

引用:杨旭,郭良清,刘素荣. 肠道菌群与糖尿病相关性研究进展[J]. 湖南中医杂志,2021,37(11):211-214.

# 肠道菌群与糖尿病相关性研究进展

杨旭<sup>1</sup>,郭良清<sup>2</sup>,刘素荣<sup>2</sup>

(1. 山东中医药大学,山东 济南,250014;

2. 山东中医药大学附属医院,山东 济南,250011)

[关键词] 肠道菌群;糖尿病;中医药防治;七味白术散;综述,学术性

[中图分类号] R259.891 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.11.064

微生物生态系统存在于人体的不同区域,而超过 70% 的微生物群生活在胃肠道中,与宿主存在着互惠互利的关系<sup>[1]</sup>,我们将这些与人类消化道相关的微生物称为肠道菌群<sup>[2]</sup>。肠道菌群可参与糖脂平衡、饱腹感、能量的调节,并有抗炎、抗癌等作用,因此肠道菌群的紊乱会引起糖尿病等代谢性疾病的发生<sup>[1,3]</sup>。有研究预测到 2030 年糖尿病治疗成本将在全球范围内大幅度增加<sup>[4]</sup>。因此,关注糖尿病、预防糖尿病的发生至关重要,而调节肠道菌群则是防治糖尿病治疗成本的一种新途径。目前关于通过调节肠道菌群进行疾病干预的研究越来越多,如通过益生菌<sup>[5]</sup>、粪移植<sup>[6]</sup>、Roux-en-Y 胃旁路术(RYGB)<sup>[7]</sup>等重塑肠道菌群。中医药不论是单味、复方中药,还是针灸及拔罐等特色疗法在防治代谢性疾病及调节肠道菌群方面都有一定的改善作用<sup>[8]</sup>。现就该方面的研究进展综述如下。

## 1 肠道菌群

人体肠道菌群在生命的不同阶段会经历一个动态的定植和发育过程,其组成受解剖位置、时间、个人健康状况的影响<sup>[9-10]</sup>。肠道菌群按功能可分为有益菌、有害菌、中性菌,其中有益菌占 30%,可促进肠蠕动,排泄有害物质,避免病原体入侵,如双歧杆菌、乳酸菌、巴氏杆菌;有害菌占 10%,可产生有害物质,增加肠道对有害物质的重吸收,导致肠道蠕动减慢,容易遭受病原菌侵袭,如葡萄球菌、克雷伯氏菌、破伤风杆菌等;中性菌占 60%,也称条件致病菌,正常情况下对健康有益,但一旦增殖失控,便具有侵袭性,对人体有害,如大肠埃希菌、肠球菌、白色念珠菌。肠道菌群含有编码数千种微生物酶和代谢物的基因,其基因数量是宿主基因的 100 多倍,而这些基因组主导的新陈代谢能力远远超过了宿主本身,因此肠道菌群成为生物学活动的重要参与者<sup>[2-3,11]</sup>,如消化未被吸收的碳水化合物、进行胆汁酸的

转化、发挥免疫保护等。

## 2 肠道菌群与糖尿病

肠道菌群参与机体代谢和能量平衡的调节,包括与糖类、脂肪及氨基酸等的代谢及能量的摄取、利用和消耗,从而影响代谢性疾病的发生发展,如糖尿病。因此,人们对肠道菌群的探索可为糖尿病的防治提供新的思路。

