

大柴胡汤调控肠道菌群及代谢产物干预 2 型糖尿病的机制研究进展

颜玮彤, 欧忠民, 周璇, 李奕廷, 张佳怡, 何银元, 刘亮晶*

吉首大学医学院 湖南吉首

【摘要】2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能进行性衰退为主要特征的慢性代谢性疾病。近年来研究发现, 肠道菌群失衡及其代谢产物异常参与 T2DM 的发生发展, 并可通过影响短链脂肪酸、胆汁酸、氧化三甲胺等代谢途径, 调节炎症反应、肠屏障功能及糖脂代谢稳态。大柴胡汤作为“和解少阳、内泻热结”的经典方剂, 其“疏、清、通”治法与 T2DM “肝胃郁热”的病机特点具有一定相关性。临床研究显示, 大柴胡汤联合常规治疗可改善 T2DM 患者代谢指标; 一项纳入 17 项随机对照研究、共 1525 例患者的 Meta 分析显示, 大柴胡汤联合治疗可降低糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平 (MD=-0.90%), 并改善胰岛素抵抗指标 HOMA-IR (SMD=-2.04)。近年来实验研究提示, 大柴胡汤可能通过调节肠道菌群组成及相关代谢物水平, 影响肠屏障功能、炎症反应及肠-肝轴信号通路, 从而改善糖脂代谢紊乱。本文综述肠道菌群及其代谢物在 T2DM 中的作用基础, 总结大柴胡汤调控菌群及相关代谢途径干预 T2DM 的研究进展, 并归纳其主要活性成分的药理作用, 以期为阐释大柴胡汤现代作用机制及中医药精准干预 T2DM 提供参考。

【关键词】大柴胡汤; 2 型糖尿病; 肠道菌群; 肠道代谢物

【基金项目】吉首大学大学生创新项目 (S202510531008)

【收稿日期】2026 年 8 月 3 日 **【出刊日期】**2026 年 9 月 2 日 **【DOI】**10.12208/j.ircm.20260039

Research progress on the mechanism of Dachaihu decoction in intervening with type 2 diabetes by regulating gut microbiota and metabolites

Weitong Yan, Zhongmin Ou, Xuan Zhou, Yiting Li, Jiayi Zhang, Yinyuan He, Liangjing Liu*

Jishou University Medical College, Jishou, Hunan

【Abstract】Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance and progressive decline of islet β -cell function. In recent years, studies have found that intestinal flora imbalance and abnormal metabolites are involved in the occurrence and development of T2DM, and can regulate inflammatory response, intestinal barrier function and glucose and lipid metabolism homeostasis by affecting metabolic pathways such as short-chain fat, bile acid and trimethylamine oxide. As a classic prescription of “harmonizing Shaoyang and internal diarrhea and heat accumulation”, the treatment of “soothing, clearing and unblocking” has a certain correlation with the pathogenesis of “liver and stomach heat stagnation” in T2DM. Clinical studies have shown that Dachaihu Decoction combined with conventional treatment can improve the metabolic indexes of T2DM patients; a meta-analysis of 17 randomized controlled trials involving 1525 patients showed that the combination of Dachaihu Decoction could reduce glycated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) levels (MD = -0.90 %) and improve insulin resistance index HOMA-IR (SMD = -2.04). In recent years, experimental studies have suggested that Dachaihu Decoction may affect intestinal barrier function, inflammatory response and intestinal-liver axis signaling pathway by regulating intestinal flora composition and related metabolite levels, thereby improving glucose and lipid metabolism disorders.

第一作者简介: 颜玮彤 (2005-) 女, 本科;

*通讯作者: 刘亮晶, 硕士, 讲师, 主要从事中医经方、民族医药疗法相关研究。

This article reviews the basis of the role of intestinal flora and its metabolites in T2DM, summarizes the research progress of Dachaihu Decoction in regulating flora and related metabolic pathways to intervene in T2DM, and summarizes the pharmacological effects of its main active ingredients, in order to provide a reference for explaining the modern mechanism of Dachaihu Decoction and the precise intervention of T2DM by traditional Chinese medicine.

【Keywords】 Dachaihu decoction; Type 2 diabetes; Intestinal flora; Intestinal metabolites

2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍为核心特征的慢性代谢性疾病^[1]。国际糖尿病联盟数据显示, 全球成人糖尿病患病率已达到 11.11%, 患者数量约 5.89 亿, 预计至 2050 年患者人数将进一步增加至 8.53 亿, 患病率升至 12.96%。我国糖尿病患者数量居全球首位, 同时呈现发病年龄提前的趋势^[2]。T2DM 长期进展可导致心脑血管疾病、糖尿病肾病及周围神经病变等多种并发症, 不仅影响患者生活质量, 也增加了公共卫生管理压力^[2]。过去对于 T2DM 发生机制的认识主要集中于胰岛素分泌不足及外周组织胰岛素敏感性下降。然而, 随着研究的深入, T2DM 被认为并非单纯由胰岛功能异常引起, 而是涉及免疫炎症反应、能量代谢异常、肠屏障损伤以及肠道微生态改变等多个方面的复杂代谢疾病^[3-4]。其中, 肠道菌群作为参与宿主营养代谢和免疫调节的重要微生态系统, 在维持代谢平衡过程中具有重要作用^[5]。当菌群组成及功能发生改变时, 其产生的多种代谢物, 如短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸 (bile acids, BAs)、氧化三甲胺 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 以及色氨酸代谢产物等, 可参与肠-肝轴相关信号调节, 并影响炎症状态及胰岛素敏感性^[6]。因此, 围绕肠道菌群及其代谢产物开展 T2DM 干预研究逐渐成为该领域的重要方向。

