<sup>[6]</sup>。大柴胡汤具有疏肝清胃,通腑化痰之功,目前对大柴胡汤作用于肠道菌群的相关研究层次愈发深入,其作用于肠道菌群来治疗 T2DM 是天人合一的具化体现<sup>[7]</sup>。本文将从肠道生态的角度,回顾大柴胡汤相关文献及研究,对该方的组方分析、临床应用及机制研究进行综述,以期防治 T2DM 提供思路和参考。

## 1 T2DM 的中医病因病机

1.1 T2DM 理论的传承 在中医学中,T2DM 属“消渴”“消瘴”“脾瘴”范畴,病因包括五脏柔弱、过食肥甘、情志失调等。随着饮食结构逐渐多元化,现代中医学辨证论治已不再局限于“三消”分治<sup>[8]</sup>。T2DM 的病程长久,内热贯穿其整个病程。长期嗜食肥甘,滞碍脾胃,脾胃升降失司,食滞中焦,满而不化,郁热内生;中焦气滞,肝胆之气升发受阻,内热上扰;燥热伤阴,壮火食气,久病入络,络瘀脉损,终累及多个脏腑经络,变证百出。仝小林院士将糖尿病归纳为“郁、热、虚、损”4个阶段,因郁而热,热耗而虚,由虚及损,最终导致食、气、血、火、痰、湿六郁夹杂<sup>[9]</sup>。早期多处于郁、热阶段,与患者肠道菌群的改变密切相关。

1.2 肝胃郁热是 T2DM 的始动因素 肝胃郁热与消渴的发生发展有密切的联系。汉代张仲景设消渴专篇,认为胃热是消渴的主要病机。《四圣心源·消渴根原》载<sup>[10]</sup>“消渴者,足厥阴之病也。厥阴风木与少阳相火,相为表里。风木之性,专欲疏泄,土湿脾陷,乙木遏抑,疏泄不遂,而强欲疏泄,则相火失其蛰藏。”说明了消渴病与足厥阴肝经关系密切。南茜等<sup>[11]</sup>认为消渴病初起以肝胃郁热为枢,患者肝郁化火犯胃与饮食积热互结,症见易怒口苦、胸胁胀满、大便干结等症状。仝小林<sup>[12]</sup>认为郁热迁延,精微失布,浊热悖逆,代谢毒物壅滞血脉,终致糖代谢失衡,演变为糖尿病前期。

## 2 大柴胡汤治疗 T2DM 的研究现状

2.1 大柴胡汤组方分析 大柴胡汤的应用最早记录在《伤寒杂病论》中,距今已有 2 000 多年的历史,为治疗少阳阳明合病的经典名方。方中柴胡、黄芩二药相配疏邪透表,清泄少阳郁热,疏利三焦;大黄、枳实利气消痞、通泄热结;白芍养血敛阴,助大黄、枳实泄热;半夏与生姜,既助柴胡疏通气郁,又可降逆止呕;大枣和中益气,调和诸药。目前临床上根据“异病同治”的原则用于治疗 T2DM 和代谢相关性脂肪肝病(MAFLD)。全方苦寒清胃不伤正,辛温疏肝不耗津,祛瘀通络护本元,契合 T2DM 早期“中满郁热”的病机<sup>[13]</sup>。

### 2.2 大柴胡汤治疗 T2DM 的临床研究

2.2.1 大柴胡汤加减治疗 大柴胡汤能够清热化痰、开结降浊,李丽萍等<sup>[14]</sup>给予对照组 T2DM 患者二甲双胍 0.75 g/d 常规治疗,治疗组单用每日 1 剂大柴胡汤加味,发现治疗组总有效率 80.65%,对照组总有效率 83.87%,2 组比较差异无统计学意义,患者症状、体征均有所减轻,且安全性更高。王筠禹等<sup>[15]</sup>数据分析结果显示,单独运用大柴胡汤加减在改善 T2DM 患者空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血葡萄糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胆固醇(TC)疗效显著,具有广阔的临床应用价值且用药安全系数高。

2.2.2 大柴胡汤联合口服降糖药、胰岛素治疗 王玉萍等<sup>[16]</sup>给予对照组 T2DM 患者二甲双胍常规治疗,研究组在其基础上以大柴胡汤治疗后,其空腹胰岛素水平、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数、腹腔内脂肪面积等低于对照组;胰岛  $\beta$  细胞功能指数高于对照组。顾彦爽<sup>[17]</sup>发现大柴胡汤联合利拉鲁肽治疗可改善肥胖 T2DM 患者胰岛细胞功能,降低血糖,优化体重指数,减轻炎症负荷,提升整体生活。

