

基于从肝论治的气络调节探讨肠道菌群-胆汁酸轴改善2型糖尿病胰岛素抵抗^{*}

王宇¹, 宋佳媛², 王丽³, 张乃文³, 朴春丽^{3**}

(1. 长春中医药大学中医学院 长春 130000; 2. 长春中医药大学中西医结合学院 长春 130000;
3. 广州中医药大学深圳医院(福田) 深圳 518000)

摘要:研究发现,肠道菌群和胆汁酸代谢在2型糖尿病胰岛素抵抗(Type 2 diabetes mellitus-insulin resistance, T2DM-IR)的发生和发展中发挥了重要作用。近年来研究表明,肝失疏泄导致的肝气络形气转化失常是T2DM-IR的病机关键,且与肠道菌群和胆汁酸代谢失调关系密切。本文深入探讨了肠道菌群与胆汁酸代谢在中医从肝论治的气络调节中的重要作用,揭示其对促进胰岛素敏感性提升以及能量代谢平衡的积极影响,为临床治疗2型糖尿病提供参考和借鉴价值。

关键词:肠道菌群失调 胰岛素抵抗 2型糖尿病 胆汁酸代谢 气络学说

doi: 10.11842/wst.20240104004 中图分类号: R587.1 文献标识码: A

胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是一种生理状态,常见于肝脏、骨骼肌、白色脂肪组织等靶器官胰岛素敏感性下降,减少葡萄糖摄取和利用,导致代偿性胰岛素分泌增加。IR是2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的特征,预计到2045年,该流行病将进一步上升至7.8亿人^[1]。IR是由遗传和环境因素共同引起的,但其发病机制尚不清楚^[2]。肠道菌群及胆汁酸代谢产物可直接或间接参与肝脏糖脂代谢紊乱。肠道菌群失调,会导致细菌或内毒素移位,并通过门静脉直接损伤肝脏,诱发和加重IR;受损的肝脏会进一步加重肠道分泌、吸收、屏障、循环等功能障碍,增加肠道黏膜通透性,促使大量肠道内细菌、内毒素等通过门静脉进入肝脏,进而对肝脏造成双重打击,形成恶性循环^[3-5]。2型糖尿病胰岛素抵抗(Type 2 diabetes mellitus-Insulin resistance, T2DM-IR)在中医中虽无明确的病名记载,但根据其临床表现将其归

属于“消渴”范畴,正如《诸病源候论》曰“夫消渴者,渴不止,小便多是也”^[6]。中医认为肝失疏泄是T2DM-IR的病机关键,且与肠道菌群和胆汁酸代谢失调关系密切^[7-9]。消渴与肝失疏泄有着密切联系,肝主疏泄,太过则旺,不及则郁,郁则其病多壅遏,旺则多胀痛。肝失疏泄、散精失常是IR的根本,故提出从肝论治为改善T2DM-IR的重要举措。本文将通过对从肝论治改善T2DM-IR作用机制探讨,为临床提供新的治疗途径和方向。

1 肠道菌群-胆汁酸轴在T2DM-IR发生和发展中的作用

肠道菌群作为人体最复杂多样的微生物群落,常通过与宿主间的相互作用调控肠道稳态。研究显示,肠道菌群及其代谢物是糖尿病的关键调控因子,可通过多种途径或多种机制参与疾病的发生与发

收稿日期:2024-01-04

修回日期:2024-04-17

^{*} 国家自然科学基金委员会面上项目(82374380):基于胆汁酸介导的TGR5/GLP-1环路探究解毒通络调肝方调控肠肝轴改善T2DM-IR作用机制,负责人:朴春丽;深圳市科技创新委员会科技计划项目(JCYJ20220531091409022):解毒通络调肝方通过FXR-FMO3通路调控肠肝轴改善T2DM-IR作用机制的研究,负责人:朴春丽;深圳市福田区卫生健康系统科研项目(FTWS2022036):基于肠肝轴探讨解毒通络调肝方对T2DM合并NAFLD患者胆固醇反转运的临床观察,负责人:王丽。

^{**} 通讯作者:朴春丽(ORCID:0009-0004-2458-7536),主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:中西医结合防治内分泌代谢性疾病。

展,主要涉及胆汁酸的代谢过程^[4,10],其改变可影响宿主的胰岛素敏感性和胰岛素分泌,导致IR并诱发T2DM^[11-14]。胆汁酸不仅参与消化和吸收,还具有调节能量代谢的功能,肠道菌群通过调节胆盐水解酶可重塑胆汁酸代谢,导致胆汁酸浓度下降和代谢紊乱,而影响GLP-1的分泌,进一步促进IR的发生和发展^[15-16]。