T2DM 在中医学中多归属于“消渴”“脾瘅”等范畴, 其病因病机认识已有长期积累。《素问·奇病论》中提出: “此肥美之所发也, 此人必数食甘美而多肥也, 肥者令人内热, 甘者令人中满, 故其气上溢, 转为消渴”, 认为过食肥甘可导致内热积聚, 并进一步影响消渴发生^[7]。清代医家黄元御在《素灵微蕴·消渴解》中提出“消渴之病, 则独责肝木而不责肺经”, 强调肝失疏泄在疾病发生中的作用。大柴胡汤具有疏肝清胃、通腑泻热功效, 其“疏、清、通”的作用特点与 T2DM 病机高度契合^[8], 可通过调畅气机、清泻郁热实现津液输布。临床研究已证实^[9], 大柴胡汤用于肥胖 T2DM 患者治疗时, 可改善血糖

控制水平, 降低胰岛素抵抗, 并提高 β 细胞功能, 其相关变化伴随着肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平下降及脂联素水平升高。一项系统评价与 Meta 分析纳入 17 项随机对照研究, 共 1525 例 T2DM 患者, 结果显示, 在基础治疗方案上联合应用大柴胡汤能够进一步改善 HbA_{1c}、空腹血糖及餐后 2 h 血糖水平, 同时改善 HOMA-IR 等指标, 其中 HbA_{1c} 合并效应量为 MD=-0.90%, HOMA-IR 为 SMD=-2.04^[10]。近年来基础研究进一步发现^[11], 大柴胡汤的降糖效应可能与其调节肠道菌群结构、改善菌群代谢紊乱密切相关。但目前关于该方如何通过调节肠道菌群及其代谢产物影响 T2DM 的研究仍较分散, 相关作用机制尚缺少系统总结。因此, 本文围绕大柴胡汤调控肠道菌群及代谢产物干预 T2DM 的研究进展进行综述, 并归纳其主要活性成分的药理作用, 以期对 T2DM 的中医药防治提供新的理论参考与研究思路。

1 肠道菌群及其代谢物在 T2DM 中的作用机制

肠道菌群由细菌、真菌及病毒等构成, 是维持代谢与免疫稳态的关键。其结构紊乱可通过能量代谢、慢性炎症反应及内分泌调控等途径推动 T2DM 发生; 其中, 菌群代谢产物调控肠-肝轴信号网络, 在胰岛素抵抗与糖脂代谢异常中发挥核心介导作用。

1.1 T2DM 肠道菌群结构特征改变

T2DM 患者常伴随肠道菌群组成变化, 但这种改变并非表现为某一单独菌属的增加或减少, 而更多体现为整体生态结构和功能状态的改变, 包括菌群多样性下降、部分有益菌减少以及潜在促炎菌增加^[12-13]。Qin 等^[12]通过宏基因组关联分析发现, T2DM 患者存在中度肠道菌群失衡, 主要表现为部分丁酸产生菌减少, 而机会致病菌增多, 提示 T2DM 状态下肠道微生态稳态受到破坏。随后, Karlsson 等^[13]研究进一步发现, 糖耐量异常及 T2DM 人群的菌群组成和功能特征均存在偏移, 说明微生态变化可能发生于糖尿病早期阶段。目前研究认为, 与维持肠屏障完整性、产生 SCFAs 及调节炎症反应相关的菌群, 如

Faecalibacterium、*Roseburia*、*Clostridium leptum*、*Akkermansia* 和 *Bifidobacterium* 等, 在 T2DM 患者中通常呈下降趋势, 而部分机会致病菌, 如 *Escherichia coli* 等则可能增加^[14-15]。这些变化提示, T2DM 相关菌群异常不仅涉及菌群分类组成改变, 也可能反映微生态功能状态的重新塑造。需要注意的是, 药物因素同样会影响 T2DM 患者肠道菌群结构。Forslund 等^[16]指出, 在分析糖尿病相关菌群特征时, 应充分考虑降糖药物带来的影响。即使排除二甲双胍等药物因素后, T2DM 患者仍表现出产丁酸菌减少和菌群功能受损等特点^[16]。此外, 新诊断且未经治疗的 T2DM 患者研究也发现, 菌群异常可在疾病早期出现, 提示其可能参与疾病发生过程, 而不仅是疾病发展的伴随现象^[17-18]。不过, 不同研究之间仍存在一定差异, 这可能与研究对象地区、饮食模式、肥胖程度、药物使用情况以及测序技术不同有关^[14,19]。基于此, T2DM 肠道菌群结构特征可概括为: 以功能失衡为核心的微生态重构, 主要表现为产 SCFAs 菌和屏障保护相关菌群减少, 而炎症相关菌群和代谢应激相关菌群相对增多。这种结构性改变不仅削弱了肠道屏障完整性和代谢稳态维持能力, 也为 SCFAs 减少、BAs 代谢紊乱、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 及氧化三甲胺 (trimethylamino oxide, TMAO) 入血等异常奠定了微生态基础。

1.2 T2DM 肠道菌群代谢产物特征改变

T2DM 患者的肠道菌群代谢网络发生系统性重构, 导致关键代谢产物的结构性偏移, 改病理改变削弱了肠上皮屏障功能, 扰乱了肠-肝轴代谢稳态。具体而言, 四类菌源性代谢物在 T2DM 中表现出显著异常^[6]: SCFAs 水平下降, 尤其是抗炎作用突出的丁酸盐显著缺失; BAs 代谢失衡, 次级胆汁酸谱系紊乱; TMAO 水平普遍升高; 吲哚及其衍生物代谢通路偏移。上述代谢物是连接肠道微生态失衡与宿主代谢障碍的重要桥梁, 在调节内分泌功能和维持血糖稳态方面具有重要意义。

1.2.1 短链脂肪酸 (SCFAs)

SCFAs 是肠道菌群代谢膳食纤维的核心产物, 其水平下降与 T2DM 糖脂代谢紊乱密切相关。SCFAs 主要由膳食纤维经肠道菌群发酵产生, 包括乙酸、丙酸和丁酸等, 是肠上皮细胞的重要能量来源, 可通过两条途径发挥保护作用: 一是激活游离