## 3 肠道菌群失调产生郁热 T2DM 的机理

肠道菌群是由细菌、病毒、原生动物、真菌、古细菌和噬菌体构成的一个高度动态的系统,机体肠道的平衡就是由构成该系统的菌群共同维持的<sup>[18]</sup>,在调节肠道通透性、调节炎症、糖脂代谢、胰岛素敏感性和维持体内平衡方面起重要作用<sup>[19-20]</sup>。现有大量研究表明,T2DM 患者的肠道生物多样性显著降低<sup>[21]</sup>。厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)的比值与葡萄糖稳态呈负相关,乳酸菌与 FPG、HbA1c、胰岛素抵抗稳态评估呈正相关<sup>[22]</sup>。双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、拟杆菌属

(*Bacteroides*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、阿克曼菌属(*Akkermansia*)和罗斯氏菌(*Roseburia*)与 T2DM 呈负相关,而瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)、梭形杆菌属(*Fusobacterium*)和经黏液真杆菌属(*Blautia*)与 T2DM 呈正相关<sup>[23-24]</sup>。

**3.1 肠道菌群失调产生郁热的机理** 肠道菌群可视为中医“脾胃”的微观映射<sup>[25]</sup>,《灵枢·本输》中提到:“大肠、小肠皆属于胃,是足阳明也。”肠道是郁热导致消渴的重要作用场所,即“肠道菌群-郁热-糖尿病症状”具有内在的关联。已有研究认为肠道菌群通过调控机体气机升降,影响整体症候<sup>[26]</sup>。风木喜疏泄,当土湿脾陷时,肝木受到抑制,疏泄受阻;脾土喜燥,易受湿邪蒙困,且湿性趋下,阻遏肠道,加之郁热扰内,进一步造成肠道微生态紊乱<sup>[27]</sup>,其又作为病理因素反过来助推宿主郁热证候<sup>[28]</sup>。

### 3.2 肠道菌群紊乱对 T2DM 的影响

**3.2.1 调节炎症反应** 慢性低度炎症是 T2DM 患者的一个显著特征,炎症标志物升高会破坏胰岛素信号传导并导致胰岛素抵抗(*insulin resistance, IR*)<sup>[29]</sup>。体内外研究表明,肠道微生物群(如 *Fusobacterium* 和 *Ruminococcus*)水平升高可上调某些炎性细胞因子,导致内毒素血症和炎症<sup>[30-32]</sup>。体内施用 *Akkermansia* 可激活肌肉中的白细胞介素(*interleukin, IL*)IL-10,从而改善葡萄糖代谢<sup>[33]</sup>。

**3.2.2 改善葡萄糖相关信号通路** 葡萄糖代谢受损也是 T2DM 患者的另一个关键特征。*Bifidobacterium lactis* HY8101 的体内给药降低了糖异生相关基因的表达,从而改善了葡萄糖转运蛋白-4(*GLUT4*)的易位和葡萄糖摄取<sup>[34]</sup>。一些种类的 *Akkermansia* 和 *Lactobacilli* 在体内抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶,从而阻止复杂碳水化合物分解吸收进而降低餐后血糖<sup>[35]</sup>。

**3.2.3 调节胆汁酸代谢** 胆汁酸(*bile acids, BAs*)为胆固醇经由肠道菌群代谢后的主要产物,作为信号分子和细胞受体配体参与葡萄糖代谢<sup>[36]</sup>。研究发现双歧杆菌和乳酸菌会释放胆盐水解酶以解离 BAs,从而使其他肠道菌群能够将其转化为次级 BAs<sup>[37-39]</sup>。然后,次级 BAs 激活 G 蛋白偶联受体 5(*TGR5*),进而刺激胰高血糖素样肽-1(*GLP-1*)的合成,增加胰岛素敏感性<sup>[40]</sup>。此外,BAs 通过激活核法尼醇 X 受体(*farnesoid X receptor, FXR*)调控糖脂代谢,保护胰岛功能<sup>[41]</sup>。

