

精准医学背景下的糖尿病中医药防治思路

倪 青

[作者简介] 倪青,医学博士,主任医师,教授,博士生导师。中国中医科学院广安门医院内分泌科主任、国家卫生和计划生育委员会及国家中管局国家重点专科“中医内分泌科”主任、中国中医科学院“中医内分泌学”学科带头人。兼任国家中医临床研究基地糖尿病研究联盟秘书长,中华中医药学会糖尿病分会常委,中国中西医结合学会内分泌专业委员会常委兼秘书长、中国中医药研究促进会专科专病专业委员会及内分泌专业委员会副会长,世界中医药学会联合会内分泌专业委员会副会长兼秘书长,中国医师协会中西医结合分会内分泌学专家委员会执行主任委员,北京中西医结合学会内分泌专业委员会主任委员、国家食品药品监督管理局新药审评专家、国家自然科学基金评审专家等。先后承担国家级课题 42 项。发表学术论文 540 多篇(SCI 收录 18 篇)。先后获国家科技进步奖二等奖 2 项,北京市科技进步奖二、三等奖各 1 项,中国中西医结合学会科技成果一等奖 2 项、二等奖 1 项、三等奖 1 项,中华中医药学会科学技术奖一等奖 2 项、二等奖 1 项。曾被评为北京市“科技新星”、“学习之星”、“优秀中青年中医师”等称号。2017 年入选国家卫生和计划生育委员会“有突出贡献的中青年专家”。

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.001

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是严重危害人类健康的慢性病之一。我国糖尿病的患病人数居全球首位,相关医疗花费占国民医疗总支出的 13%^[1,2]。DM 已成为我国重大的公共卫生问题,防治形势十分严峻。中医药治疗糖尿病已有几千年的历史,古代医家所创诸方沿用至今。随着现代精准医学理念的临床渗透,应借鉴现代药理学、病理生理学等研究成果,糖尿病中医药治疗手段与方法走进了新的发展时代。

一、精准医学理念使糖尿病中医谴方用药趋于精准

在精准医疗模式的背景下,针对糖尿病的病理生理特点,将单味中药及其活性成分与血糖异常因素相结合,中药降糖具有充分证据,临床疗效不断提高。基于精准医疗中医 T2DM 治疗有了“靶向性”选药路径。在辨证治疗的基础上,结合 T2DM 的病因病机以及中药的药性特点,有针对性地选择对 T2DM 的客观指标,如糖化血红蛋白、血糖、血脂、胰岛功能、体重等有明确改善作用、对患者的主症有确切治疗作用的中药,应用于处方中,从而实现对 T2DM 的客观指标、症状、证候等多个方面的综合性、特异性、针对性治疗,使治疗目标更加精准。基于精准医疗的中药在糖尿病治疗中的“靶向”性选择主要分为 4 类。

1.“疾病靶药”,在精准诊断前提下,合理使用靶方、靶药:古文记载中有很多辨病论治的“靶药”,如《神农本草经》中所载的常山截疟,海藻治癰,黄连、鸦胆子治疗痢疾,《肘后备急方》中所载的青蒿治疗疟疾等,均为对病治疗。如选用葛根芩连汤治疗 T2DM,现代临床研究证实本方有确切的降糖作用,同时改善了肠道湿热证证候^[3];运用芪药消渴胶囊治疗早期糖尿病肾病可有效降低 24h 尿微量白蛋白定量,改善患者的肾功能,起到保护肾脏的作用^[4]。中医学从证候、症状着手,通过辩证论治,使机体重新恢复“阴平阳秘”的状态,亦可起到治愈疾病的目的。

2.“症状靶药”,通过靶药迅速改善主症、其他症状及体征:根据主症合理选用靶药能迅速改善主症、其他症状及体征。如糖尿病胃肠功能紊乱所伴有的呕吐多使用半夏、生姜合苏叶黄连汤以和胃止呕;胃胀多使用枳术汤以行气消痞,增强胃肠动力;糖尿病慢性肾脏疾病患者出现乏力、腰膝酸软、小便有泡沫等症状,多以固肾敛精的生地黄、山茱萸、五倍子治疗;糖尿病患者口干多以瓜蒌牡蛎散、乌梅丸等生津止渴、清热养阴;糖尿病合并脂肪肝以虎杖、鬼箭羽、五味子为靶药,以保肝降酶^[5~7]。