肠道菌群通过调节胆汁酸的代谢循环对整体代谢产生深远影响^[17]。已有研究表明,国内一项对345例中国T2DM患者的粪便样品进行微生物基因组分析的研究发现,受试者的肠道菌群出现中等程度紊乱,提示肠道菌群基因的改变在T2DM的发生、发展中起着至关重要的作用^[18]。肠道菌群的紊乱可能导致革兰氏阴性菌比例的升高,伴随脂多糖的增加,从而引发机体内代谢性内毒素血症。值得注意的是,一些致病菌生成的脂多糖具有进入血液的能力,诱发慢性炎症状态,从而破坏胰岛细胞上的受体,降低胰岛素敏感度和利用度,致使血糖水平升高。这一病理过程直接损害了胰岛 β 细胞的结构和功能,为IR的发生创造了条件^[19],此外肠道菌群的失调还可能导致肠道屏障通透性的增加^[20-21]。炎症因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等的释放引起了肠道紧密连接蛋白的错误定位和表达降低。这使得细菌脂多糖能够随着胆汁酸一同通过门静脉直接进入肝脏,导致初级胆汁酸增加、次级胆汁酸减少,导致胆汁酸代谢紊乱,最终诱发IR^[10,22]。此外,Larsen等^[23]发现,T2DM患者IR与肠道菌群-胆汁酸轴失调具有显著相关性,推测其机制可能与胆汁酸代谢失常有关,乳酸杆菌的减少降低了胰岛素敏感性和远端肠道胆汁酸水平;阿克曼菌属的丰度在患有T2DM个体中显著降低,其丰度与血清 β -鹅粪去氧胆酸水平呈负相关,进而降低胰岛素分泌,形成葡萄糖耐量的不良损害^[24]。肠道菌群可能是通过影响回肠胆汁酸-TGR5信号传导调节餐后胰高血糖素样肽1反应产生IR^[15,25-26]。因此,肠道菌群-胆汁酸轴与T2DM-IR关系密切。

2 肝失疏泄与T2DM-IR的关系

2.1 T2DM-IR主要病机特征——肝失疏泄

虽然中医古代文献中并未详细记载此病,然而依据IR的临床特征,可以将其归属于糖尿病前期和糖耐量受损期,这一阶段在中医中被称为“脾瘅”。当病情

进一步恶化进入并发症阶段时,则称之为“消瘅”^[27]。在中医理论中,IR与痰湿、膏脂等病理因素高度相关^[28]。这些黏稠的病理物质,破坏了机体的“阴平阳秘”平衡,长期积累的毒邪,最终触发了本病。传统中医认为,“消渴”的本质在于“阴虚引起的燥热”,但也有观点认为肝的疏泄功能是阴阳转化的枢纽,“肝失疏泄”才是其根本原因^[29-30]。刘鸿恩在《医门八法》中提到“肝气痛……至于克制脾土,使饥不得食,食不得化;渴不能饮,饮不能消,以致诸症丛生”,肝气痛会影响脾土的运化功能,食物无法正常转化;张锡纯在《医学衷中参西录》中强调“肝为气化之始”,同时,叶天士《临证指南医案·三消》云“心境愁郁,内火自燃,乃消渴大病”,诸气愤郁,皆属于肝,压力、心火、情志均由肝脏调节,也是消渴的主要因素。

邪自太阳传至太阴则腹满而咽干,未成渴也;邪至少阴口燥舌干而渴,未成消也;至厥阴消渴者,热甚能消水也,饮水多而小便少者,谓之消渴。纵观历代文献,黄元御在《四圣心源》中云:“消渴者,足厥阴(肝)之病也。”这是首次提出消渴与肝的联系,为消渴从肝论治提供了理论依据。同时,这也为后来的学者在审证求因和辨证论治肝源性糖尿病时提供了有价值的参考。消渴之病责之于肝,肝主疏泄、调畅气机,若肝的疏泄功能正常,则气机调畅、气血调和、经脉通利,各脏腑功能活动正常。