脂肪酸受体 2/3, 促进结肠 L 细胞分泌胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like Peptide-1, GLP-1) 和胃肠激素, 增强胰岛 β 细胞功能及葡萄糖敏感性^[20]; 二是 SCFAs 还可通过抑制组蛋白去乙酰化酶 (Histone Deacetylases, HDACs) 参与表观遗传调控。其中, 丁酸具有较为突出的 HDAC 抑制活性, 丙酸亦具有一定的 HDAC 抑制作用^[21]。丁酸通过抑制 HDAC 活性促进组蛋白乙酰化, 进而调节炎症相关基因及细胞因子表达, 并可影响 NF- κ B 等炎症信号通路, 从而参与肠道屏障功能和炎症反应的调控^[21-22]。项青青^[23]等研究证实, 大柴胡汤可显著增加杜波氏菌属、乳杆菌属及双歧杆菌属等产 SCFAs 菌丰度, 修复肠道屏障并缓解炎症反应。

1.2.2 胆汁酸 (BAs)

BAs 代谢重构是肠道菌群参与 T2DM 发生的关键环节^[24]。菌源胆汁酸在胆汁酸盐水解酶 (Bile Salt Hydrolase, BSH) 及 7 α -脱氢酶 (7 α -Dehydroxylase, 7 α -DH) 作用下, 通过激活法尼素 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5) 受体, 从两大途径调节宿主代谢稳态^[25]。其一: FXR 抑制限速酶胆固醇 7 α -羟化酶 (Cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1) 和甾体 12 α -羟化酶 (Cytochrome P450 family 8 subfamily B member 1, CYP8B1) 并诱导肠道成纤维细胞生长因子 15/19 (Fibroblast Growth Factor 15/19, FGF15/19) 信号, 调控肝糖异生及胆汁酸合成^[26]; 其二: TGR5 促进 GLP-1 分泌, 增强胰岛素敏感性, 共同维持葡萄糖与能量平衡^[27]。Wang R 等^[28]证实大柴胡汤能修复肠道屏障、改善结合型胆汁酸谱; 缪辉来等^[29]发现加味大柴胡汤上调 FXR 表达, 抑制 CYP7A1 转录并促进胆汁酸排泄, 降低血胆汁酸浓度。通过调控菌群介导的胆汁酸代谢重构, 大柴胡汤恢复 FXR/TGR5 平衡, 改善糖脂代谢紊乱, 为干预 T2DM 提供了明确的代谢调控依据。

1.2.3 氧化三甲胺 (TMAO)

菌源 TMAO 是连接肠道菌群失调与 T2DM 心血管代谢风险的关键分子, 其血清水平升高与胰岛 β 细胞功能障碍密切相关。膳食胆碱和肉碱被肠道菌群代谢为三甲胺, 随后在肝脏氧化生成 TMAO^[30]。TMAO 可通过减少三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 生成、激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体、下调肌浆/内质网钙离

子 ATP 酶 2 表达及干扰胞浆 Ca^{2+} 稳态, 诱导胰岛 β 细胞去分化和凋亡, 从而加速疾病进展^[31]。

1.2.4 其他肠道菌群代谢产物

肠道菌群除通过 SCFAs、BAs、TMAO 等经典途径外, 还可通过内毒素入血、芳香族氨基酸代谢等非经典通路参与 T2DM 病理过程。①内毒素通路: 高脂饮食下调闭锁蛋白 (Occludin, OCLN)、紧密粘连蛋白 1 (Tight Junction Protein ZO-1, ZO-1), 肠屏障受损致 LPS 入血, LPS 激活 TLR4 (Toll-like Receptor 4) 受体, 进而启动两条下游信号分支。其一为 MyD88/NF- κ B 分支: 这是 TLR4 主要的信号通路, 在 T2DM 的慢性炎症中起主导作用。该通路的激活导致炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 等的释放, 干扰胰岛素信号通路^[32]。其二为 TRIF/IRF3 分支: 该通路通常引起 I 型干扰素的产生, 对抗病毒感染。虽然该通路也参与 T2DM 的免疫反应, 但其在慢性低度炎症中的贡献通常不及 MyD88/NF- κ B 分支显著。②芳香族氨基酸通路: 菌群代谢色氨酸产生的吲哚衍生物可激活 PXR/AhR 通路, 保护胰岛 β 细胞^[33]。大柴胡汤中的活性成分槲皮素可促进色氨酸代谢物吲哚-3-丙酸生成, 激活 AhR/IL-22 通路, 修复肠屏障、抑制慢性炎症及脂质沉积^[34]。上述多种代谢通路相互交织, 共同

构成肠道菌群调控宿主代谢稳态的重要网络。

2 大柴胡汤调控肠道菌群及其代谢物治疗 T2DM 的理论内涵

中医虽无 T2DM 病名, 但根据其临床表现归属于“消渴”“脾瘅”病证范畴。历代医家对消渴病的认识多从阴虚燥热立论^[35]。但近年来, “肝失疏泄”与消渴病发生发展密切相关的观点, 逐渐得到广泛认同^[36]。肝主疏泄, 调畅气机, 为气血津液运行的枢纽, 亦是脾胃运化功能正常发挥的重要保障。若情志失调、饮食不节导致肝失疏泄, 一则气机郁滞, 脾胃运化失常, 水谷精微不得正常输布, 聚而为膏、为脂、为痰、为湿、为浊; 二则胆汁分泌排泄异常, 影响饮食水谷的消化吸收; 三则肝胃郁热化火, 灼伤津液, 发为消渴。基于此, 大柴胡汤“疏、清、通”的配伍特点, 契合 T2DM “肝胃郁热”病机。方中柴胡、黄芩疏肝解郁、清泄肝热, 恢复肝的疏泄功能; 大黄、枳实通腑泻热, 促进中焦传导, 肠道糟粕排出; 芍药柔肝缓急, 半夏、生姜、大枣和胃降逆, 共同实现肝胃同调、气机畅达、津液得复的治疗目标, 与恢复肠道微生态失衡、调节 BAs 及 SCFAs 等菌群代谢物, 进而改善肝脏胰岛素抵抗, 改善糖脂代谢紊乱的治疗策略高度契合, 见图 1。