3.“临床指标靶药”,精准选择改善异常指标的有效中药:根据临床理化指标,合理选择具有现代药理学依据的指标改善靶药,能迅速提高疗效。如黄连、知母、苦瓜、人参、天花粉具有降低糖化血红蛋白、血糖等指标作用;红曲、五谷虫、绞股蓝、山楂等可有

基金项目:首都卫生发展科研专项基金资助项目(首发 2016-1-4151)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院

通讯作者:倪青,电子信箱:niqing669@163.com

效改善胆固醇、甘油三酯等指标；葛根、薏苡仁、车前子、金钱草、粉萆薢、威灵仙可降低高尿酸血症患者血清中尿酸、肌酐的含量，抑制痛风石及肾结石形成，并促使痛风石溶化^[8,9]。

4.“病因靶药”，即审“因”论治，截断T2DM发病与血糖难控的源头：所谓病因，就是引起疾病的原因，又称为致病因素。“因”一除，疾病亦随之改善。DM的发病与遗传因素、环境污染、自身免疫，以及不良生活方式等密切相关。体质与遗传因素密切相关，是疾病发生的“背景”因素，特定体质与某一种或某一类疾病密切相关。如痰湿体质与糖尿病合并代谢综合征密切相关，故使用中药早期干预，积极改善偏颇体质，调节机体代谢紊乱，实现对特殊体质人群T2DM病因的早期干预^[10]。在1型糖尿病的治疗中，有报道证实使用雷公藤可对抗胰岛细胞抗体的产生，减轻胰岛β细胞破坏，从而延缓疾病进程，这是一种针对胰岛素抗体的对因治疗。另外，临床治疗的过程中，除常见的药物、饮食、运动因素外，存在一些严重阻碍药物降糖疗效的诱因，这些诱因就是“血糖难控因素”，临幊上最常见的有失眠、便秘、情绪波动、感染、汗出过多、月经失调以及皮肤瘙痒等。消除这些血糖难控因素，疗效迅速提高，收获“事半功倍”。

临幊治疗中，基于精准医疗方法在寻找既可以改善疾病的证候与症状，又兼顾到疾病的“靶”。“异病同治”是中医诊疗的特色之一，现代许多不同的疾病包含着相同的证候，使用同种方剂治疗，比如复方丹参滴丸，对于冠心病具有良好的疗效，同时又可改善糖尿病肾脏疾病、非增殖期视网膜病变等微循环障碍的状态^[11~13]。在这种状态下，笔者针对不同疾病的相同证候，辨证可采用同样的方剂进行治疗，为了使治疗更为精准，需要加入不同的靶药，针对不同的疾病特征、病位，特异的症状等，有利于临床疗效的提高。在冠心病中加入通阳散结的薤白、瓜蒌等药；在糖尿病微血管病变加入水蛭粉、三七等活血通络。再比如梔子、肉桂经药理学研究证实均有降低血糖作用，但梔子性苦寒，功专清火，肉桂温热，长于温补，因此，在临床应用中，梔子常常用于T2DM早期火热炽盛阶段，肉桂常常应用于T2DM中晚期肾阳亏虚阶段；而旋覆花同样具有降糖作用，但因长于降气止呕故多用治糖尿病胃轻瘫表现呕吐、呃逆等胃气上逆症状者。具有相同药理作用的不同中药，因其性味、归经不同，所针对的病机有别，临床应用时应有所区别^[14]。