2.1 肠道菌群与 I 型糖尿病(T1DM) T1DM 属于胰岛素绝对分泌不足,与遗传、自身免疫因素有关,但具体机制并不明确,以肠道菌群为靶点阐述 T1DM 的发病机制是一个新思路。肠道菌群与 T1DM 相关的研究较少,随着基因技术的发展已取得一定的进展。T1DM 患者肠道菌群中的某一类型的比例失调在全球范围内普遍存在,一项关于汉族肠道菌群失调是否与 T1DM 有关的研究表明,T1DM 患者优势门为拟杆菌,健康对照者优势门为非杆菌,拟杆菌数量与 HbA1c 水平呈负相关,与胰岛细胞自身抗体呈正相关<sup>[2-3,11]</sup>;OC 等<sup>[12]</sup>收集来自非洲和亚洲国家的 T1DM 发病的儿童及青少年和对照受试者样本,并将 T1DM 易感基因进行分型,同时通过 16S rDNA 下一代测序进行细菌分析发现,埃希氏菌属( $\gamma$ -变形菌纲)与 T1DM 呈正相关,真杆菌属、罗斯氏菌属(梭菌纲)与 T1DM 呈负相关。就其发病机制,有研究发现 T1DM 发病之前,肠道菌群就已经开始发生改变,新发 T1DM 患者中与维持黏膜屏障、微绒毛黏附和分泌胰腺功能相关的宿主蛋白相关的微生物分类群被耗尽,该研究首次证明了这种改变在疾病发作前就存在于高危人群<sup>[13]</sup>。这表明通过检测肠道菌群,可以及时预防 T1DM 的发生发展,但仍需更多的研究证实其可能性。

2.2 肠道菌群与 2 型糖尿病(T2DM) 越来越多的研究证明,肠道菌群失调可能是 T2DM 发病的重要原因。WP 等<sup>[14]</sup>利用 16S rRNA 基因测序、元基因组测序和代谢组学来

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2019MH064);山东省中医药科技发展计划项目(2015078);山东省济南市临床医学科技创新计划项目(201805079)

第一作者:杨旭,女,2013 级本硕连读研究生,研究方向:中西医结合治疗内分泌疾病

通讯作者:刘素荣,女,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗内分泌疾病,E-mail:liusurong214@163.com

分析肠道菌群的组成和功能时发现,GK大鼠的肠道菌群多样性降低,菌群分布发生变化,群落间的相互作用关系改变。将同源基因簇(COG)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)注释的功能对比分析后发现,GK大鼠有5个COG功能类别属于代谢簇,33条与代谢途径相关的KEGG通路,这证明了肠道菌群与T2DM的发病密切相关。

### 3 肠道菌群调节糖尿病的可能机制

肠道菌群调节糖尿病的机制,最具代表性的是胆汁酸学说、短链脂肪酸学说、内毒素学说。诸多证据表明,肠道菌群可以通过发生慢性炎症、产生短链脂肪酸(SCFAs)、调节胆汁酸等途径调节糖脂代谢及能量平衡,从而导致肥胖、胰岛素抵抗,进而发展为糖尿病。

**3.1 肠道菌群-胆汁酸与糖尿病** 胆汁酸是一类由胆固醇合成的类固醇酸,在肝脏中合成的初级胆汁酸经过与牛磺酸或甘氨酸结合后进入肠道,而后经由肠道菌群解耦连、 $7\alpha$ -脱羟作用转化为具有生理意义的次级胆汁酸<sup>[15]</sup>,最后以信号因子的身份来激活法尼醇X受体(FXR)和胆汁酸G-蛋白偶联受体(GPBAR1,TGR-5)等,从而调节糖脂代谢及能量代谢。胆汁酸是调节肠道菌群的主要饮食因素,胆汁酸与肠道菌群可以互相作用<sup>[16]</sup>。肠道菌群中的胆盐水解酶(BSH)可催化胆汁酸水解为解耦连的胆汁酸,研究发现肠道菌群的某些菌株中BSH基因的数量及其特性可以变化<sup>[17]</sup>。AW等<sup>[18]</sup>研究发现,内源性和饮食中胆固醇对寒冷环境的加速代谢会通过替代途径导致胆汁酸合成增加,这会导致胆汁酸排泄量显著升高,肠道细菌组成发生明显变化,为冷诱导的能量消耗增加如何改变肠道微生物组提供了一种机制。