2.2 T2DM-IR的主要病理基础——血浊难用和散精失常

在IR时,糖脂代谢失衡的病理状态与肝失疏泄、气络虚损、血络瘀滞相符合。肝失疏泄导致的血浊难用和散精失常,是T2DM-IR的主要病理基础,贯穿疾病的整个病程。肝失疏泄与IR的关系主要体现在以下两方面:一是疏泄不及,常因情志抑郁,肝气不舒,三焦气机不得畅达,相火内郁于肝络,火不蛰藏,则脾胃运化失常,食壅生热,滞而生痰,散精失常,水谷不能转化为精微而产生痰湿、浊瘀等病理产物。二是疏泄太过,常因暴怒,或气郁化火,导致肝气亢逆升发太过,或气火上逆,形成肝脾气滞、肝胃气滞或胆汁泄逆异常,则脾虚肝乘,气机不畅,血行艰涩受阻,也可成为痰为湿,血浊难用造成IR(见图1)。

中医理论认为,肝主疏泄,具有发陈启新之用,而调节气机和气血是其主要功能。因此,当肝失去疏泄功能时,不仅气血运行受阻,还会引起代谢紊乱和毒

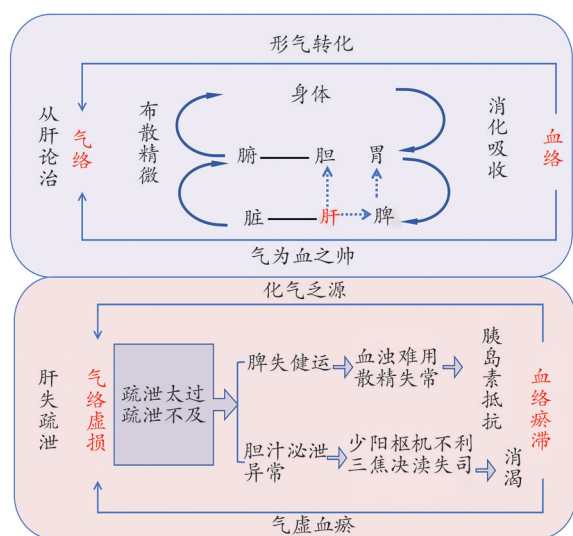


图1 从肝论治与T2DM-IR的关系

素内泛,造成疾病的发生。所以,治疗IR的关键在于从肝论治,通过疏肝畅气方法来调节脏腑功能。现代研究发现,大柴胡汤能有效提高胰岛素敏感性,改善T2DM患者的IR和糖脂代谢^[31]。解毒通络调肝方能通过调节内质网应激信号通路和减少炎症因子,有效改善IR,彰显出从肝论治在治疗T2DM-IR中的重要性和有效性^[32]。

3 肝失疏泄与肠道菌群-胆汁酸轴的关系

3.1 中医角度分析相关性

在中医学中,肝脏承担“疏泄”的重要职责,具有调节身体气血流通、情绪平衡及促进消化吸收等方面的作用。徐灵胎注《本经》则以“木能疏土”解之,是谓肝胆属木、脾胃属土,肝胆能助肠胃化食,而胆汁能助小肠化食之理。食物的消化吸收依赖于胆汁的分泌和排泄,而胆汁的分泌、排泄是在肝气的疏泄作用下完成的。故若其散而肝木太过,相火内寄于肝,怒则伤肝,相火动者,风火鼓激,其势横逆,阴不制阳,血受煎迫而入肠化物,损伤肠络,造成肠道菌群组成结构变化,影响次级胆汁酸循环。正是由于厥阴疏泄的作用,少阳的物质转化能得以发挥,厥阴气化又通过对少阳相火的疏泄影响才能顺利进行,胆汁和肝脏的相互作用对于维持人体内部能量的稳定流动至关重要。若其散而肝木不足,势必下乘中土,脾湿胜之,土必弱而时满,导致气滞湿阻,则出现肠鸣矢气、肠道菌群失衡、胆汁酸分泌异常、便溏不爽等症状。如《沈氏尊生

书》中云“胃痛,邪干胃脘病也。唯肝气相乘为尤甚,以本性暴,且正克也”指出,肝脏可横逆乘克脾胃小肠,进而使其纳运受盛功能受到影响,造成肠道菌群和胆汁酸代谢失衡,进一步加重IR的发作。