**3.2.4 调控短链脂肪酸代谢** 短链脂肪酸(*SCFAs*)

是肠道细菌的发酵产物,在 T2DM 的病因中起关键作用<sup>[42-43]</sup>。SCFAs 可降低肠道 pH 值,形成酸性环境,从而抑制有害菌生长,维持水电解质平衡,减轻肠黏膜炎症<sup>[44-45]</sup>,也能直接激活 AMPK 磷酸化,上调 PPAR $\alpha$  基因来减少骨骼肌和肝脏脂质的形成,促进肌糖原储存<sup>[46-47]</sup>。乙酸能抑制脂肪组织分解,减少循环中非酯化脂肪酸水平和脂质异位沉积,也能减少炎症因子和趋化因子的分泌,从而改善 IR<sup>[46-48]</sup>。丙酸通过直接作用于胰腺  $\beta$  细胞和抑制肝脏胆固醇合成来刺激胰岛素分泌的能力<sup>[49]</sup>。丁酸被证明是 G 蛋白偶联受体 GPCR41 和 GPCR43 的配体,刺激肠内分泌 L 细胞释放肠促激素<sup>[50-52]</sup>。

**3.2.5 改善氧化应激水平** 氧化应激是由活性氧(*reactive oxygen species, ROS*)的形成和抗氧化防御机制之间的不平衡诱导的,过度的氧化应激会导致肝脏和胰腺等胰岛素敏感器官受损,最终加剧 IR、炎症和  $\beta$  细胞功能障碍<sup>[53-54]</sup>。体内研究表明,用 *Lactobacillus paracasei* 处理益生菌可以减少血糖异常升高,保护胰腺  $\beta$  细胞和肝功能,减少氧化应激,进而改善血脂异常和慢性低度炎症<sup>[55]</sup>。

## 4 大柴胡汤调菌开郁清热治疗 T2DM

肠道菌群通过“炎症-代谢-神经”网络,形成湿热、气滞、痰瘀交织的“郁热”状态,中医通过清热开郁、调节菌群可以打破这一恶性循环。大量研究证实了大柴胡汤调控肠道菌群,改善患者的代谢状态,缓解炎症反应的作用可能是治疗 T2DM 的主要机制。全小林方选大柴胡汤,以通降肝胃为要,在直折火势的同时,破积导滞,从根源肃清代谢秽浊<sup>[56]</sup>。

目前已有临床研究和实验研究明确提示大柴胡汤复方及其药对的主要活性成分能通过调节肠道菌群的平衡来降低血糖,缓解 T2DM 进展。柴胡-黄芩作为大柴胡汤的核心药对,临床上治疗糖尿病疗效显著。柴胡皂苷 A 可以改变大鼠肠道菌群的丰度(如 F/B 降低)<sup>[57-58]</sup>,增加有益菌的数量(如 *Akkermansia*)<sup>[59]</sup>,减少肠道炎症和氧化信号<sup>[60]</sup>,改善肠道屏障修复,并保持肠道菌群的多样性<sup>[61]</sup>。黄芩苷可以通过改善异常代谢和肠道微生物组来减弱饮食诱导的代谢综合征,改善血糖水平<sup>[62]</sup>;黄芩多糖被证明可以恢复乙酸、丙酸和丁酸的含量,降低结肠组织和血清中 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的蛋白表达,降低血液脂多糖(*lipopolysaccharide, LPS*)水平<sup>[63]</sup>。

4.1 重塑肠道微生物结构 王钰铭<sup>[64]</sup>发现大柴胡汤可增加非酒精性脂肪肝病(NAFLD)模型大鼠肠道中 *Romboutsia*、*Bacteroides*、*Lactobacillus*、*Akkermansia*、*Turicibacter* 等菌群相对丰度,降低 F/B 值,降低大鼠血糖和 IR 水平。*Bacteroides* 通过膳食纤维的发酵产生 SCFAs<sup>[65]</sup>。*Akkermansia* 与炎症疾病和代谢紊乱呈负相关<sup>[66]</sup>,补充 *Akkermansia* 可显著改善高脂饮食(HFD)喂养后小鼠的肠道屏障功能和胰岛素抵抗<sup>[67]</sup>。闵莉等<sup>[68]</sup>发现加减大柴胡汤显著上调 *Bifidobacterium* 丰度,提示加减大柴胡汤能够重塑肠道菌群生态,下降胆囊胆固醇结石湿热证模型小鼠湿热证候评分。这种肠道菌群多样性的动态演变与血糖调控之间存在密切联系。