**3.2 肠道菌群-SCFAs与糖尿病** 肠道细菌从进入肠道中的未消化食物底物的发酵和转化中获得能量,特别是碳水化合物的发酵,代谢的最终产物是SCFAs,主要包括乙酸、丙酸、丁酸,它们越来越被认为是信号因子,介导食物、肠道微生物群和宿主之间的相互作用。目前普遍认为,乙酸是胆固醇合成的底物,丙酸影响脂肪生成和糖异生,丁酸是结肠细胞的主要能量来源,可提高胰岛素敏感性,并发挥抗炎、抗肥胖作用<sup>[19]</sup>。SCFAs发挥作用的方式可以是弥散或与配体受体结合,如G蛋白偶联受体(GPCR)<sup>[20]</sup>,其中GPR41和GPR43是糖脂代谢的重要调节受体。肠道中的SCFAs可抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC),使核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活性减弱,从而抑制炎症因子的释放;通过调节机体免疫细胞间接控制炎症反应;可与GPR41或GPR43作用,促进胰高血糖素样肽(GLP-1)和酪酪肽(PYY)等肠道激素分泌等<sup>[11,20-21]</sup>。尽管大部分研究表明SCFAs通过上述机制可发挥抗肥胖和抗糖尿病作用,但也有研究认为,肠中过量的SCFAs也可能导致肥胖,要解决这些矛盾,需要更详细的了解肠道菌群与能量代谢之间的机制。

**3.3 肠道菌群-内毒素与糖尿病** 脂多糖(LPS)是构成革兰氏阴性细菌细胞壁最外层的一种成分,肠道菌群紊乱会

引起肠屏障受损,LPS进入宿主循环,导致代谢性内毒素血症,诱导肥胖、IR、慢性系统性炎症的发生。肠屏障受损会导致肠道黏膜上皮免疫细胞功能出现紊乱,反之,紊乱的肠道黏膜上皮细胞也可加重肠道菌群的紊乱。LPS能够与免疫细胞CD14表面的Toll样受体结合形成复合物而激活免疫细胞,引起炎症反应状态。有研究发现高能量或高脂饮食诱导的血清LPS活性决定的代谢性内毒素血症与代谢异常密切相关,这说明肠道菌群失调引起的内毒素血症是代谢性疾病形成的一个重要因素<sup>[22]</sup>。目前大部分研究表明,与体质量增加相关的低级别炎症的发生主要归因于革兰阴性菌产生的LPS,但也有研究发现某种革兰氏阳性菌的改变与炎症发生有关<sup>[23]</sup>。肠道菌群与内毒素血症致糖尿病发生的具体机制还需进一步探索。

### 4 七味白术散可通过调节肠道菌群治疗糖尿病

大多数中药通过消化系统吸收,与肠道菌群密切相关,肠道菌群通过促进人体吸收、增强药效来参与中药活性成分的转化,也可能参与了中药毒性成分的转化<sup>[24]</sup>。正如我国著名的微生物学者魏曦曾言:“中医的四诊八纲是从整体出发,探讨人体平衡和失调的转化机制……微生物学很可能成为打开中医奥秘大门的一把金钥匙。”中医学认为,脾胃为后天之本,主运化水谷,为气血生化之源,因此,脾与消化系统密切相关,若消化系统出现问题,肠道微生态平衡也会受到破坏。七味白术散作为治疗腹泻的经典方,是近年来研究中药与肠道菌群相互作用的重点内容之一。

**4.1 七味白术散** 七味白术散出自《小儿药证直诀》,是治疗脾虚大泄大渴之方,“肌热渴泻,乃虚热也,宜用七味白术散”,其治疗消渴效果显著。该方由四君子汤(人参、白术、茯苓、甘草)加木香、藿香、葛根组成,四君子汤健脾益气,藿香化湿降浊,木香行气导滞,葛根生津止渴,全方共奏健脾生津之效。现代药理研究表明,人参皂苷能抗肿瘤、抗氧化应激、保护神经、抗疲劳<sup>[25]</sup>。白术有抗肿瘤、抗炎、调节胃肠功能等作用<sup>[26]</sup>,除此之外,白术内酯还被证实可增加葡萄糖转运体4(GLUT4)蛋白水平,并促进其易位至质膜,并在激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路上发挥作用,从而改善胰岛素抵抗,降低血糖<sup>[27]</sup>。葛根既能通过抑制内皮细胞白细胞介素-6(IL-6)的表达,下调受损血管的肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )基因表达,显著升高抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)的水平,从而影响炎症的发生<sup>[28]</sup>,又能通过调节以PI3K/PDK为中心的胰岛素信号通路,并上调胰岛素抵抗的HepG2细胞的糖转运蛋白表达量,加速葡萄糖转运进入肝细胞中并增加糖原合成来增强细胞的胰岛素敏感性<sup>[29]</sup>。木香对致炎因子具有抑制作用,还可抗菌、促胃肠动力等<sup>[30]</sup>。藿香可修护肠屏障,抑制致炎因子,抗菌,调节免疫力等<sup>[31]</sup>。