二、基于精准医疗的靶药剂量选择与应用

基于精准医疗和现代药理学研究，中药具有独立降糖的功效，且临床不良事件发生率低。中药降糖的强度和持续时间，关键在于如何选对合适靶药剂量。一般在准备辨证的基础上，急、危、重症及血糖居高不下的情况，靶药量宜大。如同样是胃肠湿热，如果是糖尿病，就需要较大剂量使用黄连，如果是其他疾病，就不用或不一定需大剂量的使用；同样是血瘀证，糖尿病需要用大剂量的鬼箭羽，冠心病就不一定用或不一定大剂量用。在糖尿病肾病患者引起的水肿中加茯苓60~120g可有效缓解水肿；以川乌30~60g治疗糖尿病周围神经痛；无论糖尿病病性虚实，在辨证论治方药中加用较大剂量的黄连、人参等，因二者具有显著降糖作用。诸如此类，均属于靶药重用，实践中效果良好^[5]。

三、基于精准医疗的中药降糖靶成分选择

1. 黄连主要靶成分为小檗碱：黄连来源于毛茛科植物黄连，三角叶黄连或云连的干燥根茎，具有清热燥湿，泻火解毒的功效^[15]。动物实验和临床研究表明，黄连及其有效成分生物碱对于改善糖尿病及其并发症的各种症状具有明显效果。目前，黄连已经分离出来的生物碱主要有小檗碱、巴马汀、药根碱、黄连碱、甲基黄连碱、木兰碱等，其中小檗碱含量最高（占6.88%~13.64%），降糖作用最明显^[16,17]。黄连调节糖脂代谢的疗效确切，机制复杂。Yin等发现小檗碱对36例新发的T2DM患者的空腹血糖(fasting-bloodglucose, FBG)、餐后血糖(post-loadplasmaglucose, PBG)、糖化血红蛋白(hemoglobinA1c, HbA1c)和甘油三酯(triglyceride, TG)均具有降低作用。随后的试验纳入48例血糖控制较差的患者，采用随机对照的研究设计，治疗组患者在服用二甲双胍的基础上增加服用小檗碱，对照组仅服用二甲双胍，疗程3个月，结果表明，治疗组患者的空腹胰岛素(fastingplasmainsulin)以及HOMA-IR分别减少了28.1%和44.7%。说明小檗碱具有良好的改善糖脂代谢的作用，可单独应用，也可与二甲双胍等药物联用，以提高临床疗效，另外，小檗碱毒性不良反应小，适合肝肾功受损、不适合服用西药的患者。

Zhang等表明，小檗碱改善HbA1c和FBG的疗效与二甲双胍和罗格列酮接近，其机制可能与提高胰岛素抗体的表达相关；并且小檗碱降低TG的能力优于二甲双胍和罗格列酮，且无毒性不良反应发生。另

外,付燕等通过动物实验发现药根碱也有降糖作用,由此提示了药根碱也是黄连治疗 T2DM 的有效成分之一。黄连除了具有降糖作用外,对糖尿病的并发症也有一定的改善作用。研究表明,黄连在体内外均能够抑制醛糖还原酶(aldosereductase, AR)活性,临床研究中黄连对 AR 活性的抑制作用更加明显,患者在应用甲钴胺的基础上,合并小檗碱治疗可显著改善糖尿病患者并发周围神经病变的症状^[18]。Meta 分析显示,小檗碱能够降低糖尿病肾病患者的血糖、尿微量白蛋白、胆固醇和 C - 反应蛋白水平,且无明显毒性不良反应^[19]。

2. 人参主要靶成分为人参皂苷、人参多糖、人参提取物、人参多肽:人参具有补脾益肺、生津止渴、大补元气、复脉固脱的功效。《本草经疏》曰:“消渴者,津液不足之侯也。气回则津液升,津液升则渴自止也”。作为治疗 T2DM 的常用中药,人参成了越来越多的科学家攻克 T2DM 难的关注点^[20]。现代研究发现,人参具有降血糖功效的成分包括人参皂苷、人参多糖、人参提取物、人参多肽等,这些成分对正常及多种糖尿病动物模型的血糖浓度均有调整作用;其中人参皂苷在治疗和改善 T2DM 及其并发症方面最具有显著效果^[21]。有报道指出,人参皂苷的不同单体都能对抗不同糖尿病模型引起的高血糖,增强胰岛素对糖代谢的影响。郑永仁等^[22]通过实验证实,用人参皂苷 Rg1 治疗 T2DM 大鼠,6 周后对血糖浓度和胰岛素含量均有调节作用。人参皂苷中的 Rb1、Rb2、Rb3 也有降低血糖的作用,其作用与胰岛素增敏剂作用类似^[23]。