3.2 现代医学角度分析相关性

在现代医学的视野中,肝脏不仅在血糖调节和对抗IR方面发挥关键作用,还在维持胆汁酸和肠道菌群之间的生理平衡中扮演着至关重要的角色。肝脏是胆汁酸的合成中心,同时也调控循环流程,确保这些关键的消化辅助物质从肝脏经由肝胆循环传输至小肠,并在肠道菌群的消化后,大部分被有效回收再次回到肝脏,胆汁酸是肝脏与肠道之间信号交流的基石^[33]。肠道内的微生物群体与胆汁酸存在着复杂的双向相互作用网络:胆汁酸影响肠道菌群的组成和功能,同时,肠道菌群也能够对胆汁酸进行代谢,产生次级胆汁酸衍生物。当肝脏的疏泄功能受到干扰,胆汁酸的正常分泌和循环以及肠道菌群的组成和活性都会受到影响。这些变化可能导致肠道菌群与胆汁酸代谢的不平衡,从而影响肠道乃至全身的健康状况。研究显示,针对肠道微生物群的口服降糖药物不仅有效地减少肝脏脂肪积聚,还会引起肠道微生物群特定的变化,并减少肠道胆汁酸的吸收。这些变化与IR之间可能存在重要的联系^[34-35]。此外,虽然肝脏一直被视为二甲双胍的主要作用部位,但实际上肠道是二甲双胍诱导葡萄糖吸收率最高的组织。通过促进肠肝轴的相互作用,二甲双胍可影响肠道微生物群,增加胆汁酸含量,并提高胰高血糖素样肽1的分泌,从而减少肝脏的葡萄糖产生^[36]。

4 基于从肝论治的气络调节探讨肠道菌群-胆汁酸轴改善T2DM-IR

4.1 肝气络的提出

吴以岭院士团队将传统的脉络学说与临床实践相融合,创新性地构建了气络学说^[37-38]。以脏腑、经络、气血为核心的气络学说的中心思想为“承制调平”。具体而言,“承”象征着人体内部系统的和谐共生,强调了维持生命稳态的重要性。与之相对,“制”则指出了生命体内系统冲突与平衡的超越,尤其在病理状态下展现了自我调节与恢复的能力。“调”是中医治疗的核心,强调与自然的协调,通过激发自愈力来达到疾病治疗的目的。“平”既是治疗目标也是效应规律,通过干预疾病

状态提升机体的自适应与自修复能力,最终实现健康的平衡^[39]。根据气络学说内容,肝络可分为肝气络与肝血络^[40]。张隐庵在《本草崇原》中言:“益气者,益血中之气也”,故气顺则一身之津液随气而顺矣。维持肝中络气可以发挥调节、温养、防御、信息传导、自稳调控等功能,对肝主疏泄具有重要意义。

气的运动主要表现为升降与出入,体内气机的升降能够保持人体自稳调控状态,而气的出入则通过与外界的物质能量交换来维持生命机体的营养代谢,从而保持人体内外环境的和谐平衡。伴随气络、气机的升降与出入,发生着气、血、津液、精形气转化的气化运动,这是生命机体与外界自然及机体内部不同脏腑组织之间进行的物质交换与能量代谢过程。人体脏腑、经络、腠理、官窍等都是气机升降的场所,若肝脏疏泄功能正常,则气机升降正常,能使人体达到阴平阳秘的状态。所谓“百病生于气”,即指肝脏功能失常,健康的生命状态就会遭到破坏,故有“气乱则病”“气治则安”之说。

4.2 “调肝”“通络”是临床治疗 T2DM-IR 的有效方法

导师朴春丽基于毒邪理论和络病学说指导内分泌代谢性疾病的防治,认为肝失疏泄导致的肝之气络

形气转化失常与内分泌代谢系统调节糖脂代谢活动具有密切相关性^[41]。由于络脉是毒邪传变之通道,肝失疏泄日久不解,形成脾失运化,胆失通利的复杂的不平衡状态,膏、脂、痰、浊、瘀等毒邪使水谷精微形气转化失常。肝络损伤引发络气虚滞、精不化气和毒邪内蕴是其主要病机,继而引发 IR。

导师认为肝气络虚损可能与肠肝轴失衡导致的肠道菌群结构和胆汁酸代谢紊乱密切相关。由于肝失疏泄,相火内郁于络,郁积化生火热毒邪,损伤气络,气化功能减退,引发血津液精之间的形气转化失常,导致水谷精微生成、输布和排泄出现障碍,日久,内生毒邪,膏、脂、痰、浊、瘀等久蕴成毒,在微观层面则表现为高糖、高脂、炎症因子等应激因素可使人体肠道微生态与其代谢产物稳态失衡,胆汁酸代谢失调,致病菌繁殖增加等,可直接导致糖尿病及 IR 的发生(图2)。从肝论治意在于“疏其血气,令其调达”,维持气络的正常生理功能对指导 T2DM-IR 的治疗具有重要价值^[41-44]。

