

2 型糖尿病合并肥胖的中西医防治策略述评

魏军平 晏蔚田

〔作者简介〕 魏军平,中国中医科学院广安门医院主任医师、教授、博士生导师,兼任中国中西医结合学会内分泌专业委员会主任委员。从事糖尿病、甲状腺等内分泌代谢疾病临床及基础研究。主持完成世界卫生组织、国家自然科学基金资助项目等课题 36 项。获中国中西医结合学会科学技术奖一等奖 2 项、二等奖 2 项、三等奖 3 项,中华中医药学会科学技术奖二等奖 2 项、三等奖 1 项,北京市科技进步二等奖、三等奖各 1 项,首都职工优秀技术创新成果奖 1 项,中国中医药研究促进会一等奖 1 项。主编、参编书籍 30 余部,发表科研学术论文 148 篇。

摘 要 本文通过梳理肥胖 2 型糖尿病发病的相关机制及综合防治措施,认为防治的关键在于控制肥胖的加剧,从而缓解胰岛素抵抗及胰腺 β 细胞功能缺陷。在饮食方面,除做到均衡膳食、控制热量外,对进餐顺序和禁食时间的安排也有助于改善糖脂代谢,同时还能通过补充益生菌或合生元来调节肠道菌群;运动方面,推荐有氧结合抗阻力训练。此外,中西医结合应用在改善症状、降低指标上较单纯西医治疗更具优势。

关键词 肥胖 2 型糖尿病 综合防治

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.001

糖尿病(diabetes mellitus, DM)和肥胖是 21 世纪两大严峻的公共卫生事件,据我国 2020 年发布的流行病学调查结果显示,DM 患病率高达 12.8%^[1]。1980~2013 年世界范围内超重和肥胖成人总数增长了 27.5%^[2]。前瞻性研究表明,长期体重增长不但会升高 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病率,还会加重多种并发症,带来较高的致残和死亡风险,严重影响患者的生活质量,威胁其身心健康^[3]。近年来,青少年发病的 T2DM 正急剧增加,与其他年龄段比较,年轻型 T2DM 与肥胖的关系更为密切,大血管及微血管并发症的发展更加迅速,口服降糖药的耐受性及反应性也都较差^[4]。因此,如何有效防治肥胖 T2DM 是亟待解决的全球健康问题。

一、肥胖 2 型糖尿病病理机制

T2DM 合并肥胖的病理机制复杂,其关键在于由脂肪过剩带来脂毒性所引起的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛 β 细胞功能障碍。

1. 炎症环境与脂毒性:低度的慢性炎症是 T2DM、肥胖的病因及症状组成部分。当肥胖患者体内脂质超过脂肪细胞的存储能力时,脂肪细胞的储脂能力下降,同时过多的脂质会抑制胰岛素的抗脂解作

用,导致血浆中脂质尤其是游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)水平的升高^[5]。FFAs 又通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR-4)等通路介导的免疫细胞(如巨噬细胞)活跃来促进炎性细胞因子的分泌,进而激活脂肪细胞的脂解作用,产生更多 FFAs 来进一步活化巨噬细胞,最终机体尤其是脂肪组织长期处于低度炎性状态^[6]。炎性状态下,参与胰岛 β 细胞获得和维持身份的转录因子如 Ngn3、Pdx1 以及信号通路 FoxO1、Notch 和 Wnt 会发生变异,从而诱导 β 细胞去分化来加重 DM^[7]。脂毒性还能通过活性氧和内质网应激来影响胰岛素的分泌^[6]。此外,过多的脂质异位堆积在肝脏和骨骼肌当中,能增加肝脏糖异生和葡萄糖输出量,降低骨骼肌对胰岛素的敏感度,从而引发 IR 和高血糖^[8,9]。

2. 血糖调节紊乱:除胰岛素和胰高血糖素能直接调控血糖外,肠促胰素等物质也对血糖具有直接或间接的影响。肠道分泌的胰高血糖素样肽-1(GLP-1, glucagon-like peptide-1, GLP-1)具有促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、增加周围组织对葡萄糖的利用、抑制胃排空等葡萄糖依赖性降糖作用。但血液中的 GLP-1 会在短时间内被二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)分解而丧失降糖活性。研究发现,消瘦和肥胖健康人群的空腹 GLP-1 水平没有差异,但在口服葡萄糖之后,肥胖人群的 GLP-1 分泌

基金项目:中国中医科学院 2019 年中医药“一带一路”国际合作专项课题(44217)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院