4.2 减轻肠道炎症 高誉珊等<sup>[69]</sup>观察到大柴胡汤及其拆方均能减轻 NAFLD 模型大鼠肠黏膜损伤,降低肠黏膜通透性,维持肠黏膜屏障功能,体现出其“肝肠同治”配伍组方的合理性和有效性。黄娜<sup>[70]</sup>发现大柴胡汤可以增强脓毒症肠损伤大鼠机械屏障(ZO-1 及 Occludin 蛋白),减轻肠道炎症及氧化应激反应,调整肠道菌群。钟光成等<sup>[71]</sup>注意到大柴胡汤可能通过下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的水平及调控 PPAR $\gamma$  信号通路来有效减轻 NAFLD 小鼠的脂质沉积、氧化应激及炎症反应,调控糖脂代谢。

4.3 调节基因表达 Hussain 等<sup>[72]</sup>研究团队发现大柴胡汤通过“基因-菌群”双调控来改善 HFD 喂养小鼠的肥胖和血糖。研究发现大柴胡汤制剂降低了 FPG、TC 和甘油三酯(TG)水平,升高了高密度脂蛋白(HDL)水平,调节糖脂代谢,上调了脂肪组织中脂联素基因和瘦素的表达,抑制肝脏脂质沉积,减轻体质量,多靶点干预糖尿病进程。而且经过大柴胡汤的作用其肠道内的有益菌群比例显著上升,而致病菌的比例则降低。郭宝<sup>[73]</sup>发现,大柴胡汤可以通过增强 IRS-2/PI3K-AKT 信号通路改善 T2DM 大鼠肝脏细胞 IR 来调节糖脂代谢。动物实验表明,大柴胡汤可调控 FXR 信号通路相关因子的表达,改善胆汁代谢异常<sup>[74]</sup>。体外实验证明,大柴胡汤类方通过调节胰岛  $\beta$  细胞中 SIRT1 的水平来调节 FOXO1 的水平,通过抑制胰岛  $\beta$  细胞的去分化来增强胰腺功能,对延缓 T2DM 的进展至关重要<sup>[75]</sup>。

4.4 改善便秘 仝小林<sup>[76]</sup>指出针对糖尿病便秘单一治疗难以获得理想疗效,其与血糖互为因果,通过刺

激胰岛素拮抗激素的分泌,干扰血糖稳态。肠道环境破坏后,肠道内益生菌与有害菌群间的动态平衡打破,肠道疾病发生,其中最常见即为便秘。西医目前无特效药治疗糖尿病便秘,大柴胡汤联合穴位贴敷可以双效改善糖尿病便秘症候群<sup>[77]</sup>。

上述研究表明,大柴胡汤方一方面通过清内热,调理“肠胃”,重塑肠道微生物结构,提高益生菌丰度、抑制致病菌增殖,修复受损的肠黏膜,抑制炎症反应;另一方面通过“多基因-多通路”模式影响糖脂、胆汁酸等物质的代谢,改善 IR,缓解临床症状,防治 T2DM。

## 5 问题与展望

现有研究进展揭示肠道菌群失衡是 T2DM 关键致病机制。且已有研究证实大柴胡汤通过调节肠道微生物多样性来改善糖尿病患者的代谢,为中医药防治糖尿病提供新契机。但仍然存在一些必须解决的潜在问题:(1) 大柴胡汤方主要成分调节的具体菌群存在一定差异,能否精确且稳定地针对特定的菌群,以避免对整体肠道菌群生态平衡造成不利影响,需要进一步研究;(2) 尽管大柴胡汤在动物实验中已展现出调节肠道微生物群的潜力,但现有研究大多聚焦于大柴胡汤的临床疗效,其通过调节肠道菌群防治 T2DM 的具体分子机制尚未形成共识;(3) 大柴胡汤方实际临床应用时,面临“量效”和“时效”的个体差异,这对临床应用“中病即止”具有一定指导意义,故应强调灵活变通、精准用量。未来的研究应进一步加强现代生物学基础与传统中医之间的联系,深入探索中药活性成分的确切作用机理,评估其在多样化人群中的治疗疗效和安全性,开发更精确高效的治疗策略来弥补实践差距。应重视大柴胡汤以肠道菌群为靶向防治 T2DM 的机制研究,由关联研究转向因果研究,并开展多样本、大规模临床研究,为大柴胡汤治疗 T2DM 提供切实依据。

## 参考文献:

- [1] MAGLIANO D J,BOYKO E J,IDF DIABETES ATLAS 10TH EDITION SCIENTIFIC COMMITTEE. IDF diabetes atlas [M]. 10th. Brussels:International Diabetes Federation, 2021.
- [2] XU Y,LU J,LI M,et al. Diabetes in China part 1:epidemiology and risk factors [J]. Lancet Public Health, 2024,9(12):e1089-e1097.

- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1):13-139.
- [4] 王卫, 吕佳捷, 王欣, 等. 玉女煎治疗糖尿病及并发症研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(15):223-231.
- [5] PATTERSON E, RYAN P M, CRYAN J F, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes[J]. *Postgraduate Medical Journal*, 2016, 92(1087):286-300.
- [6] CHEN Y, ZHOU J, WANG L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11:625913.
- [7] 管志伟. 加味人参乌梅汤调控腹泻大鼠肠道菌群结构和功能的宏基因组学研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2022.
- [8] 王晓畅, 杨茗舒, 陈鹏, 等. 王有鹏从“一气周流”治疗寒地儿童单纯性肥胖经验[J]. 中国医药导报, 2025, 22(1):172-175.
- [9] 刘文科, 陈科宇, 李修洋. 仝小林院士从“脾瘵-代谢综合征”谈中医经典理论传承与发展[J]. 吉林中医药, 2022, 42(2):134-137.
- [10] 黄元御. 四圣心源[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2016:66.
- [11] 南茜, 柳红芳, 陈香美, 等. 2型糖尿病患者中医证素和糖化血红蛋白水平关系的研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7):3190-3193.
- [12] 仝小林. 糖尿病中医认识及研究进展述评[J]. 北京中医药, 2016, 35(6):509-512.
- [13] 李琳, 涂欢, 张艳, 等. 绞股蓝总甙片联合大柴胡汤加味治疗2型糖尿病合并高脂血症探析[J]. 陕西中医药大学学报, 2025, 48(6):69-73.
- [14] 李丽萍, 张会琴, 高颜华, 等. 大柴胡汤治疗肥胖2型糖尿病102例临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(24):43-45.
- [15] 王筠禹, 方朝晖. 大柴胡汤加减治疗2型糖尿病随机对照试验 Meta 分析[J]. 云南中医中药杂志, 2025, 46(2):57-63.
- [16] 王玉萍, 李涛, 雷焯. 大柴胡汤联合西药对肥胖型2型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(31):95-98.
- [17] 顾彦爽. 大柴胡汤加减联合利拉鲁肽治疗肥胖2型糖尿病的临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2024, 35(2):177-180.
- [18] RICHARD M L, SOKOL H. The gut microbiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(6):331-345.
- [19] AL-ISHAQ R K, SAMUEL S M, BÜSSELBERG D. The influence of gut microbial species on diabetes mellitus[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(9):8118.
- [20] DEN BESTEN G, VAN EUNEN K, GROEN A K, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism[J]. *Journal of Lipid Research*, 2013, 54(9):2325-2340.
- [21] WU H, TREMAROLI V, SCHMIDT C, et al. The gut microbiota in prediabetes and diabetes: a population-based cross-sectional study[J]. *Cell Metabolism*, 2020, 32(3):379-390. e3.
- [22] LETCHUMANAN G, ABDULLAH N, MARLINI M, et al. Gut microbiota composition in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a systematic review of observational studies[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12:943427.
- [23] GURUNG M, LI Z, YOU H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. *EBioMedicine*, 2020, 51:102590.
- [24] CHONG S, LIN M, CHONG D, et al. A systematic review on gut microbiota in type 2 diabetes mellitus[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15:1486793.
- [25] 郭文茜, 王琦, 郭刚, 等. 基于人体肠道菌群探讨“脾为后天之本”[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9):5165-5168.
- [26] 梁长林, 杨磊. 益生菌改善老年人群糖脂代谢紊乱和代谢综合征相关的肠道菌群失调[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(23):5913-5917.
- [27] 伽雨龙, 姜华, 谭从娥, 等. 基于肠道菌群-宿主相关信号通路探讨湿热证的分子生物学机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(10):3215-3220.
- [28] 李蕾蕾, 符宇, 邵明义, 等. 基于真实世界的2型糖尿病合并稳定型心绞痛患者中医证候特征及其与预后结局的关系[J]. 中医杂志, 2021, 62(12):1052-1058.
- [29] WIESER V, MOSCHEN A R, TILG H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective[J]. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 2013, 61(2):119-125.
- [30] CHAIWUT R, KASINRERK W. Very low concentration of lipopolysaccharide can induce the production of various cytokines and chemokines in human primary monocytes[J]. *BMC Research Notes*, 2022, 15(1):42.
- [31] YANG Y, WENG W, PENG J, et al. *Fusobacterium nu-*

- cleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating Toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- $\kappa$ B, and up-regulating expression of microRNA-21[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4):851-866. e24.
- [32] HALL A B, YASSOUR M, SAUK J, et al. A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients[J]. *Genome Medicine*, 2017, 9(1):103.
- [33] PLOVIER H, EVERARD A, DRUART C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice [J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(1):107-113.
- [34] KIM S H, HUH C S, CHOI I D, et al. The anti-diabetic activity of *Bifidobacterium lactis* HY8101 in vitro and in vivo[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2014, 117(3):834-845.
- [35] DANG F, JIANG Y, PAN R, et al. Administration of *Lactobacillus paracasei* ameliorates type 2 diabetes in mice [J]. *Food & Function*, 2018, 9(7):3630-3639.
- [36] TRAUNER M, CLAUDEL T, FICKERT P, et al. Bile Acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism[J]. *Digestive Diseases*, 2010, 28(1):220-224.
- [37] ALLIN K H, NIELSEN T, PEDERSEN O. Mechanisms in endocrinology: gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2015, 172(4):R167-R177.
- [38] HOU G, PENG W, WEI L, et al. *Lactobacillus delbrueckii* interfere with bile acid enterohepatic circulation to regulate cholesterol metabolism of growing-finishing pigs via its bile salt hydrolase activity[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2020, 7:617676.
- [39] LEFEBVRE P, CARIOU B, LIEN F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation[J]. *Physiological Reviews*, 2009, 89(1):147-191.
- [40] KUHRE R E, WEWER ALBRECHTSEN N J, LARSEN O, et al. Bile acids are important direct and indirect regulators of the secretion of appetite- and metabolism-regulating hormones from the gut and pancreas[J]. *Molecular Metabolism*, 2018, 11:84-95.
- [41] DING L, YANG L, WANG Z, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 2015, 5(2):135-144.
- [42] XIONG R G, ZHOU D D, WU S X, et al. Health benefits and side effects of short-chain fatty acids[J]. *Foods*, 2022, 11(18):2863.
- [43] ZEMANOVA N, OMEKKA R, MONDOCKOVA V, et al. Roles of gut microbiome in bone homeostasis and its relationship with bone-related diseases[J]. *Biology*, 2022, 11(10):1402.
- [44] BOETS E, GOMAND S V, DEROOVER L, et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study[J]. *The Journal of Physiology*, 2017, 595(2):541-555.
- [45] 刘小华, 李舒梅, 熊跃玲. 短链脂肪酸对肠道功效及其机制的研究进展[J]. *肠外与肠内营养*, 2012, 19(1):56-58.
- [46] MARTIN A M, SUN E W, ROGERS G B, et al. The Influence of the gut microbiome on host metabolism through the regulation of gut hormone release[J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10:428.
- [47] AOKI R, KAMIKADO K, SUDA W, et al. A proliferative probiotic *Bifidobacterium* strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7:43522.
- [48] MAYER E A, NANCE K, CHEN S. The gut-brain axis [J]. *Annual Review of Medicine*, 2022, 73:439-453.
- [49] PINGITORE A, CHAMBERS E S, HILL T, et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro[J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2017, 19(2):257-265.
- [50] EVERARD A, CANI P D. Gut microbiota and GLP-1[J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2014, 15(3):189-196.
- [51] COVASA M, STEPHENS R W, TODEREAN R, et al. Intestinal sensing by gut microbiota: targeting gut peptides [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10:82.
- [52] CHRISTIANSEN C B, GABE M B N, SVENDSEN B, et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon[J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2018, 315(1):G53-G65.
- [53] BIGAGLI E, LODOVICI M. Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019:1-17.