解毒通络调肝方是导师基于“肝失疏泄”理论指导下研制的中医药防治 2 型糖尿病的有效复方,以“通络”“调肝”并举,临床上能有效降低血糖水平、改善胰

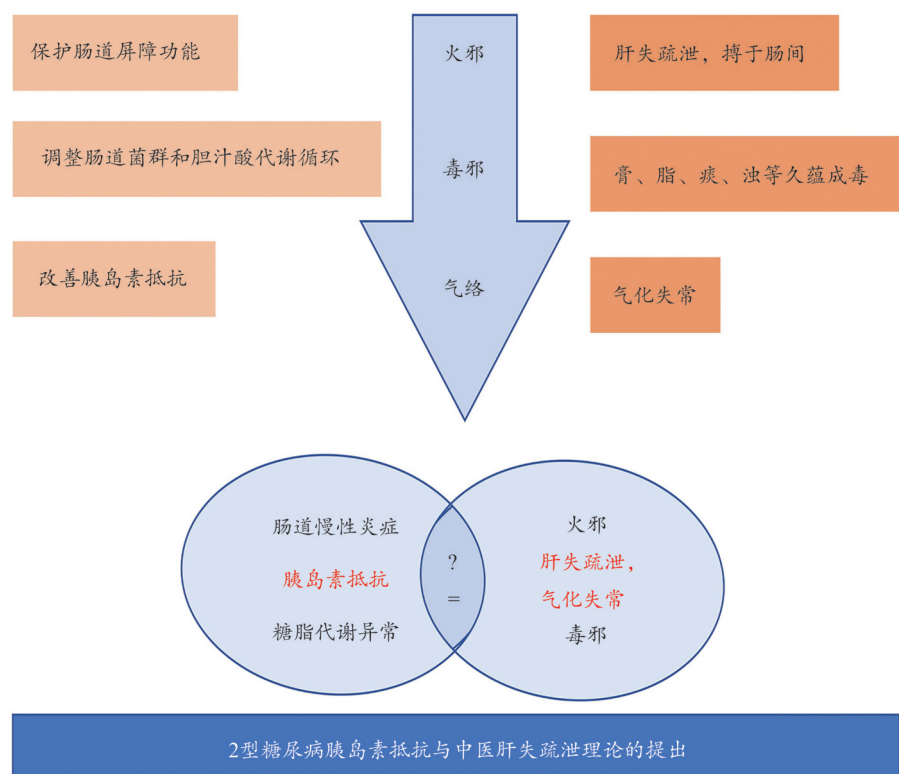


图2 基于肠肝轴对从肝论治 T2DM-IR 的理论探讨

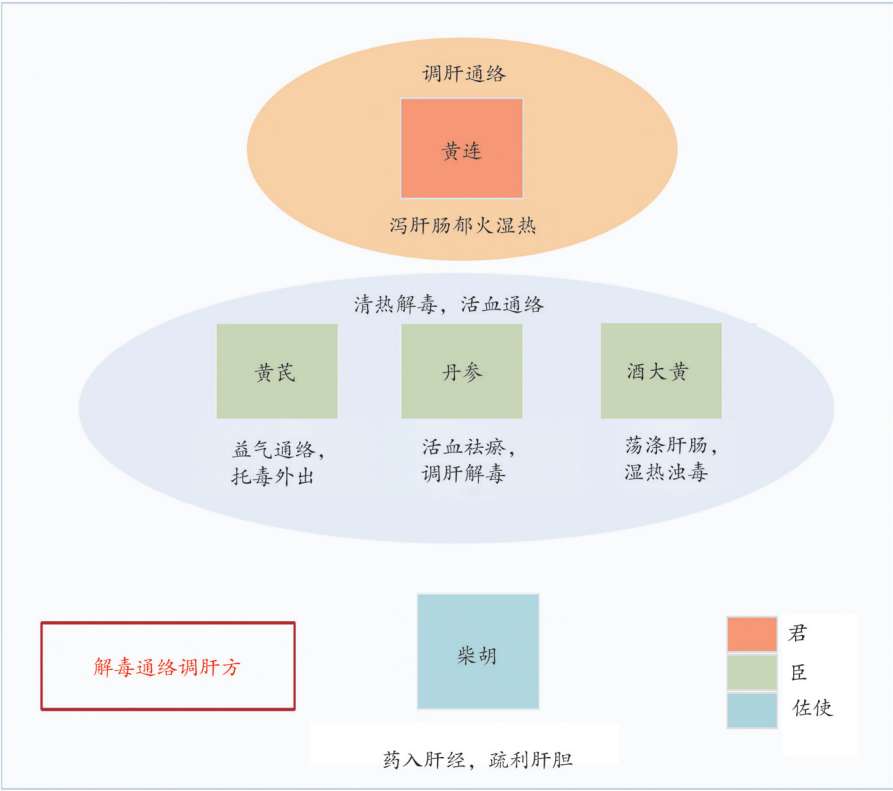


图3 解毒通络调肝方组成

胰岛素抵抗。解毒通络调肝方由黄连、黄芪、丹参、酒大黄、柴胡等组成,方中黄连擅泻肝肠郁火湿热,调肝通络为君药;生用黄芪益气通络,托毒外出,恢复脏腑气机,丹参活血祛瘀、调肝解毒,酒大黄荡涤肝肠湿热浊毒,共为臣药;柴胡引药入肝经,且疏利肝胆,畅达气机,为佐使药。全方脏腑通调,畅达气机,升降有序,共奏疏肝通络、化瘀解毒、清热泄浊之功(见图3)。解毒通络调肝方在宏观上可恢复由于肝失疏泄、损伤脉络引发脏腑功能运化失常而导致的水谷精微生成、输布和排泄出现障碍。在微观层面上可恢复由于高糖、高脂、炎症因子等应激因素引起的人体肠道微生态与其代谢产物稳态失衡等^[43]。

一项纳入 96 例肝胃郁热型 T2DM 合并非酒精性脂肪肝患者的临床试验中^[44],随机分为中药组和对照组,对照组给予常规西医治疗,中药组在对照组的基础上加用解毒通络调肝方。观察两组患者干预前后的脂肪肝分度、中医证候积分、糖代谢相关指标的糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后血糖、胰岛素抵抗指数和临床总有效率等。研究发现与对照组相比,中药组治疗后的中医证候积分、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后血糖,均有显著下降($P<0.01$),脂肪肝严重程度、胰岛