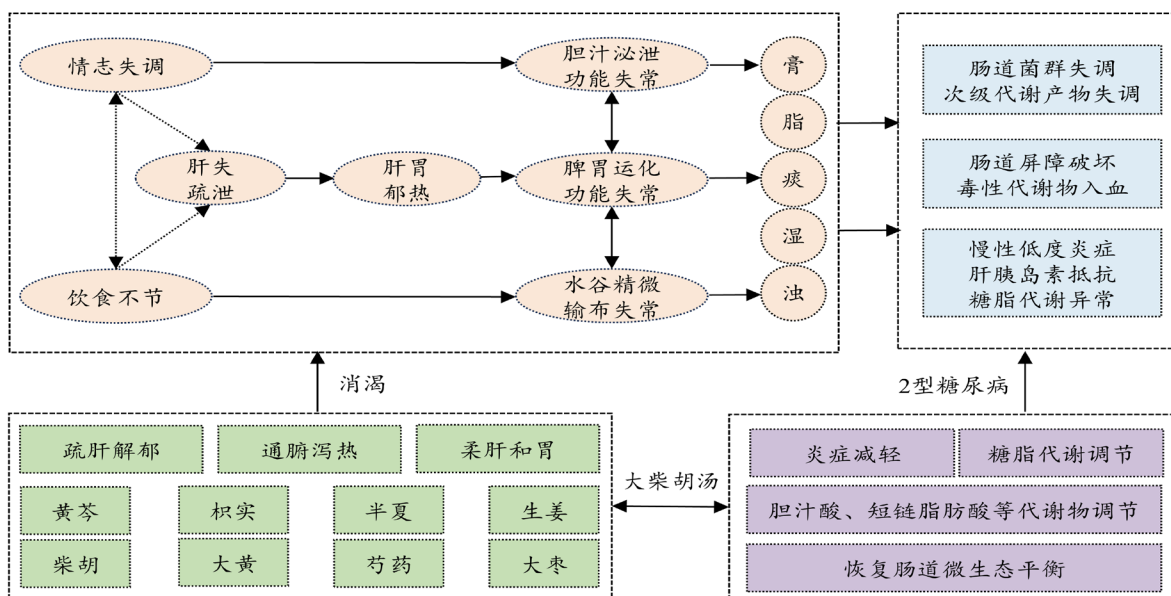


图 1 大柴胡汤调控肠道菌群及其代谢物治疗 T2DM 的理论内涵

3 大柴胡汤调控肠道菌群及其代谢产物治疗 T2DM 的药效物质基础

大柴胡汤的整体治疗作用与其多种活性成分密

切相关。研究显示, 复方中不同化学成分在肠道内可通过相互作用形成协同调节网络, 共同参与菌群结构调控及代谢稳态维持, 见表 1。

表 1 大柴胡汤调控肠道菌群及其代谢产物治疗 T2DM 的药效物质基础

大柴胡汤组成成分	药理活性成分	肠道菌群调节靶点	作用机制	参考文献
柴胡	柴胡提取物 柴胡皂苷 A 柴胡皂苷 D	Clostridium、Lactobacillus、Bacteroides acidifaciens、 Ruminococcus gnavus	调节 SCFAs 和 BAs 代谢，改善炎症及糖脂代谢紊乱	[36-39]
黄芩	黄芩水煎液 黄芩素 黄芩苷	Lactobacillus、Akkermansia、Bacteroides、Bacteroidales S24-7、Bifidobacterium	增加 SCFAs 等有益代谢物，改善肠屏障功能并减轻代谢炎症	[42-44]
大黄	番泻苷 A 大黄素 大黄蒽醌苷	Akkermansia、Mucispirillum、Odoribacter、Turicibacter、 SMB53、Oscillospira、Ruminococcus、Lactobacillus、 Roseburia、Desulfovibrio、Lachnospiraceae NK4A136 group、Clostridium spp.	增加 SCFAs，减轻炎症及有害代谢物蓄积，改善糖脂代谢紊乱	[46、48-49]
枳实	D-柠檬烯 橙皮苷 橙皮素	Lactobacillus、Peptostreptococcaceae、 Desulfovibrionaceae、Erysipelotrichaceae、Lactobacillus salivarius、Staphylococcus sciuri、Desulfovibrio C21_c20、 Helicobacter ganmani、Helicobacter hepaticus、 Bifidobacterium pseudolongum、Mucispirillum schaedleri、 Akkermansia、Rikenellaceae_RC9_gut_group	调节 SCFAs、TMAO 等代谢物，改善肠屏障和代谢炎症，减轻糖脂代谢紊乱	[51-53]
芍药	芍药苷	Sutterella	抑制 TLR4 介导的 MyD88/TRIF 通路，改善肠屏障功能并抑制炎症反应	[54]
生姜	6-姜酚 6-姜烯酚	Muribaculaceae、Alloprevotella、Akkermansia、 Lachnospiraceae、Lactobacillus reuteri、Bacteroidaceae、 Ruminiclostridium_9、Alistipes、Ruminococcus_1、 Desulfovibrionaceae、Odoribacter、Mucispirillum	调节脂质/SCFAs 相关代谢，改善胰岛素抵抗和糖脂代谢异常。	[57-59]
大枣	黑枣拟黑素 大枣多糖	Erysipelatoclostridium、Bacteroides、Bifidobacterium、 norank_f_Muribaculaceae、 Lachnospiraceae_NK4A136_group	改善胰岛素抵抗、血糖异常和肥胖相关代谢紊乱	[60-61]