人参降糖机制复杂,可能与其促进胰岛素分泌、增加血清胰岛素含量及敏感度、改善胰岛素抵抗、促进外周组织和靶器官对糖的利用、延缓肠道对葡萄糖的吸收、调节多个糖尿病相关基因的表达、促进葡萄糖的利用、提高免疫功能等有关^[21,24]。研究表明,人参皂苷类物质对 3T3 - L1 脂肪细胞中葡萄糖的转运、葡萄糖转运受体 4 向细胞膜的异位及糖原合成都有增强作用。Ni 等研究发现,人参皂苷能增加糖尿病患者 PPAR γ mRNA 的水平,降低其胆固醇、甘油三酯和血糖水平,说明人参皂苷能改善 PPAR γ mRNA 的表达和脂质代谢,可作为 T2DM 的辅助治疗药物。Bang 等^[25]进行了一项韩国红参降低血糖作用的临床研究。纳入糖代谢异常患者 41 例,采用随机、双盲、安慰剂平行对照的研究设计,共观察 12 周。结果表明,韩国红参具有较好的降低血糖作用,可能与改

善胰岛素抵抗相关。马林沁等^[26]纳入了人参、红参的相关随机对照试验,对人参、红参的提取物制剂、中成药及注射剂、以人参为主要成分的中药复方进行了 Meta 分析。结果表明,在其他非中药干预措施、西药标准治疗或常规治疗的基础上,联合中药人参制剂具有一定的改善胰岛素抵抗和血糖水平的效应,且安全性良好。

人参不仅可用于对 1、2 型糖尿病的治疗,同时其对糖尿病并发症——糖尿病肾病的治疗也有显著效果。Park 等检测了 PPD 衍生物(人参皂苷 Rb1 等)对糖尿病血管系膜细胞外纤维连结蛋白表达的影响。研究表明,其能抑制纤维连结蛋白的表达,人参皂苷 Rb1 和 Rb2、Rg3 都能够抑制血管系膜细胞纤维连结蛋白的表达;同时 Rb1 能抑制葡萄糖诱导的 p44/p42MAPK, p38MAPK, JNK/SAPK 和 Akt 的磷酸化,以上结果显示,Rb1 是 PPD 主要的衍生物,且 Rb1 通过 MAPK - Akt 途径抑制高糖诱导的纤维联接蛋白的表达,从而对糖尿病肾病有保护作用。

3. 生地主要靶成分为环烯醚萜苷类和糖苷类:生地为玄参科植物地黄的块根,具有清热滋阴、凉血活血之功效。地黄中含有多种化学成分,以环烯醚萜苷类和糖苷类为代表。环烯醚萜苷类的主要成分梓醇可以体外调节脂肪细胞的糖脂代谢;通过促进 β -内啡肽释放,提高葡萄糖转运率,增加葡萄糖利用,抑制糖异生,降低链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠血糖^[27]。青海省科技厅的一项最新研究成果表明,从地黄中提取其有效成分梓醇可有效治疗糖尿病,其功效由于传统的化学药物。梓醇在体内吸收迅速,绝对生物利用度达 66.9%,且制剂稳定、毒性不良反应小,适用于临床 T2DM 的治疗。梓醇治疗 T2DM 的机制与其激活内源性 β -内啡肽通路、增强骨骼肌对葡萄糖的摄取、增加肝糖原的合成、减少小肠对葡萄糖的吸收、改善胰岛素抵抗、减少细胞外基质的增殖和蓄积以及抗氧化等相关。这些药理作用表明梓醇在治疗糖尿病及其并发症方面有着光明的前景^[28]。其他成分如地黄多糖可以通过促进胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽(GIP)的分泌,有效降低肥胖糖尿病大鼠的体重、FBG、TG、胆固醇等指标,同时使胰岛素水平提高,对肥胖糖尿病大鼠起到治疗作用。