水平及循环水平都会下降^[10,11]。另一项研究也表明,血清 DPP-4 水平与内脏脂肪含量呈正相关^[12]。提示肥胖能通过升高 DPP-4 水平的间接方式或抑制餐后 GLP-1 分泌的直接方式引起血糖水平的升高,从而加速糖尿病的发生。

二、相关危险因素

此外,肥胖 T2DM 还与肠道菌群紊乱、神经内分泌调节失衡及遗传物质改变密切相关。

1. 肠道菌群紊乱:肠道菌群平衡协调对宿主的健康至关重要。例如由膳食纤维发酵所产生的代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)和琥珀酸盐具有保持肠道完整性、调节局部或全身免疫系统、保证外周组织器官功能的发挥、调节宿主神经心理状态等重要作用^[13,14]。影响肠道微生物构成的因素有很多,除饮食和抗生素外,还会受到运动、睡眠以及精神压力等方面的影响^[15]。与正常人群比较,肥胖 T2DM 患者的肠道菌群多样性较低,同时厚壁菌门/拟杆菌门比值较高,放线菌、波多杆菌和其他微生物群落如产甲烷菌的分布也都有所改变^[14]。这些变化可引发能量失衡、内毒素血症、低度炎症、脂肪水平升高、胰岛素和瘦素抵抗、脑-肠轴紊乱等危害。

2. 神经内分泌调节失衡:中枢神经系统尤其是下丘脑,对能量代谢具有关键的调控作用。一项对 2809 例受试者进行为期 3 年的跟踪调查发现,抑郁症会使 T2DM 的发生风险增加 52%,并与肥胖共同作用导致 DM 的发生^[16]。脑-肠-微生物轴对进食具有重要的调节作用,长期的高脂肪、低纤维饮食将会通过影响脑-肠-微生物轴来诱导迷走神经和下丘脑饱足机制的解除,从而增加进食量,引起血糖水平的升高^[17]。

3. 遗传物质改变:T2DM 和肥胖都具有明显的遗传倾向和家族聚集性。表观遗传学作为一种将环境和遗传因素相联系的重要机制,对生活方式如饮食、运动习惯等导致的肥胖型 T2DM 具有重要的阐释意义。一项历时 7 周的随机对照试验分别向受试者提供含过量饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFAs)和过量多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)的饮食,结果发现两组患者在体重增加方面相一致,但与高 PUFA 饮食组比较,高 SFA 饮食与肝脏和内脏脂肪蓄积增加明显相关。同时,两种饮食对于脂肪组织中 4875 胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)位点的 DNA 甲基化的影响程度也不同。表明过量摄入 SFA 和过量摄入 PUFA 会引起人体脂肪组织明显的

表观遗传改变^[18]。

综上所述,肥胖 T2DM 的发生是先天遗传因素和后天条件交互作用的结果,饮食、运动、睡眠等生活习惯或精神刺激能通过影响肠道菌群、神经系统、遗传物质表达等方面而诱发疾病。在这当中,肥胖对于疾病的发展具有推波助澜的作用,因而肥胖的防治是重中之重。

三、肥胖 2 型糖尿病的综合防治策略

1. 生活方式干预:生活方式应当作为所有 T2DM 合并肥胖患者长期坚持的基础性措施,大量证据表明,肥胖管理不仅能延缓 T2DM 前期到 T2DM 的进展,还有助于 T2DM 的治疗。