素抵抗指数明显降低,具有统计学意义($P<0.05$)。中药组的中医证候疗效有效率和临床总有效率明显优于对照组($P<0.05$)。

5 小结与展望

中药可以多靶点、全方位地控制肠道菌群,从而恢复菌群稳态,修复受损的肠黏膜屏障,改善胆汁酸代谢,从而有效改善 IR。如今,肠道菌群转化中药和中药靶向肠道菌群治疗疾病已成为生命科学的重要发现^[45]。越来越多的中医研究显示了肠肝轴在 T2DM-IR 的发展中扮演了关键角色,也是研究中医以阐明中医深奥理论的一种方式^[46]。在中医理论中,这种失调被解释为“肝失疏泄”。《血证论·脏腑病机论》曰:“木之性主于疏泄,食气入胃,全赖肝木气以疏泄之,而水谷乃化”。食物中的精微成分转变为人体的各类营养素,需依赖肝脏的疏泄作用来完成。肝气络虚损导致阴阳转化失常,从而影响精微物质的分布和利用,进而使得血浊难用和散精失常,气血津液精的相互转化以及糖脂代谢活动均受到显著影响。提出从肝论治消渴,旨在促进肠肝轴平衡,减少毒邪产生,可以有效改善 IR。这种方法帮助机体正常吸收

和应用葡萄糖,从而改善IR。因此,这种基于调节肠肝轴的治疗方法可能是改善IR和治疗T2DM的重要机制,但目前仍存在诸多不足。首先,中药的作用机制尚未完全明确,多靶点作用增加了研究复杂性。其

次,中药的标准化和质量控制仍需加强,以确保其有效性和稳定性。未来,将深入研究肠肝轴的因果作用,探索中药从肝论治靶向肠道菌群治疗疾病的更多可能性,为临床应用提供更有力的支持。