### 4.2 七味白术散通过调整肠道菌群治疗糖尿病的可能机制

**4.2.1 改善胰岛功能** 慢性炎症是导致胰岛素抵抗,从而发展为糖尿病的重要发病机制之一。大鼠病理学炎症评分与口腔、肠道菌群的丰度、多样性,以及门、属水平上的差异

菌相关<sup>[32]</sup>。七味白术散可以纠正小鼠因为肠道菌群失调引起的腹泻,同时,七味白术散在一定程度上可增加肠道菌群中肠球菌、肠杆菌、乳杆菌、双歧杆菌的菌群菌量<sup>[33-34]</sup>。缪志伟等<sup>[35]</sup>通过观察葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎(UC)小鼠在高剂量人参皂苷 Rg3 组可显著改善 UC,其机制可能通过下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6,上调 IL-10 水平,调节 Th1/Th2 平衡,抑制 NF- $\kappa$ B 活化,从而发挥抗炎、改善肠道免疫作用,并促进肠道黏膜的修复。白术挥发油、人参总皂苷合用对 5-氟尿嘧啶(5-FU)化疗诱导的小鼠肠道炎性细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  和 IL-17)的升高有抑制作用,并显著降低肠道病原菌,单用白术挥发油或人参总皂苷均不能改善 5-FU 小鼠的肠道菌群紊乱<sup>[36]</sup>。中药复方的疗效往往优于单味药,复方后活性成分的变化现并不明确,而随着对肠道菌群的了解增多,从肠道菌群的角度反向探索药性的变化成为一种可能途径。刘仕琦等<sup>[37]</sup>最新研究表明,七味白术散可以下调高脂饮食和 STZ 诱导的空腹胰岛素升高,其调节作用与 PI3K/Akt 信号通路及胰岛素的代谢效应有关。但这种影响是否是通过肠道菌群发挥作用有待进一步探讨。

4.2.2 调节肠道菌群构成 研究证明,七味白术散可以恢复菌群失调的腹泻型小鼠的细菌群落<sup>[38]</sup>。龙承星等<sup>[39]</sup>发现七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道的细菌数和大肠埃希菌数有明显的抑制作用,并能促进双歧杆菌和乳酸菌的生长。四君子汤可在一定程度上增加肠道菌群的乳杆菌属、肠球菌属,及适当恢复肠道菌群的多样性与机体免疫功能<sup>[40-41]</sup>。肠道菌群不同菌属产生不同的 SCFAs,SCFAs 水平的变化可以反映菌群结构上的改变。黄文武等<sup>[42]</sup>发现四君子汤及其单味药水煎剂在治疗番泻叶水煎液塑造的脾虚模型大鼠后,与模型组相比,白术组、茯苓组、人参组粪便中 SCFAs 水平及菌群多样性指数、相似性系数等指标均有一定程度的改善,表明其可以修复部分受损的肠道菌群,炙甘草组对指标无改善,并对四君子汤中各药味的贡献度大小进行排序发现:白术组 > 茯苓组 > 人参组 > 甘草组。刘艳艳等<sup>[43]</sup>通过 PCR-DGGE、DNA 测序技术分析人参皂苷灌胃后小鼠肠道内的菌群结构变化,发现荧光假单胞菌和丁酸梭菌数量明显增加。

## 5 结 语

肠道菌群紊乱可引发代谢性疾病,与糖尿病的发生发展密切相关。故深度关注肠道菌群,及早干预调整肠道菌群,对防治糖尿病大有裨益。除了七味白术散,葛根苓连汤、泻心汤等中药在改善胰岛素抵抗、调整肠道菌群等方面,均作出了初步研究。相信随着相关研究的不断深入,肠道菌群与糖尿病之间的关系会越来越清晰,通过调整肠道菌群防治糖尿病及其并发症,会成为新的方向和新的治疗措施。肠道菌群是人体内的不可或缺的一部分,将其作为新的靶点,对相关疾病进行预防和治疗是一项值得我们探索的医学研究。