- [54] SCHWARTZ S S, EPSTEIN S, CORKEY B E, et al. A Unified pathophysiological construct of diabetes and its complications[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2017, 28(9): 645–655.
- [55] ZENG Z, GUO X, ZHANG J, et al. *Lactobacillus paracasei* modulates the gut microbiota and improves inflammation in type 2 diabetic rats[J]. *Food & Function*, 2021, 12(15): 6809–6820.
- [56] 巩祥贺, 何平鸽, 吴辉. 全小林院士治疗肝胃郁热型2型糖尿病经验撷萃[J]. *中西医结合研究*, 2022, 14(2): 132–134.
- [57] WANG J, ISHFAQ M, LI J. Baicalin ameliorates *Mycoplasma gallisepticum*-induced inflammatory injury in the chicken lung through regulating the intestinal microbiota and phenylalanine metabolism[J]. *Food & Function*, 2021, 12(9): 4092–4104.
- [58] VERDAM F J, FUENTES S, DE JONGE C, et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity[J]. *Obesity*, 2013, 21(12): E607–E615.
- [59] YOON H S, CHO C H, YUN M S, et al. *Akkermansia muciniphila* secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice[J]. *Nature Microbiology*, 2021, 6(5): 563–573.
- [60] LI J, HAN J, LV J, et al. Saikosaponin A-Induced gut microbiota changes attenuate severe acute pancreatitis through the activation of Keap1/Nrf2-ARE antioxidant signaling[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020: 1–19.
- [61] DONG J, LIANG W, WANG T, et al. Saponins regulate intestinal inflammation in colon cancer and IBD[J]. *Pharmacological Research*, 2019, 144: 66–72.
- [62] LIN Y, WANG Z Y, WANG M J, et al. Baicalin attenuate diet-induced metabolic syndrome by improving abnormal metabolism and gut microbiota[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2022, 925: 174996.
- [63] CUI L, GUAN X, DING W, et al. *Scutellaria baicalensis* Georgi polysaccharide ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by improving intestinal barrier function and modulating gut microbiota[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 166: 1035–1045.
- [64] 王钰铭. 大柴胡汤通过调节肠道菌群和血清代谢产物改善高脂饮食引起的非酒精性脂肪性肝病[D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [65] AMABEBE E, ROBERT F O, AGBALALAH T, et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2020, 123(10): 1127–1137.
- [66] DERRIEN M, BELZER C, DE VOS W M. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2017, 106: 171–181.
- [67] EVERARD A, BELZER C, GEURTS L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(22): 9066–9071.
- [68] 闵莉, 王素英, 林雪娟, 等. 加减大柴胡汤对胆囊胆固醇结石湿热证模型小鼠回肠组织病理及肠道菌群的影响[J]. *中医杂志*, 2023, 64(13): 1375–1383.
- [69] 高誉珊, 张鑫蕾, 吴梦瑶, 等. 大柴胡汤及其拆方对非酒精性脂肪肝病(NAFLD)大鼠模型“肝-肠轴”影响的形态学研究[J]. *世界中医药*, 2020, 15(21): 3260–3265.
- [70] 黄娜. 大柴胡汤治疗脓毒症肠损伤的临床及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2025.
- [71] 钟光成, 刘启华, 麦灏铭, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨大柴胡汤抗非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(3): 2–9.
- [72] HUSSAIN A, YADAV M K, BOSE S, et al. Daesihō-Tang is an effective herbal formulation in attenuation of obesity in mice through alteration of gene expression and modulation of intestinal microbiota[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165483.
- [73] 郭宝. 基于 IRS-2/PI3K-Akt 信号通路探讨加味大柴胡汤对2型糖尿病大鼠肝脏细胞胰岛素抵抗的影响及其机制[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023.
- [74] 王素英. 基于肠道菌群调控 FXR/FGF15/FGFR4 通路探讨胆囊胆固醇结石湿热证的分子生物学机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2023.
- [75] CHEN H, GUO J, CAI Y, et al. Elucidation of the anti- $\beta$ -cell dedifferentiation mechanism of a modified Da Chai-hu Decoction by an integrative approach of network pharmacology and experimental verification[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 321: 117481.
- [76] 全小林. 降糖四悟[N]. *中国中医药报*, 2003-01-16.
- [77] 刘玲. 大柴胡汤联合穴位贴敷治疗2型糖尿病合并便秘的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2023.

(收稿日期: 2025-04-26)