地黄寡糖可降低糖尿病大鼠血糖、血脂,通过重建内分泌调节网络而维持葡萄糖稳态。同时可减轻肝细胞脂肪变性,从而达到保护肝脏的作用,其作用

机制可能与其增强肝组织抗氧化作用,减缓糖尿病对肝组织的损伤有关^[29]。地黄叶中梓醇含量高于块根,有研究使用地黄叶提取物作用于四氧嘧啶诱导的糖尿病模型小鼠,可有效降低血糖,其疗效与盐酸二甲双胍类似^[30]。王胜娟等^[31]认为,地黄可以降低糖尿病大鼠的血糖,抑制炎性因子,明显改善糖尿病大鼠的微炎症状态,为糖尿病治疗提供了新的思路。地黄中多种成分对糖尿病慢性肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)具有良好的治疗作用。Dong 等发现口服 60mg/kg 和 120mg/kg 梓醇可显著减少糖尿病鼠肾脏体重指数、FBG 和 HbA1c,同时可降低尿蛋白以及血尿素氮,梓醇有效改善糖尿病肾组织功能和结构的早期改变可能与下调血管紧张素Ⅱ、转化生长因子β1 和结缔组织生长因子的分泌及其 mRNA 的表达来减少 ECM 增殖和蓄积有关。地黄多糖能够通过调节 PPARγ 信号通路相关蛋白的表达对 DKD 大鼠起到治疗作用^[32]。

4. 鬼箭羽降糖靶成分:鬼箭羽为卫矛科卫矛属植物卫矛的带翅嫩枝或枝翅,具有破血、通经、杀虫、等功效。药理研究表明,鬼箭羽具有降血糖、调血脂及延缓动脉粥样硬化等作用,临床对于治疗 T2DM、高血脂症、动脉硬化等效果显著。陈云华等从鬼箭羽降糖有效部位得到 6 种化合成分,分别为香橙素(aromadendrin)、表木栓醇(epifriedelanol)、原儿茶酸(proto catechuic acid)、β-谷甾醇(β-sitosterol)、槲皮素(quercetin)和芦丁(rutin)。鬼箭羽降糖机制普遍认为与降低血清胰岛素、胰高血糖素和丙二醛,改善糖耐量、血液流变学和微循环,纠正脂质代谢的紊乱,提高超氧化物歧化酶的活力,降低空腹血清胰岛素、升高胰岛素敏感指数有关,其降血糖的作用优于降尿糖的作用^[33]。

实验结果显示,鬼箭羽对 T2DM 大鼠胰岛 β 细胞形态学的影响,发现其可以显著降低糖尿病小鼠的空腹血糖值,对胰岛 β 细胞具有一定的保护作用。用鬼箭羽配合二甲双胍治疗血瘀证 T2DM30 例,显效 11 例,有效 16 例,总有效率达 90%;同时鬼箭羽组可有效改善胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白以及全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、红细胞压积,结果均优于单独应用二甲双胍组。提示鬼箭羽对血瘀证 T2DM 患者调节脂质代谢及改善血液流变学的作用具有良好疗效。鬼箭羽可显著降低大鼠血糖、空腹胰岛素水平,提高胰岛素敏感指数;可改善脂代谢紊乱,还可降低血清炎性因子 TNF-α 和

CRP,提高血清脂联素水平。具有防治作用的中药大部分为补虚类中药、清热类中药、益气类中药、滋阴生津类中药等,还有部分活血类、利水渗湿类中药,其现代研究的结果也为治疗提供了实验依据。