## 参考文献

- [1] AP, NM, CM, et al. Microbiota and metabolic diseases [J]. *Endocrine*, 2018, 61(3):357-371.
- [2] MJ B, NT P. PART 1: The human gut microbiome in health and disease [J]. *Integrative Medicine (Encinitas, Calif.)*, 2014, 13(6):17-22.
- [3] PC B, MA M, KS S, et al. The gastrointestinal microbiome: a review [J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2018, 32(1):9-25.
- [4] CB, VS, EH, et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030 [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(5):963-970.
- [5] HP, AE, CD, 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.
- [6] RS K, EL, JS, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition [J]. *Cell Metabolism*, 2017, 26(4):611-619.
- [7] 许辉, 袁年存, 饶文胜, 等. 内毒素调控假说: Roux-en-Y 胃肠旁路术缓解 2 型糖尿病的潜在途径 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(11):871-874.
- [8] 谢绍锋, 黄莉吉, 狄红杰, 等. 中医药基于肠道菌群调节防治肥胖研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(11):2474-2479.
- [9] 赵佳, 向雪松. 生命不同阶段肠道菌群变化及其影响因素 [J]. *卫生研究*, 2020, 49(1):155-159.
- [10] WR, MA E, JK S, et al. Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2020, 65(3):695-705.
- [11] QM, YL, PL, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 117(9):109138.
- [12] OC, LK, KM, et al. The bacteriome at the onset of type 1 diabetes: a study from four geographically distant African and Asian countries [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018, 144(10):51-62.
- [13] PG G, JA M, DL, et al. Intestinal metaproteomics reveals host-microbiota interactions in subjects at risk for type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(10):2178-2186.
- [14] WP, JH, JY, et al. Integrated 16S rRNA Sequencing, metagenomics, and metabolomics to characterize gut microbial composition, function, and fecal metabolic phenotype in non-obese type 2 diabetic goto-kakizaki rats [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10:3141.
- [15] 龚彤, 陈国芳, 刘超. 肠道菌群——胆汁酸通路对代谢性疾病的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(12):953-955.
- [16] XZ, FH, AZ, et al. Bile acid is a significant host factor shaping the gut microbiome of diet-induced obese mice [J]. *BMC Biology*, 2017, 15(1):120.
- [17] ZS, YC, XL, et al. Taxonomic profiling and populational patterns