3.1 柴胡

柴胡属活性成分及其提取物在糖尿病相关疾病中的保护作用，部分可通过调节肠道菌群及其代谢产物实现。柴胡皂苷 D 可改善肥胖及代谢紊乱状态下的肠道微生态失衡，促进 SCFAs 生成，改善机体能量代谢异常^[37]；同时，其在代谢相关脂肪性肝病模型中还被证实可通过协调调节 PPAR α 激活介导的抑制 SREBP1c 依赖性脂肪酸生物合成和诱导脂肪酸降解来改善脂质稳态，减轻肝脏脂质沉积及胰岛素抵抗^[38]。柴胡皂苷 A 亦具有一定的肠道菌群调节作用，研究显示其可通过重塑肠道菌群结构、调节 BAs 谱并影响肠道 FXR 相关信号，从而改善脂质代谢紊乱和肝脏脂质蓄积^[39]。此外，柴胡提取物在高脂饮食诱导的肥胖模型中可通过肠道菌群介导

的 FGF21 信号改善脂质代谢异常，提示柴胡提取物具有微生态依赖性的代谢调节潜力^[40]。较为直接的证据来自柴胡多糖，其在链脉佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠中可提高肠道菌群多样性，增加保护性菌群丰度，改善肠屏障功能，减轻结肠及肾脏炎症，并进一步降低血糖、血肌酐和尿白蛋白水平^[41]。另有研究表明，柴胡还可通过调节肠道菌群相关 β -葡萄糖醛酸苷酶活性，增强黄芩苷的肠道转化和吸收，从而改善代谢相关脂肪性肝炎^[42]。

3.2 黄芩

黄芩水煎液、黄芩素及黄芩苷可通过调节肠道菌群结构及其代谢产物，改善 T2DM 及其相关代谢性疾病。临床研究发现，在二甲双胍基础上联合黄芩水煎液治疗 T2DM，可提高葡萄糖耐量并减轻炎

症反应,同时显著增加肠道中 *Lactobacillus* 和 *Akkermansia* 的相对丰度,提示黄芩对糖代谢的改善可能与肠道菌群重塑密切相关^[43]。作为黄芩的主要活性成分,黄芩素在 STZ 联合高脂高糖饮食诱导的糖尿病大鼠中,可降低血糖和循环 LPS 水平,改善胰岛素抵抗、炎症及脂质代谢紊乱,其作用伴随肠道菌群结构调整、肠黏液层增厚和 SCFAs 含量升高,其中 *Bacteroides* 和 *Bacteroidales S24-7* 与代谢改善呈正相关,提示黄芩素可能主要通过促进 SCFAs 相关菌群恢复、增强肠屏障功能发挥降糖作用^[44]。此外,黄芩苷在高脂饮食诱导的代谢紊乱模型中,可使肠道菌群组成向正常对照靠近,增加 SCFAs 产生菌并提高粪便 SCFAs 水平,从而改善糖脂代谢异常^[45];相关综述进一步指出,黄芩苷还可增加 *Bifidobacterium* 和 *Lactobacillus* 等有益菌丰度,抑制有害菌生长,并通过调节 SCFAs 和胆汁酸代谢、改善肠屏障及减轻炎症反应,对肥胖、代谢相关脂肪性肝病及糖尿病相关代谢损伤发挥保护作用^[46]。

3.3 大黄

大黄属活性成分可通过调节肠道菌群及其代谢物参与糖尿病及其相关疾病的干预,其中以番泻苷 A 和大黄蒽醌苷的证据较为直接。研究发现,番泻苷 A 可显著改善 db/db 小鼠的高血糖、肥胖表型、脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗,其作用伴随肠道菌群重塑,并可通过增加 SCFAs 丰度、促进结肠 L 细胞 GLP-1 表达及恢复 GLP-1 水平,进而改善胰岛素敏感性和能量代谢异常^[47-48]。类似地,来源于大黄的大黄蒽醌苷制剂亦可通过恢复 T2DM 大鼠肠道菌群稳态、减轻炎症反应并激活 GLP-1/cAMP 通路,从而改善胰岛素抵抗和糖代谢紊乱^[49]。大黄素方面,已有研究表明其可通过调节肠道菌群并降低尿素、吲哚硫酸等肠源性尿毒素,延缓慢性肾病进展^[50];考虑到糖尿病肾病属于糖尿病重要并发症,提示大黄素可能通过“肠道菌群-毒性代谢物-肾脏损伤”轴对糖尿病相关肾脏损害发挥保护作用。相比之下,大黄酚虽已被证实具有抗肥胖、改善胰岛素抵抗和减轻炎症等作用^[51],但其通过肠道菌群及代谢物改善糖尿病相关疾病的直接证据目前仍较缺乏。

3.4 枳实

枳实属活性成分 D-柠檬烯、橙皮苷及橙皮素可通过调节肠道菌群及其代谢物,改善肥胖、胰岛素抵抗、代谢相关脂肪性肝病及糖尿病血管并发症等

糖尿病相关疾病。研究发现,D-柠檬烯在高脂饮食诱导的代谢紊乱模型中可降低体质量增长、甘油三酯和空腹血糖,并改善肠道菌群失衡,其作用表现为增加 *Lactobacillus* 丰度,同时下调 *Peptostreptococcaceae*、*Desulfovibrionaceae* 及 *Erysipelotrichaceae* 等与代谢炎症相关的菌群,提示其代谢改善作用与肠道微生态重塑密切相关^[52]。橙皮苷在高脂饮食诱导的肥胖模型中可减轻肥胖和炎症、改善肠屏障功能,并通过粪菌移植实验进一步证实其部分效应具有肠道菌群依赖性;相关研究显示,橙皮苷可上调 *Lactobacillus salivarius*、*Staphylococcus sciuri* 和 *Desulfovibrio C21_c20*,下调 *Helicobacter ganmani*、*Helicobacter hepaticus*、*Bifidobacterium pseudolongum* 及 *Mucispirillum schaedleri*,从而改善高脂饮食所致代谢异常^[53]。此外,橙皮素通过肠道菌群改善糖尿病相关疾病的直接证据目前仍相对有限,但已有研究表明,其可改善 T2DM 大鼠葡萄糖耐量和胰岛素抵抗,减轻糖尿病相关血管内皮损伤,并通过调节肠道菌群结构降低肠源性代谢物 TMAO 水平,提示其可能通过“肠道菌群-TMAO-血管损伤”轴发挥保护作用^[54]。