参考文献

- 中国糖尿病治疗费用每年 1734 亿人民币(250 亿美元)[J]. 糖尿病天地·教育刊,2010,12:38
- Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9):948–559
- Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during all eviation of type - 2 diabetes with a Chinese herbal for mula [J]. ISMEJ, 2015, 9(3):552–562
- 倪青, 姜山, 肖月星, 等. 茜药消渴胶囊逆转 2 型糖尿病慢性肾脏疾病白蛋白尿的临床观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(9): 808–810
- 全小林. 糖络杂病论(第 2 版)[M]. 北京:科学出版社, 2014:1
- 车慧, 刘文科, 郭允, 等. 从“膏浊病”理论谈代谢综合征合并脂肪肝的治疗[J]. 中医杂志, 2012, 53(7):560–562
- 倪青, 姜山, 肖月星, 等. 茜药消渴胶囊治疗早期糖尿病肾病多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8):2479–2482
- Pang B, Zhou Q, Zhao TY, et al. Innovative thoughts on treating diabetes from the perspective of traditional Chinese medicine[J]. EvidBased Complement Alternat Med, 2015, 2015:905432
- 倪青, 孟祥. 高尿酸血症和痛风中医认识与治疗[J]. 北京中医药, 2016, 36(6):529–535
- 许璇璇, 李玲孺, 郑燕飞, 等. 从痰湿体质切入干预糖尿病前期预防糖尿病[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3):614–616
- 杨戈, 姜燕, 李军, 等. 复方丹参滴丸干预冠心病血瘀证凋亡相关基因临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10):153–157
- 慕永辉, 郭川, 方彩霞. 复方丹参滴丸对糖尿病肾病患者尿蛋白及血脂水平的 Meta 分析[J]. 中国新药杂志, 2015, 31(1):37–41
- 马梦瑾, 田晨光, 赵志刚, 等. 复方丹参滴丸治疗早期糖尿病视网膜病变的疗效[J]. 世界中医药, 2016, 11(3):450–453
- 全小林, 刘文科, 于波. 论现代药理研究成果在糖尿病临床治疗中的应用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(5):5–7
- 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:化学工业出版社, 2010
- Pang B, Yu XT, Zhou Q, et al. Effect of Rhizoma Coptidis (Huanglian) on treating diabetes mellitus [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:921416
- Pang B, Zhao LH, Zhou Q, et al. Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus [J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015:905749
- 叶爱丽, 赵红霞, 龚利亚. 黄连素联合甲钴胺治疗初诊 2 型糖尿病周围神经病变疗效及对血 Hey 和 hs-CRP 水平的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(6):564–566
- 姚金铭, 宋秀玲, 王焕君, 等. 黄连素(小檗碱)治疗糖尿病肾病疗效和安全性的系统评价[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 23(9):4396–4401