- of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome [J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 9.
- [18] AW, CJ, MC R, et al. Cold-induced conversion of cholesterol to bile acids in mice shapes the gut microbiome and promotes adaptive thermogenesis [J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(7): 839-849.
- [19] 袁霄潇, 罗飞宏. 肠道菌群与肥胖、糖尿病关系的研究进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26(2): 346-350.
- [20] CH K, JP, MK. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation [J]. *Immune Network*, 2014, 14(6): 277-288.
- [21] 周达, 范建高. 肠道菌群-SCFAs 在代谢性疾病中的作用研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(3): 330-332.
- [22] MT V. Altered gut microbiota; a link between diet and the metabolic syndrome [J]. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2018, 16(7): 321-328.
- [23] BD P, WZ, KC, et al. Integrative personal omics profiles during periods of weight gain and loss [J]. *Cell Systems*, 2018, 6(2): 157-170.
- [24] 刘程智, 王莹, 梁倩, 等. 肠道菌群与中药相关性研究进展 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(8): 828-834.
- [25] 李贵明, 李燕. 人参皂苷药理作用研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(8): 1024-1027.
- [26] 顾思浩, 孔维崧, 张彤, 等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 69-73.
- [27] CL C, HC H, HC L, et al. Sesquiterpenes from baizhu stimulate glucose uptake by activating AMPK and PI3K [J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2016, 44(5): 963-979.
- [28] 陈玲玲. 葛根素作用研究进展 [J]. *实用中医药杂志*, 2013, 29(2): 140-142.
- [29] 黎宇, 罗新新, 严奉东, 等. 葛根上调肝胰岛素抵抗 HepG2 细胞 OB-R, IRS2, GLUT1 和 GLUT2 蛋白调节糖代谢的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(10): 1939-1944.
- [30] 魏华, 彭勇, 马国需, 等. 木香有效成分及药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2012, 43(3): 613-620.
- [31] 徐雯, 吴艳清, 丁浩然, 等. 广藿香的药理作用及机制研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(10): 103-106.
- [32] 张世洋, 刘美辰, 唐飞, 等. 人参、白术有效组分群对慢性萎缩性胃炎大鼠口腔、肠道菌群的影响 [J]. *中成药*, 2020, 42(1): 48-54.
- [33] 孙必强, 周英, 刘卫东, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调小鼠肠黏膜和血清 TNF- $\alpha$ , IL-6 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(4): 95-100.
- [34] 孙必强, 周英, 刘卫东, 等. 不同剂型七味白术散对腹泻小鼠肠道菌群失调和肠黏膜紧密连接蛋白的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(12): 2835-2837.
- [35] 缪志伟, 严晶, 顾鸣佳, 等. 人参皂苷 Rg3 对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 Th1/Th2 失衡的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(1): 47-51.
- [36] JW, WF, SZ, et al. Ameliorative effect of atractylodes macrocephala essential oil combined with panax ginseng total saponins on 5-fluorouracil induced diarrhea is associated with gut microbial modulation [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, 238: 111887.
- [37] 刘仕琦, 李冀, 王艳. 七味白术散对糖尿病小鼠肝脏组织 PI3K-Akt 信号通路的调节作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(20): 153-160.
- [38] 郭抗萧, 彭买姣, 彭昕欣, 等. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响 [J]. *微生物学通报*, 2018, 45(7): 1470-1478.
- [39] 龙承星, 刘又嘉, 邓天好, 等. 蔗糖对七味白术散与酵母菌联合治疗菌群失调腹泻的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(11): 1241-1244.
- [40] 孟良艳, 陈秀琴, 石达友, 等. 四君子汤对脾虚大鼠肠道菌群多样性的影响 [J]. *畜牧兽医学报*, 2013, 44(12): 2029-2035.
- [41] 吴秀, 周联, 罗霞, 等. 四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2): 12-14.
- [42] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11): 8-15.
- [43] 刘艳艳, 张凯, 关家伟, 等. 人参皂苷对 BALB/c 小鼠肠道菌群的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(6): 1041-1045.

(收稿日期: 2020-08-29)

(上接第 177 页)

- [23] 霍金金, 褚耀诚, 金娜, 等. 基于转录组测序分析研究枸杞多糖对育肥猪肠黏膜免疫功能的作用机制 [J]. *动物营养学报*, 2021, 33(2): 1100-1110.
- [24] 盛洪达, 李洪祥, 关斌, 等. 基于网络药理学和分子对接的八宝丹治疗病毒性肝炎潜在机制研究 [J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35(1): 93-101.
- [25] R TJ, J KM, P SC, et al. Into the eye of the cytokine storm [J]. *Microbiology & Molecular Biology Reviews*, 2012, 76(1): 32-36.
- [26] 武鹏飞, 庞雪, 辛学知. 基于网络药理学的枳术丸治疗慢传输型便秘的潜在分子机制 [J]. *山东医药*, 2020, 60(32): 27-30.
- [27] 马雪巍, 刘传佳, 唐学贵. 增液汤对慢传输型便秘大鼠结肠 AQP3 和血清中 NOS 的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(5): 64-68, 270-271.
- [28] 吴京霓, 刘瑞敏, 许丹妮, 等. 基于 GC-MS 技术及网络药理学探讨醒脑静注射液入脑成分抗脑缺血损伤的作用机制 [J]. *中草药*, 2021, 52(3): 808-820.
- [29] 李开富, 蒋燕丽, 庞娣, 等. 轻微型肝性脑病中西医结合治疗探讨 [J]. *大众科技*, 2019, 21(9): 54-56.
- [30] SCHLIESS F. Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm [J]. *Biological Chemistry*, 2006, 387(10): 1363-1370.
- [31] 李洁, 赵江明, 王黎, 等. 轻微型肝性脑病发病机制的研究进展 [J]. *山东医药*, 2019, 59(35): 103-105.

(收稿日期: 2021-03-16)