(1)膳食策略:2016 年我国专家共识推荐肥胖 T2DM 患者按照(25~30)kcal/(kg 标准体重·d)计算摄入热量^[19]。同时,丰富的营养素对保持健康至关重要。地中海饮食是较为普及的健康饮食方式,许多研究表明它能降低糖化血红蛋白和甘油三酯水平,减少 DM 和心血管事件风险。地中海饮食强调摄入较多果蔬、坚果、全谷物以及鱼类海鲜,以橄榄油为主要脂肪来源,并控制乳制品、鸡蛋和红肉的摄入。一项长期大规模的随机对照研究发现,地中海饮食对血糖的控制作用相较于低脂饮食为佳^[20]。Roager 等^[21]研究发现,对比精细粮食,粗粮有助于代谢综合征高危人群减轻体重和缓解低度炎症,但对于血糖稳态及粪便微生物改善没有意义,究其原因可能在于粗粮中成分复杂,提示特定谷物如燕麦、黑麦或小麦等具有研究潜力。Chang 等^[22]研究发现,将早餐中碳水化合物摄入量控制在早餐总热量 10% 以内,就足以改善 24h 的餐后血糖及波动情况。研究表明,膳食纤维能通过短期抑制碳水化合物和脂质吸收以及长期影响肠道菌群的方式,对 DM 和肥胖等疾病起到改善作用^[23]。既往研究普遍认为,膳食纤维能在胃中膨胀,增加食物团块黏度从而减慢胃排空,但 Kubota 等^[24]的研究并未证实存在减慢胃排空或增加 GLP-1 分泌的降糖机制。其次,还需讲究进餐时间和进食顺序。间歇性禁食能通过削弱节食引起的耗能减少来增加减肥效果,实现短期减肥^[25]。在碳水化合物前先进食蛋白质和脂肪能促进 GLP-1 分泌并改善餐后血糖^[24]。一项研究通过比较轻度低热量饮食和在相同食物基础上对进食顺序进行调控后发现,按照每餐先吃高蛋白、高脂肪,再吃高碳水含量食物的顺序进食,可以明显降低体重、体重指数、脂肪含量、腰围以及空腹和餐后血糖水平^[26]。李瑶等^[27]对“纤维

素-蛋白质和脂肪-糖类”的进餐顺序对糖尿病前期患者的血糖影响进行了研究,结果显示该顺序有助于改善患者血糖,延缓 DM 进展。

(2)运动策略:运动疗法能有效改善患者的代谢性指标,增加胰岛素敏感度,调节情绪,提高其生活质量。对于肥胖 T2DM 患者,推荐的运动类型包括有氧运动和抗阻运动。有研究显示,有氧运动联合抗阻运动能有效控制 T2DM 患者血糖、血脂水平,改善患者糖脂代谢和氧化应激,其效果优于单纯的有氧运动^[28]。在项目的选择上,最为推荐的有氧运动是快走,其次太极拳、八段锦、五禽戏和易筋经等传统功法也是不错的选择。肥胖患者在运动过程中应当注意关节的保护。有研究表明,肠道菌群及其代谢产物会对糖尿病前期个体的运动效果产生影响,提示明确患者的肠道菌群将有助于糖尿病个性化运动方案的实施,从而有效改善葡萄糖代谢和胰岛素敏感度^[29]。

(3)益生菌和益生元:肠道菌群失衡是代谢紊乱的重要因素之一,如何通过改善肠道菌群来治疗代谢性疾病是全球研究热点。乳酸杆菌属、双歧杆菌属等传统益生菌大都安全且有效,但缺乏疾病针对性。嗜黏蛋白-艾克曼菌是一种定植在肠道黏膜层的共生菌,在改善宿主代谢和免疫应答方面具有重要价值^[30]。既往研究多集中在实验室。2019 年 Depommier 等^[31]开展的临床实验结果显示,每日口服 10¹⁰ 个灭活嗜黏蛋白-艾克曼菌能提高胰岛素敏感度,减轻胰岛素血症和血清总胆固醇($P < 0.05$),对体重、脂肪含量和臀围也有轻微的缓解作用($P > 0.05$),还能改善肝功能障碍,降低炎症相关血液标志物水平,为嗜黏蛋白-艾克曼菌用于代谢性疾病的治疗提供了证据。除益生菌外,益生元对减重过程也有至关重要的作用。高蛋白低碳水的减肥饮食会诱发肠道中蛋白水解发酵,合成促进肥胖和代谢综合征的有害化合物,甚至有研究发现,在肥胖人群中,双歧杆菌和乳酸菌数量的增加与肥胖发生相关^[32]。因此, Sergeev 等^[33]采用了在益生菌基础上添加益生元(反式低聚半乳糖混合物)的合生元,通过与仅以高蛋白低碳水饮食的对照组比较,探究合生元的价值。研究发现,在减重方面两组没有明显差别,但合生元的添入能够增加肠道微生物的丰度及有益菌,回归分析显示,随着时间的推移血糖下降和乳酸杆菌丰度增加相关,尤其是在共生组中。而体重、BMI、腰围和体脂质量的减少与双歧杆菌丰度的减少有关。提示使用合生元能通过增加潜在有益菌群种类来调节肠道微生物群,