3.5 芍药

芍药及其活性成分在糖尿病及其相关疾病中的保护作用,部分可通过调节肠道菌群及其相关炎症-屏障通路实现,但目前直接证据主要集中于芍药苷。研究显示,芍药苷可在 NOD 小鼠中降低 T1DM 发生率、改善糖耐量并减轻胰岛炎症浸润,其作用伴随肠道通透性下降、紧密连接蛋白表达改善及肠道菌群分布重塑,表现为 *Sutterella* 的丰度减少,同时抑制 TLR4 介导的 MyD88/TRIF 信号通路,调节 Th1/Th17-Treg 免疫失衡,提示其可能通过“肠道菌群-肠屏障-免疫炎症”轴发挥抗糖尿病作用^[55]。此外,系统综述指出^[56],芍药苷在糖尿病及其并发症中除具有降糖、改善胰岛素敏感性和抗炎作用外,还可能通过调节肠道菌群、脂质代谢及自噬等多重途径发挥保护效应,但目前不同疾病模型中可明确对应的具体菌群靶点仍较少。

3.6 半夏

关于半夏及其活性成分,现有研究主要集中于其抗肥胖及改善脂质代谢紊乱的作用。已有实验表明,半夏提取物在 Zucker 肥胖大鼠中可降低体重、甘油三酯和游离脂肪酸水平,并促进脂肪酸氧化及

产热相关基因表达,提示半夏对糖尿病相关病理状态的具有一定干预潜力^[57]。然而,需要指出的是,目前直接从肠道菌群及其代谢物角度阐释半夏改善糖尿病相关疾病的原始研究仍较为缺乏,尚缺少可稳定对应的具体菌群靶点以及 SCFAs、BAs 等关键代谢物变化的直接证据。

3.7 生姜

生姜及其活性成分通过调节肠道菌群及其代谢物改善糖尿病相关疾病的证据更为充分。研究表明,6-姜酚在高脂饮食诱导的肥胖模型中可显著重塑肠道菌群组成,增加与体质量下降相关的 *Muribaculaceae*、*Alloprevotella* 和 *Akkermansia*,并降低 *Lachnospiraceae* 和 *Lactobacillus reuteri* 等与肥胖相关的菌群,同时伴随血清代谢谱改善,提示其抗肥胖作用与肠道微生态重塑密切相关^[58]。在高脂饮食/STZ 诱导的糖尿病前期模型中,6-姜酚还可增加 *Bacteroidaceae*、*Ruminiclostridium_9*、*Alistipes* 等,降低 *Desulfovibrionaceae*,并改善空腹血糖、胰岛素抵抗和葡萄糖耐量,提示其可能通过富集有益菌群、减轻肠源性炎症并调控糖代谢相关信号发挥作用^[59]。6-姜烯酚亦可增加肠道菌群多样性,降低 *Firmicutes/Bacteroidetes* 比值,并与 *Akkermansia*、*Odoribacter* 及 *Mucispirillum* 等菌群相关联,同时改善肥胖状态下的葡萄糖稳态和脂质代谢异常,进一步支持生姜活性成分具有“菌群-代谢物”双重调节特征^[60]。

3.8 大枣

大枣及其活性成分的研究主要集中于肥胖和胰岛素抵抗等代谢紊乱状态。已有研究表明,黑枣拟黑素可显著降低高脂饮食诱导小鼠的血糖、胰岛素和 HOMA-IR,恢复肠道菌群稳态,进一步调节氨基酸代谢和鞘脂代谢,提示其可能通过“肠道菌群-代谢通路”轴改善胰岛素抵抗和肥胖相关代谢紊乱^[61]。此外,大枣多糖在体外发酵和动物研究中也表现出益生元样作用,可提高菌群多样性并促进 SCFAs 积累^[62],提示其具有调节肠道代谢微环境的潜力,但直接针对糖尿病模型的证据仍相对有限。

4 总结与展望

综上所述,肠道菌群异常及其代谢产物变化可能参与 T2DM 代谢紊乱、炎症状态改变以及肠-肝轴功能异常的发生发展。现有研究提示,大柴胡汤的代谢调节作用可能与其影响肠道微生态环境有关,包括改变菌群组成、调节 SCFAs、胆汁酸及 TMAO

等相关代谢物水平,并进一步影响肠屏障状态、炎症反应及宿主代谢信号通路。然而,目前有关大柴胡汤通过肠道菌群干预 T2DM 的研究仍主要来源于动物实验,且多数研究集中于菌群变化与表型改善之间的相关性,关于关键菌群、特征代谢物与治疗效应之间的直接联系仍需进一步验证。

未来可围绕以下几个方向开展深入研究:(1)在作用机制方面,可结合粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、无菌动物模型以及基因编辑技术,对大柴胡汤干预后菌群变化在改善胰岛素抵抗中的具体作用进行验证。同时,应关注 FXR-FGF15/19 胆汁酸信号轴、TGR5-GLP-1 通路以及 SCFAs 介导的 HDAC 调控机制,以明确肠道菌群变化、代谢物调节与宿主代谢改善之间的联系。(2)在临床应用方面,未来可根据 T2DM 患者肠道菌群特征开展分层研究,比较不同菌群背景患者对大柴胡汤治疗的反应差异,探索基线菌群组成是否具有疗效预测价值,并结合中医证候特点建立更加个体化的治疗方案。(3)在研究方法方面,可进一步结合宏基因组测序、靶向代谢组学、转录组学及网络药理学等技术,从整体水平分析大柴胡汤活性成分、肠道菌群、代谢产物与宿主靶点之间的相互作用关系,从而为进一步阐明其治疗 T2DM 的作用机制及促进临床应用提供实验依据。