- 4 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome [J]. *Nature*, 2012, 486: 207 – 214
- 5 Zhang M, Chekan JR, Dodd D, et al. Xylan utilization in human gut commensal bacteria is orchestrated by unique modular organization of polysaccharide – degrading enzymes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: E3708 – 3717
- 6 Putignani L, Del Chierico F, Vernocchi P, et al. Gut microbiota dysbiosis as risk and premorbid factors of IBD and IBS along the childhood – adulthood transition [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22 (2): 487 – 504
- 7 Giongio A, Gano KA, Crabb DB, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes [J]. *ISME J*, 2011, 5: 82 – 91
- 8 Murri M, Leiva I, Gomez – Zumaquero JM, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case – control study [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 46 – 50
- 9 Toivonen RK, Emani R, Munukka E, et al. Fermentable fibres condition colon microbiota and promote diabetogenesis in NOD mice [J]. *Diabetologia*, 2014, 57: 2183 – 2192
- 10 Gill S, Mihai P, Robert T, et al. Metagenomic analysis of the human diaital gut [J]. *Science*, 2006, 312 (1355): 1355 – 1359
- 11 Schwietz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects [J]. *Obesity*, 2010, 18 (1): 190 – 195
- 12 Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non – diabetic adults [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (2): e9085
- 13 Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome – wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490 (7418): 55 – 60
- 14 Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes [J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92 (1087): 286 – 300
- 15 Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes sourcebook authors: type 1 diabetes through the life span: a position state-
- ment of the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (7): 2034 – 2054
- 16 Wen L, Ley RE, Volchkov PV, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes [J]. *Nature*, 2008, 455 (7216): 1109 – 1113
- 17 Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, et al. Early life treatment with vancomycin propagates Akkermansiamuciniphila and reduces diabetes incidence in the NOD mouse [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (8): 2285 – 2294
- 18 Alam C, Bittoun E, Bhagwat D, et al. Effects of a germ – free environment on gut immune regulation and diabetes progression in non – obese diabetic (NOD) mice [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (6): 1398 – 1406
- 19 Kriegel MA, Sefik E, Hill JA, et al. Naturally transmitted segmented filamentous bacteria segregate with diabetes protection in nonobese diabetic mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (28): 11548 – 11553
- 20 Wang X, Ota N, Manzanillo P, et al. Interleukin – 22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes [J]. *Nature*, 2014, 514 (7521): 237 – 241
- 21 Mariño E, Richards JL, McLeod KH, et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18 (5): 552 – 562
- 22 Lin L, Zhang JQ. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases [J]. *BMC Immunol*, 2017, 18 (1): 2
- 23 Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes [J]. *Nature*, 2008, 455 (7216): 1109 – 1113
- 24 Remely M, Aumueller E, Jahn D, et al. Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity [J]. *Benef Microbes*, 2014, 5 (1): 33 – 43

(收稿日期:2017 – 06 – 07)

(修回日期:2017 – 06 – 22)

(上接第 4 页)

- 20 Shishtar E, Sievenpiper JL, Djedovic V, et al. The effect of ginseng (the genus panax) on glycemic control: a systematic review and meta – analysis of randomized controlled clinical trials [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107391
- 21 薛涛,夏朝霞,邬丽莎,等. 人参降糖作用的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2014, 16 (5): 428 – 432
- 22 郑永仁,刘传凤,王礴,等. 人参皂苷 Rg1 对 2 型糖尿病大鼠模型血糖调控作用 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25 (20): 18 – 22
- 23 UzayisengaR, AyekaPA, WangY. Anti – diabetic potential of panax notoginseng saponins (PNS): a review [J]. *Phytother Res*, 2014, 28 (4): 510 – 516
- 24 马萍,胡荣,王小英,等. 中药人参治疗糖尿病的研究进展 [J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15 (1): 63 – 65
- 25 Bang H, Kwak JH, Ahn HY, et al. Korean red ginseng improves glucose control in subjects with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, or newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *J Med Food*, 2014, 17 (1): 128 – 134
- 26 马林沁,张京春,刘玥,等. 中药人参制剂对胰岛素抵抗干预效应的 meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16 (7): 819 – 827
- 27 陈立,程瑾,杨明炜,等. 桤醇对 3T3 – L1 脂肪细胞糖脂代谢的影响及其机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24 (2): 111 – 115
- 28 许瑞,刘莉,毕艳平,等. 桤醇对糖尿病及其并发症作用的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13 (9): 1082 – 1085
- 29 刘影,刘涛,赵晓军,等. 地黄寡糖对二型糖尿病大鼠糖脂代谢及肝脏超微结构的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31 (11): 1312 – 1316
- 30 赵素霞,王娟娟,张振凌,等. 地黄叶与桑叶降血糖作用研究 [J]. 中医学报, 2015, 30 (10): 1411 – 1413
- 31 王胜娟,陈瑶,李朝玲,等. 地黄对于糖尿病大鼠微炎症状态的作用 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16 (15): 2828 – 2830
- 32 康伟,王肃. 地黄多糖对糖尿病肾病大鼠模型的治疗作用及对 PPAR – γ 信号通路的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35 (9): 30 – 37
- 33 孙瑞茜,彭静,郭健,等. 鬼箭羽的现代药理作用研究成果 [J]. 环球中医药, 2015, 8 (2): 245 – 248

(收稿日期:2017 – 11 – 27)

(修回日期:2017 – 11 – 30)