参考文献

- 1 Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al.* IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109119.
- 2 James D E, Stöckli J, Birnbaum M J. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(11): 751-771.
- 3 Gao L L, Ma J M, Fan Y N, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide combined with aerobic exercise ameliorated nonalcoholic fatty liver disease through restoring gut microbiota, intestinal barrier and inhibiting hepatic inflammation. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183:1379-1392.
- 4 Barber T M, Kabisch S, Pfeiffer A F H, *et al.* Metabolic-associated fatty liver disease and insulin resistance: a review of complex interlinks. *Metabolites*, 2023, 13(6):757.
- 5 Chu Z, Hu Z, Luo Y, *et al.* Targeting gut-liver axis by dietary lignans ameliorate obesity: evidences and mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023:1-22.
- 6 隋·巢元方. 诸病源候论. 北京: 人民卫生出版社, 1955:6.
- 7 李艳杰, 倪青. 从肝论治2型糖尿病胰岛素抵抗. 北京中医药, 2022, 41(3):244-247.
- 8 李光美, 赵伟, 张婷. 从肠道有益菌群可激活AhR/ILC3s信号通路探讨解毒化浊法改善2型糖尿病胰岛素抵抗的理论机制. 环球中医药, 2022, 15(8):1415-1417.
- 9 李鸣, 马重阳. 基于胆汁酸信号探讨中医“肝主疏泄”的生物学基础. 山西中医药大学学报, 2023, 24(1):110-113.
- 10 Zhang F, Yuan W, Wei Y, *et al.* The alterations of bile acids in rats with high-fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetes and their negative effects on glucose metabolism. *Life Sci*, 2019, 229:80-92.
- 11 Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabińska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients*, 2020, 12(5):1305.
- 12 Wang D, Wang J X, Yan C, *et al.* *Gastrodia elata* Blume extract improves high-fat diet-induced type 2 diabetes by regulating gut microbiota and bile acid profile. *Front Microbiol*, 2022, 13:1091712.
- 13 Meng Q, Li Y, Xu Y, *et al.* *Acetobacter* and *Lactobacillus* alleviate the symptom of insulin resistance by blocking the JNK-JAK/STAT pathway in *Drosophila melanogaster*. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(1):166901.
- 14 Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, *et al.* Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1. *Cell*, 2018, 175(4):947-961.
- 15 Wang Q, Lin H, Shen C, *et al.* Gut microbiota regulates postprandial GLP-1 response via ileal bile acid-TGR5 signaling. *Gut Microbes*, 2023, 15(2):2274124.
- 16 Zhang H Y, Tian J X, Lian F M, *et al.* Therapeutic mechanisms of traditional Chinese medicine to improve metabolic diseases via the gut microbiota. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:110857.
- 17 Li M, Cheng D, Peng C, *et al.* Therapeutic mechanisms of the medicine and food homology formula Xiao-Ke-Yin on glucolipid metabolic dysfunction revealed by transcriptomics, metabolomics and microbiomics in mice. *Chin Med*, 2023, 18(1):57.
- 18 Qin J, Li Y, Cai Z, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012, 490(7418):55-60.
- 19 Yari Beygi H, Farrokhi F R, Butler A E, *et al.* Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8152-8161.
- 20 Zhou W, Chen G, Chen D, *et al.* The antidiabetic effect and potential mechanisms of natural polysaccharides based on the regulation of gut microbiota. *J Funct Foods*, 2020, 75:104222.
- 21 Makki K, Brolin H, Petersen N, *et al.* 6 α -hydroxylated bile acids mediate TGR5 signalling to improve glucose metabolism upon dietary fiber supplementation in mice. *Gut*, 2023, 72(2):314-324.
- 22 Ma Y, Shan K, Huang Z, *et al.* Bile acid derivatives effectively prevented high-fat diet-induced colonic barrier dysfunction. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(10):e2200649.
- 23 Larsen I S, Choi B S, Föh B, *et al.* Experimental diets dictate the metabolic benefits of probiotics in obesity. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2192547.
- 24 Zhang J, Ni Y, Qian L, *et al.* Decreased abundance of *Akkermansia muciniphila* leads to the impairment of insulin secretion and glucose homeostasis in lean type 2 diabetes. *Adv Sci*, 2021, 8(16):e2100536.
- 25 Shah M, Laurenti M C, Dalla Man C, *et al.* Contribution of endogenous glucagon-like peptide-1 to changes in glucose metabolism and islet function in people with type 2 diabetes four weeks after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). *Metabolism*, 2019, 93:10-17.
- 26 Gribble F M, Reimann F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(4): 226-237.
- 27 陈朝阳. 中医药从肝论治糖尿病的现代文献用药规律及网络药理学研究. 长沙: 湖南中医药大学硕士学位论文, 2023.
- 28 向磊, 王文佳, 俞琦. 基于中医脾胃论探讨2型糖尿病发病的炎症机制. 贵州中医药大学学报, 2023, 45(3):5-8.
- 29 依秋霞, 张泽. 李敬林学术思想传承——重视情志, 从肝论治消渴.

- 辽宁中医杂志, 2017, 44(4):699-701.
- 30 于淼, 朴春丽, 南征. 2型糖尿病胰岛素抵抗从毒损肝络论治的理论初探. 上海中医药杂志, 2007, 41(3):18-20.
 - 31 王玉萍, 李涛, 雷焱. 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. 临床医学研究与实践, 2023, 8(31):95-98.
 - 32 金美英. 基于IRE1/JNK通路探讨解毒通络调肝方对2型糖尿病大鼠改善胰岛素抵抗及胰岛细胞凋亡的机制研究. 长春: 长春中医药大学博士学位论文, 2019.
 - 33 Zeng Y, Wu Y, Zhang Q, *et al.* Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases. *mBio*, 2024, 15(1): e0203223.
 - 34 Zhang X, Ren H, Zhao C, *et al.* Metagenomic analysis reveals crosstalk between gut microbiota and glucose-lowering drugs targeting the gastrointestinal tract in Chinese patients with type 2 diabetes: a 6 month, two-arm randomised trial. *Diabetologia*, 2022, 65(10):1613-1626.
 - 35 Sansome D J, Xie C, Veedfald S, *et al.* Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: role of bile acids. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(2):141-148.
 - 36 Barroso E, Montori-Grau M, Wahli W, *et al.* Striking a gut-liver balance for the antidiabetic effects of metformin. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(7):457-473.
 - 37 李红蓉, 吴以岭. 络病研究的传承与创新. 南京中医药大学学报, 2022, 38(12):1075-1085.
 - 38 吴以岭. 气络学说论——《气络论》序. 疑难病杂志, 2018, 17(2): 184-186.
 - 39 张慧. “运脾法”中药津力达颗粒对糖尿病前期棕色脂肪调节作用研究. 南京: 南京中医药大学博士学位论文, 2019.
 - 40 司远, 车念聪, 杜宇琼, 等. 浅析“肝络病”概念与特点. 环球中医药, 2016, 9(2):214-216.
 - 41 徐慧琛, 唐程, 朴春丽. 朴春丽从肝论治消渴病. 吉林中医药, 2022, 42(2):162-165.
 - 42 于淼, 朴春丽, 南征. 解毒通络调肝散对胰岛素抵抗大鼠肝脏NF- κ B及MCP-1表达的影响. 中国老年学杂志, 2010, 30(16):2306-2308.
 - 43 潘韦韦, 金美英, 李敏, 等. 基于“毒邪”理论的调控自噬对2型糖尿病的干预. 中国老年学杂志, 2020, 40(5):1091-1095.
 - 44 徐菁晗. 解毒通络调肝方干预2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床及代谢组学研究. 广州: 广州中医药大学博士学位论文, 2023.
 - 45 Tawulie D, Jin L, Shang X, *et al.* Jiang-Tang-San-Huang pill alleviates type 2 diabetes mellitus through modulating the gut microbiota and bile acids metabolism. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154733.
 - 46 Li X, Wu D, Niu J, *et al.* Intestinal flora: a pivotal role in investigation of traditional Chinese medicine. *Am J Chin Med*, 2021, 49(2):237-268.

To Explore the Effect of Gut Microbiota-Bile Acid Axis on Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus Based on Liver-Oriented Therapy with Qi Colligation Regulation

WANG Yu¹, SONG Jiayuan², Wang Li³, ZHANG Naiwen³, PIAO Chunli³

(1. School of Chinese Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130000, China;

2. College of Integrative Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130000, China;

3. Shenzhen Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine (Futian), Shenzhen 518000, China)

Abstract: Studies have found that gut microbiota and bile acids metabolism play an important role in the occurrence and development of type 2 diabetes mellitus and insulin resistance (T2DM-IR). Recent studies have shown that the abnormal transformation of qi and Liver-qi collaterals caused by liver dysfunction is the key to the pathogenesis of T2DM-IR, which is closely related to intestinal flora and bile acid metabolism disorders. This article delves into the crucial role of intestinal microbiota and bile acid metabolism in regulating qi and collaterals within traditional Chinese medicine treatment from a hepatic perspective. It unveils its favorable impact on enhancing insulin sensitivity and achieving balance in energy metabolism, thereby offering valuable references for clinical management of T2DM.

Keywords: Intestinal flora disorder, Insulin resistance, Type 2 diabetes mellitus, Bile acid metabolism, Qi collaterals theory

(责任编辑: 李青)