参考文献

- [1] 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):16-139.
- [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] HAMEED I, MASOODI S R, MIR S A, et al. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition[J]. World J Diabetes, 2015,6(4):598-612.
- [4] YANG Z, ZHANG L, LIU J, et al. Litchi Pericarp Extract Treats Type 2 Diabetes Mellitus by Regulating Oxidative Stress, Inflammatory Response, and Energy Metabolism[J]. Antioxidants (Basel), 2024,13(4)
- [5] 郁娃林, 赵丹青, 曹雯,等. 肠道菌群代谢物影响 2 型糖尿病发生发展分子机制的研究进展[J]. 激光生物学

- 报,2025,34(2):113-120.
- [6] 蒋晓玉, 赵媛媛, 李飞,等. 基于“肠-肝”轴学说探讨肠道菌群在代谢性疾病中的作用[J]. 药物资讯,2024,13(3):149-161.
- [7] 张博荀, 赵林华, 金籽杉,等. 2 型糖尿病“郁-热”病机与肠道菌群关系的思考[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(8):1286-1289.
- [8] 汲晓玲, 周游, 李泽浩,等. 大柴胡汤历史沿革、临床应用和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中国中药杂志,2024,49(8):2064-2075.
- [9] 张卫欢, 李秋云, 杨春伟,等. 大柴胡汤加减联合利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、 β -细胞功能和低度炎症反应的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(1):23-26,30.
- [10] Zhang Z, Leng Y, Fu X, et al. The efficacy and safety of dachaihu decoction in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:918681. Published 2022 Aug 8. doi:10.3389/fphar.2022.918681
- [11] CUI H, LI Y, WANG Y, et al. Da-Chai-Hu Decoction Ameliorates High Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease Through Remodeling the Gut Microbiota and Modulating the Serum Metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2020,11:584090.
- [12] 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.
- [13] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. *Nature*, 2013,498(7452):99-103.
- [14] AHMAD A, YANG W, CHEN G, et al. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals[J]. *PLoS One*, 2019,14(12):e0226372.
- [15] LI Q, CHANG Y, ZHANG K, et al. Implication of the gut microbiome composition of type 2 diabetic patients from northern China[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):5450.
- [16] FORSLUND K, HILDEBRAND F, NIELSEN T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2015,528(7581):262-266.
- [17] CHEN P C, CHIEN Y W, YANG S C. The alteration of gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. *Nutrition*, 2019,63-64:51-56.
- [18] GAIKE A H, PAUL D, BHUTE S, et al. The Gut Microbial Diversity of Newly Diagnosed Diabetics but Not of Prediabetics Is Significantly Different from That of Healthy Nondiabetics[J]. *mSystems*, 2020,5(2):e00578-00519.
- [19] CRUDELE L, GADALETA R M, CARIELLO M, et al. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes[J]. *EBioMedicine*, 2023,97:104821.
- [20] TOLHURST G, HEFFRON H, LAM Y S, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2[J]. *Diabetes*, 2012,61(2):364-371.
- [21] WANG J, ZHAO Q, ZHANG S, et al. Microbial short chain fatty acids: Effective histone deacetylase inhibitors in immune regulation (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2026,57(1)
- [22] LIN M Y, DE ZOETE M R, VAN PUTTEN J P, et al. Redirection of Epithelial Immune Responses by Short-Chain Fatty Acids through Inhibition of Histone Deacetylases[J]. *Front Immunol*, 2015,6:554.
- [23] 项青青, 赖凤, 肖虹,等. 大柴胡汤缓解葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎及肝损伤并与其对小鼠肠道菌群的调控作用相关[J]. 重庆医科大学学报,2025,50(8):1084-1095.
- [24] GAO R, MENG X, XUE Y, et al. Bile acids-gut microbiota crosstalk contributes to the improvement of type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:1027212.
- [25] 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[J]. *Phytomedicine*, 2023,113:154733.
- [26] WANG Y, YU J, CHEN B, et al. Bile acids as a key target: traditional Chinese medicine for precision management of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus through the gut microbiota-bile acids axis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024,15:1481270.