起到治病、防病的作用。

2. 中医药治疗:中医认为,肥胖 T2DM 的发生与禀赋不足、饮食失节、情志不调等相关,病机核心为中焦壅塞、气机郁阻,从而化生邪热、痰湿、瘀血等病理因素。治疗方面,尚未统一对肥胖 T2DM 的辨证分型,众医家也因辨证方式不同则治法各异,多采用健脾、疏肝、温肾、清热、利湿、活血等治法,常与西药配合应用。

(1)中药复方:医家多从肝脏、脾脏、肾脏、三焦等脏腑论治。例如张彤等^[34]在清暑益气汤的基础上加活血药构成运脾活血汤来治疗脾虚湿阻型肥胖 T2DM 患者,研究显示该方在改善症状、降糖和降 BMI 的效果与二甲双胍相当,并具有更强的降脂、逆转 IR、调控脂肪激素和胃肠激素的功能。王正环^[35]在大柴胡汤基础上增加黄连和瓜蒌组成经验方,共同发挥疏肝清胃、化痰降浊的作用,通过随机对照试验发现,大柴胡汤加味联合西药治疗肥胖 T2DM 能明显改善血糖和胰岛功能。研究表明,由真武汤、理中汤化裁而成的温阳益气活血方加减联合二甲双胍治疗能显著改善肥胖 T2DM 患者症状、糖脂代谢及肠道菌群,与西药对照组比较具有优势^[36]。邓小敏等^[37]对三仁汤改善肥胖 T2DM 合并糖尿病肾病的作用进行了研究,结果表明三仁汤加减方的临床疗效显著且安全。也有医家从气血津液的角度进行论治。叶丽芳等^[38]运用清热解毒的三黄汤联合二甲双胍治疗肥胖 T2DM,结果表明三黄汤在改善症状、糖脂水平及 IR 方面的作用优于单纯西药,对炎症细胞因子也有一定的降低作用。此外,还有医家分期治疗肥胖 T2DM。早期以胰岛素过多、脂肪代谢紊乱、肝功能受损为特征,证属胃火炽盛、脾失健运,治以清泄肝胃、健脾助运,选择三黄石膏汤合大柴胡汤加减或半夏泻心汤加减;中期多血管性病变,证属痰瘀互结、气阴两虚,治以健脾化痰、活血化瘀、益气养阴,痰为主者采用黄连温胆汤加减,瘀血为主者用血府逐瘀汤加减,气阴两虚为主者以参芪地黄汤加减;末期“神经-内分泌”功能受损,辨证阴阳失调,治以调补阴阳,采用金匱地黄汤加减^[39]。

(2)单味药:齐刚等^[40]以利拉鲁肽联合胰岛素治疗作为对照,观察桑叶提取物联合有氧运动对肥胖 T2DM 的疗效,结果显示观察组在改善血糖、血脂、中医证候积分、体重等指标方面优势突出。有研究以蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)对胰岛素信号级联反应的负调节作为切入点来探索远志提取物的降糖作用,发现远志氯仿提取物具有较好的 PTP1B 抑制活

性,推测其将来有望成为治疗肥胖及 T2DM 的创新药物。人参皂苷 Rg3 能通过调节肠道菌群、降低炎症反应、调节脂代谢等途径治疗肥胖诱导的 T2DM。

(3) 针药配合治疗:李先进等^[41]通过随机对照研究的方法来观察体针配合葛根芩连汤治疗肥胖 T2DM 湿热困脾证的疗效,结果表明该疗法能明显缓解症状,提高患者生活质量,并改善血糖、血脂等生化指标。韩笑等^[42]采用疏壅通络方联合腹针治疗,通过局部针刺,疏通经络气血,调整脾胃肠功能,从而增加方药疗效。临床研究结果显示针药组在改善症状、指标方面均优于中药组。

综上所述,中西医联合疗法在综合改善症状、降低指标等方面具备一定优势,且同时具有改善不良反应的效果,值得推广于临床。然而,目前学术界对肥胖 T2DM 的辨证分型尚无统一标准;治疗方式以药物为主,导引、熏蒸等中医特色非药物治疗手段的效验较少,且缺乏深层次的机制探究,都会对中医药优势的发挥产生阻力。

3. 西医治疗:当前西医治疗较为统一规范。在选择降糖药物时,首先考虑有利于减重或不增加体重的药物,适合的降糖药主要有二甲双胍、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2)、GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂和 α -糖苷酶抑制剂。目前已在美国获批上市的减肥药物包括芬特明、芬特明/托吡酯缓释、罗卡西林、纳曲酮缓释/安非他酮缓释、利拉鲁肽、奥利司他及美曲普汀^[43]。此外,对于经生活方式干预和药物治疗后 HbA1c 仍高于 7% 的 T2DM 或 BMI $\geq 32.5 \text{ kg/m}^2$ 的患者应当采取积极的手术措施。指南推荐的手术方式包括袖状胃切除术、胃旁路术、可调节胃束带术和胆胰旁路术。有研究发现,肥胖不伴 T2DM 患者在行袖状胃切除术 1 年后体重减轻达基线水平的 27%,而那些在手术前有 T2DM 的患者 1 年后体重下降程度为基线水平的 21%,差异有统计学意义($P < 0.001$),并且这个差异在手术前血糖控制较差的患者中更加突出。这提示在袖状胃切除术之前就需要重视对患者血糖的调控^[44]。

四、展望

肥胖和 T2DM 是当今全球两大代谢性疾病,严重危害人类健康。肥胖 T2DM 的发生是遗传因素和饮食、运动、环境条件等共同导致的结果。尽管西医疗法起效迅速,但往往存在不良反应明显、患者耐受性和依从性差、医疗费用较为昂贵等缺点。因此,对于

肥胖 T2DM 患者而言,积极有效的预防比治疗显得更加重要。在防治方面,主张采取综合管理的措施,通过减肥来有效缓解 IR 并保护胰岛细胞功能,从而减慢 T2DM 进展。首先要重视生活方式的改善,患者除了需要均衡膳食、控制热量外,对进餐顺序和禁食时间的安排也有助于改善糖脂代谢,较为推荐的饮食方式为地中海饮食,并建议患者每餐按照先吃纤维素,再吃蛋白质和脂肪,最后摄入碳水化合物的顺序进食;运动方式以有氧结合抗阻力训练为佳;此外,还能通过补充益生菌或合生元来调节肠道菌群达到防病治病的目的。其次,中医药在肥胖 T2DM 的病机认识和治疗上都取得了一定的成就,病机核心可概括为中焦壅塞、气机郁阻,具体治法包括健脾、疏肝、温肾、清热、利湿、活血等,临床上中西医联合疗法在改善症状、降低指标等方面较单纯西医优势突出。但目前研究仍然存在一些亟待解决的问题:①学术思想众多,对于肥胖 T2DM 的辨证分型尚无统一标准;②缺乏大样本量、多中心的临床研究以及深层次的基础研究;③治疗方式以药物为主,缺乏对针灸、推拿、导引、熏蒸等中医特色非药物治疗手段的效果观察。今后亟需开展大样本量、多中心的临床研究,积极探索疗效机制,寻找疾病的关键性突破口,从而更好地发挥中医药“治未病”的优势。

参考文献

- Li Y, Teng D, Shi X, *et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross-sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997
- Ng M, Fleming T, Robinson M, *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2014, 384(9945): 766-781
- Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, *et al.* Obesity and diabetes - not only a simple link between two epidemics[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(7): e3042
- Lascar N, Brown J, Pattison H, *et al.* Type 2 diabetes in adolescents and young adults[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(1): 69-80
- Engin AB. What is lipotoxicity? [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 197-220
- Yazıcı D, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 277-304
- 韦晓, 张少红, 张梦潇, 等. 胰岛 β 细胞去分化转分化的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 16: 3151-3155
- Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(10): 654-672

- 9 Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 804–814
- 10 Chia CW, Carlson OD, Liu DD, *et al.* Incretin secretion in humans is under the influence of cannabinoid receptors[J]. *Am J Physio Endocrinol Metab*, 2017, 313(3): E359–E366
- 11 Faerch K, Torekov SS, Vistisen D, *et al.* GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: the ADDITION-PRO Study[J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2513–2525
- 12 Tanaka S, Kanazawa I, Notsu M, *et al.* Visceral fat obesity increases serum DPP-4 levels in men with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 116: 1–6
- 13 Canfora EE, Meex RCR, Venema K, *et al.* Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5): 261–273
- 14 Ortega MA, Fraile-Martínez O, Naya I, *et al.* Type 2 diabetes mellitus associated with obesity (diabesity). The central role of gut microbiota and its translational applications[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2749
- 15 Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyskyj AL. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 53: 101340
- 16 Ning F, Zhang D, Xue B, *et al.* Synergistic effects of depression and obesity on type 2 diabetes incidence in Chinese adults[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(2): 142–150
- 17 Gupta A, Osadchiv V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(11): 655–672
- 18 Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(5): 1028–1044
- 19 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(11): 662–666
- 20 Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, *et al.* Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151: 306–314
- 21 Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, *et al.* Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial[J]. *Gut*, 2019, 68(1): 83–93
- 22 Chang CR, Francois ME, Little JP. Restricting carbohydrates at breakfast is sufficient to reduce 24-hour exposure to postprandial hyperglycemia and improve glycemic variability[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(5): 1302–1309
- 23 InterAct C. Dietary fibre and incidence of type 2 diabetes in eight European countries: the EPIC-InterAct Study and a Meta-analysis of prospective studies[J]. *Diabetologia*, 2015, 58: 1394–1408
- 24 Kubota S, Liu Y, Iizuka K, *et al.* A review of recent findings on meal sequence: an attractive dietary approach to prevention and management of type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2502
- 25 Harris L, McGarty A, Hutchison L, *et al.* Short-term intermittent energy restriction interventions for weight management: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2018, 19(1): 1–13
- 26 Tricoè D, Filice E, Trifiroè S, *et al.* Manipulating the sequence of food ingestion improves glycemic control in type 2 diabetic patients under free-living conditions[J]. *Nutr Diabetes*, 2016, 6(8): e226
- 27 李瑶, 张培莉, 滕云. 不同饮食顺序对糖尿病前期病人血糖的影响[J]. *护理研究*, 2019, 33(20): 3493–3497
- 28 冯宏然. 有氧运动联合抗阻训练对 2 型糖尿病患者氧化应激及脂质代谢的影响[J]. *中医药临床杂志*, 2019, 31(6): 1090–1092
- 29 Liu Y, Wang Y, Ni Y, *et al.* Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(1): 77–91
- 30 Zhang T, Li Q, Cheng L, *et al.* Akkermansia muciniphila is a promising probiotic[J]. *Microb Biotechnol*, 2019, 12(6): 1109–1125
- 31 Depommier C, Everard A, Druart C, *et al.* Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1096–1103
- 32 Dahiya DK, Puniya M, Shandilya UK, *et al.* Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: a review[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 563
- 33 Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, *et al.* Effects of synbiotic supplementation on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 222
- 34 张彤, 盖云, 冯雯, 等. 运脾活血方对脾虚湿阻型肥胖型 2 型糖尿病脂肪激素及胃肠激素的调节研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(1): 82–86
- 35 王正环. 大柴胡汤加味联合西药治疗肥胖型 2 型糖尿病的临床疗效及对患者胰岛素抵抗的影响[J]. *河南中医*, 2020, 40(1): 56–59
- 36 李吉武, 唐爱华, 赵伟, 等. 温阳益气活血方对肥胖 2 型糖尿病患者肠道菌群变化及脂质代谢的影响[J]. *中医杂志*, 2015, 56(5): 409–413
- 37 邓小敏, 谢君艳, 王振刚, 等. 三仁汤加减治疗肥胖 2 型糖尿病合并糖尿病肾病的临床观察[J]. *天津中医药*, 2018, 35(7): 491–494
- 38 叶丽芳, 王旭, 尚文斌, 等. 三黄汤对肥胖 2 型糖尿病胰岛素抵抗和炎症因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(7): 289–292
- 39 孙子微, 杨彩虹, 岳仁宋. 肥胖型 2 型糖尿病病因病机及治疗原则[J]. *湖南中医杂志*, 2013, 29(11): 47–49
- 40 齐刚, 王继锋, 齐凤军, 等. 桑叶提取物联合有氧运动治疗肥胖型 2 型糖尿病临床研究[J]. *中医学报*, 2018, 33(7): 1230–1235
- 41 李先进, 王瑾茜, 刘侃. 体针配合葛根苓连汤治疗肥胖型糖尿病湿热困脾证的临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(7): 1475–1478
- 42 韩笑, 王秀阁, 李瑞恩. 疏壅通络方联合腹针治疗肥胖 2 型糖尿病(痰热互结证)临床观察[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(9): 2197–2199
- 43 覃臻玉, 刘佳瑞, 郑瑞茂. 肥胖治疗的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2020, 64(3): 167–173
- 44 Diedisheim M, Poitou C, Genser L, *et al.* Weight loss after sleeve gastrectomy: does type 2 diabetes status impact weight and body composition trajectories? [J]. *Obes Surg*, 2021, 31(3): 1046–1054

(收稿日期: 2021-06-26)

(修回日期: 2021-08-12)