- [27] PAN T, LI X, GUO X, et al. Electroacupuncture Improves Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mice by Regulating Intestinal Flora and Bile Acid[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2023,16:4025-4042.
- [28] WANG R, JIA F, ZHAO Z, et al. Dachaihu decoction inhibits hypernutrition-induced liver metastasis from colorectal cancer by maintaining the gut vascular barrier[J]. Cancer Pathog Ther, 2023,1(2):98-110.
- [29] 缪辉来, 林木生, 张利强,等. 加味大柴胡汤对阻塞性黄疸大鼠胆汁酸代谢的影响及机制[J]. 中华实验外科杂志,2006,23(8):934-936.
- [30] HUANG Y, WU Y, ZHANG Y, et al. Dynamic Changes in Gut Microbiota-Derived Metabolite Trimethylamine-N-Oxide and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Potential for Dietary Changes in Diabetes Prevention[J]. Nutrients, 2024,16(11):1711.
- [31] 姜晓静. TMAO 在胰岛 β 细胞功能障碍中的作用和机制研究[D],2024.
- [32] 戚宇琪, 郭杰. 基于内毒素血症学说探讨肠道菌群紊乱导致 2 型糖尿病的发病机制[J]. 世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊),2019,19(63):85-86.
- [33] HE Z, GUO J, ZHANG H, et al. Atractylodes macrocephala Koidz polysaccharide improves glycolipid metabolism disorders through activation of aryl hydrocarbon receptor by gut flora-produced tryptophan metabolites[J]. Int J Biol Macromol, 2023,253(Pt 4):126987.
- [34] LU J, HUANG Y, ZHANG Y, et al. Quercetin ameliorates obesity and inflammation via microbial metabolite indole-3-propionic acid in high fat diet-induced obese mice[J]. Front Nutr, 2025,12:1574792.
- [35] 瞿岳云. 消渴不可概以阴虚燥热论[J]. 中国中医基础医学杂志,2006,12(3):198-201.
- [36] 何雷, 唐雪梅. 肝失疏泄与糖尿病的相关性探讨[J]. 环球中医药,2016,9(4):438-440.
- [37] LI L, YANG S, LIANG X, et al. Saikosaponin D improves nonalcoholic fatty liver disease via gut microbiota-bile acid metabolism pathway[J]. Food Science and Human Wellness, 2024,13(5):2703-2717.
- [38] GU Y, DUAN S, DING M, et al. Saikosaponin D attenuates metabolic associated fatty liver disease by coordinately tuning PPAR α and INSIG/SREBP1c pathway[J]. Phytomedicine, 2022,103:154219.
- [39] FENG J, MA H, YUE Y, et al. Saikosaponin a ameliorates diet-induced fatty liver via regulating intestinal microbiota and bile acid profile in laying hens[J]. POULTRY SCIENCE, 2023,102(12):103155.
- [40] WU L, YAN Q, CHEN F, et al. Bupleuri radix extract ameliorates impaired lipid metabolism in high-fat diet-induced obese mice via gut microbiota-mediated regulation of FGF21 signaling pathway[J]. BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, 2021,135(2):111187.
- [41] FENG Y, WENG H, LING L, et al. Modulating the gut microbiota and inflammation is involved in the effect of Bupleurum polysaccharides against diabetic nephropathy in mice[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019
- [42] ZHANG A, GAO S, SHEN C, et al. Bupleuri Radix polysaccharides enhance the efficacy and intestinal absorption of baicalin via regulating intestinal β -glucuronidase activity in MASH mice[J]. PHYTOMEDICINE, 2010,145(000):16.
- [43] SHIN N R, GU N, CHOI H, et al. Combined effects of Scutellaria baicalensis with metformin on glucose tolerance of type 2 diabetes patients via gut microbiota modulation[J]. AJP Endocrinology and Metabolism, 2019,318(1)
- [44] ZHANG, BOWEI, SUN, et al. Anti-diabetic effect of baicalein is associated with the modulation of gut microbiota in streptozotocin and high-fat-diet induced diabetic rats[J]. Journal of Functional Foods, 2018
- [45] JU M, LIU Y, LI M, et al. Baicalin improves intestinal microecology and abnormal metabolism induced by high-fat diet[J]. European Journal of Pharmacology, 2019,857:172457.
- [46] CHEN L, LIU E, ZHAO X, et al. Scutellaria baicalensis Georgi in metabolic-associated fatty liver disease treatment: research progress[J]. Frontiers in Pharmacology, 2025,16(000).
- [47] WEI Z, SHEN P, CHENG P, et al. Gut Bacteria Selectively

- Altered by Sennoside A Alleviate Type 2 Diabetes and Obesity Traits[J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020,2020:1-16.
- [48] LE J, ZHANG X, JIA W, et al. Regulation of microbiota–GLP1 axis by sennoside A in diet-induced obese mice[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2019,9(4):758-768.
- [49] CUI H, ZHANG L, LUO Y, et al. A Purified Anthraquinone-Glycoside Preparation From Rhubarb Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus by Modulating the Gut Microbiota and Reducing Inflammation[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019,10
- [50] ZENG Y Q, DAI Z, LU F, et al. Emodin via colonic irrigation modulates gut microbiota and reduces uremic toxins in rats with chronic kidney disease[J]. *Oncotarget*, 2016,7(14):17468-17478.
- [51] ZHANG J, KANG H, WANG L, et al. Chrysophanol ameliorates high-fat diet-induced obesity and inflammation in neonatal rats[J]. *Pharmazie*, 2018,73(4):228-233.
- [52] VALERII M C, TURRONI S, FERRERI C, et al. Effect of a Fiber D-Limonene-Enriched Food Supplement on Intestinal Microbiota and Metabolic Parameters of Mice on a High-Fat Diet[J]. *Pharmaceutics*, 2021,13(11):1753.
- [53] LIU T, LEI C, HUANG Q, et al. Hesperidin and Fecal Microbiota Transplantation Modulate the Composition of the Gut Microbiota and Reduce Obesity in High Fat Diet Mice[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024,17:3643-3656.
- [54] ZHANG D, HE X, JIANG H, et al. Hesperetin-Attenuated Diabetes-Induced Vascular Endothelial Injury, Associated with Gut Microbiota Modulation and Cholesterol Homeostasis[J]. *J Agric Food Chem*, 2025,73(44):28202-28216.
- [55] LUO C, YANG D, HOU C, et al. Paeoniflorin protects NOD mice from T1D through regulating gut microbiota and TLR4 mediated myD88/TRIF pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2023,422(1):113429.
- [56] OU X, YU Z, PAN C, et al. Paeoniflorin: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity in diabetes[J]. *Front Pharmacol*, 2025,16:1551368.
- [57] KIM Y J, SHIN Y O, HA Y W, et al. Anti-obesity effect of *Pinellia ternata* extract in Zucker rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006,29(6):1278-1281.
- [58] ALHAMOUD Y, AHMAD M I, ABUDUMIJITI T, et al. 6-Gingerol, an active ingredient of ginger, reshapes gut microbiota and serum metabolites in HFD-induced obese mice[J]. *Journal of Functional Foods*, 2023,109(000):12.
- [59] WANG K, KONG L, WEN X, et al. The Positive Effect of 6-Gingerol on High-Fat Diet and Streptozotocin-Induced Prediabetic Mice: Potential Pathways and Underlying Mechanisms[J]. *Nutrients*, 2023,15(4):824.
- [60] JIAO W, SANG Y, WANG X, et al. Metabonomics and the gut microbiome analysis of the effect of 6-shogaol on improving obesity[J]. *Food Chem*, 2023,404(Pt B):134734.
- [61] CHE X, ZHAO Y, WANG Y, et al. Modulatory effects of black jujube melanoidins on gut microbiota and metabolic pathways in high-fat diet-induced obesity[J]. *Front Nutr*, 2025,12:1580439.
- [62] JIAO L, ZOU J, MA H, et al. Regulatory effects of jujube (*Ziziphus jujuba*) polysaccharides on intestinal microbiota before and after α -galactosidase-mediated degradation[J]. *Food Funct*, 2026,17(2):930-941.

版权声明：©2026 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS