

本文引文格式:张诗萱,李增. 肠道菌群作为治疗 II 型糖尿病靶标的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2024,46(5):797-801.

【医学综述】

肠道菌群作为治疗 II 型糖尿病靶标的研究进展

张诗萱,李增

(安徽医科大学药学院,安徽 合肥 230032)

摘要: 口服降糖药不仅能改善 II 型糖尿病,同时能够通过调节肠道菌群来改善健康,表明肠道菌群有望作为治疗 II 型糖尿病的新靶标,肠道菌群这一靶标在参与 II 型糖尿病的发生时具有多样性、人群差异性、以及不同糖尿病合并症中表达的差异等特点。现有降糖药物可以通过不同方式影响肠道菌群发挥降糖作用,桑叶联合二甲双胍治疗、植物乳杆菌 N3771 发酵乳联合二甲双胍治疗、盐碱地菊芋治疗、粪菌移植治疗、光控菌降糖治疗等通过影响肠道菌群变化来发挥降糖效果的新型治疗方法被发现。现就肠道菌群作为治疗 II 型糖尿病的新靶标的特点及其相关药物的研究进展做一综述。

关键词: 肠道菌群;糖尿病,II 型;降糖药物

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2024)05-0797-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.05.024

肠道菌群作为近年来各个方面的国内外的研究热点,广受大众的关注。近年来有许多研究发现肠道菌群变化与血糖水平,胰岛细胞功能等之间存在着巧妙联系。甚至有些降糖药物除了可以降低血糖外也可以对肠道菌群产生作用^[1]。而肠道菌群与 II 型糖尿病的联系也被多数科学家所关注进而开展了一系列的深入研究。早在 2018 年,上海交通大学微生物代谢国家重点实验室张晨虹博士联合各研究团队通过开放式随机对照试验结合元基因组学分析,发现改变肠道菌群结构可以明显改善 II 型糖尿病患者的胰岛素分泌和胰岛

素敏感性^[2]。这也为肠道菌群有希望作为新靶标用于治疗 II 型糖尿病提供了依据和先导想法。尽管肠道菌群与 II 型糖尿病的关系较为复杂,但是通过对肠道菌群这一新的靶标进行深入研究,可以为 II 型糖尿病患者的治疗提供一个新的途径和新思路。为未来治疗 II 型糖尿病的更高疗效、更低不良反应药物的发现提供一条光明的前路。本文对肠道菌群作为治疗 II 型糖尿病的靶标的特点及其相关药物的研究进展的主要概括内容,见图 1。

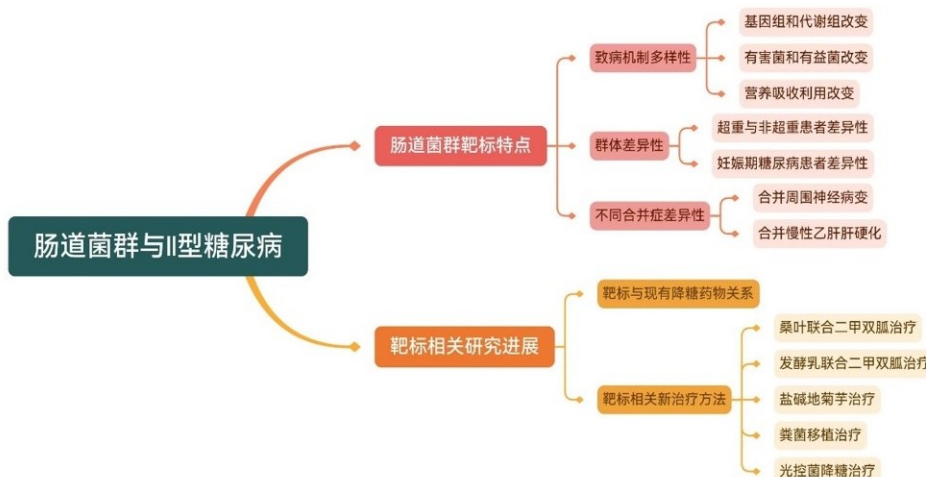


图 1 肠道菌群靶标与 II 型糖尿病关系图

基金项目: 合成生物蛋白安徽省联合共建学科重点实验室开放课题基金项目(SBAB202403)

第一作者: 张诗萱,大学生, E-mail: 1733394613@qq.com

通讯作者: 李增,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:靶向性药物分子设计、合成和活性研究, E-mail: lizeng@ahmu.edu.cn

1 肠道菌群作为治疗Ⅱ型糖尿病的新靶标的特点

近年来,多个研究证明人类的生理机能、代谢与体内营养与肠道菌群都存在着千丝万缕的关系。肠道菌群作为一个由复杂集体构成的靶标,对Ⅱ型糖尿病的影响具有多样性、群体差异性、在不同糖尿病合并症中的表达差异性等特点。

1.1 肠道菌群对Ⅱ型糖尿病发病机制影响的多样性

Ⅱ型糖尿病是一种逐步进展的代谢性疾病,病发过程较为复杂。近年来,有研究发现肠道菌群也可以通过改变自身的基因组和代谢组、有害菌和有益菌以及对机体营养的吸收利用来影响糖尿病的发生。

1.1.1 肠道菌群的基因组和代谢组的改变对Ⅱ型糖尿病的影响 从某些方面来说基因组和代谢组的差异可以导致人体对不同药物的反应性、不同疾病的易感性等方面存在个体差异,而肠道菌群对人体影响的变异性亦是如此。如毛明慧^[3]通过利用宏基因组和代谢组学技术联合分析肠道菌群与Ⅱ型糖尿病,对样本处理前后的肠道菌群进行宏基因组测序和代谢组学分析后不仅得到Ⅱ型糖尿病患者和健康人群的肠道菌群的基因组测序在门水平和属水平上有多组差异菌,其肠道菌群、肠道代谢产物和代谢通路均也存在显著差异。此外,赵林^[4]通过鉴定与胰岛素抵抗和胰岛素敏感性相关的肠道细菌发现其个体间显示出不同的碳水化合物代谢模式,并将胰岛素敏感性相关的肠道细菌能改善宿主的胰岛素抵抗表型的理论在小鼠模型中证实。由此可得Ⅱ型糖尿病的发生与肠道菌群在宏基因组和代谢组方面的变化存在着一定联系。

1.1.2 肠道菌群的有益菌和有害菌的改变对Ⅱ型糖尿病的影响 人体内的肠道菌群按照其功能不同可以大致分为共生菌、益生菌和有害菌。益生菌可以使机体的消化、吸收,调节脂质代谢等功能得到改善并可以减轻机体的炎症反应等;有害菌可以使体内炎症反应激活,并对肠道的屏障保护功能造成损伤,从而使机体的代谢途径发生变化,对机体健康造成不利影响^[5]。正常肠道的优势菌群大多是对人体有益的厌氧菌。当肠道菌群失调时,有害菌和机会菌成为肠道优势菌,从而导致代谢紊乱。所以,肠道菌群的有益菌和有害菌的改变对糖尿病发生也具有密不可分的联系^[6]。也有研究通过数据分析得出针对肠道微生物群变化的饮食干预,包括使用益生元和益生菌,可以改善血糖^[7]。如果糖尿病除了药物外还通过饮食调整来治疗,那么可以通过增加共生菌、益生菌、益生元和减少胃肠道微生物群中的有害细菌来改变肠道细菌的谱系,对Ⅱ型糖尿病的治疗是非常有益的^[8-9]。

1.1.3 肠道菌群对营养吸收利用的改变对Ⅱ型糖尿病的影响 肠道菌群可以通过影响营养物质的吸收和

利用从而影响Ⅱ型糖尿病的发生。如刘圣徽等^[10]研究发现肠道菌群可以消化人体本身不能自主消化的碳水化合物包括大分子多糖部分的寡糖使其转变为单糖或者代谢终产物短链脂肪酸。肠道菌群中的相关细菌的比值增加会促进能量的获取,另一方面短链脂肪酸可以使肠道的蠕动速度变缓,使葡萄糖被更充分的吸收,所以肠道菌群的变化对宿主体内的血糖调节起重要作用。与此同时,肠道菌群还可以通过发酵肠道内的膳食纤维从而增加胰岛素样生长因子的分泌。所以肠道菌群可以通过改变人体对肠道营养的吸收利用来影响血糖的变化,进而对Ⅱ型糖尿病的发生发展造成影响。

1.2 肠道菌群在不同人群中的差异性 对于患有Ⅱ型糖尿病的不同人群而言,体内的胰岛B细胞分泌胰岛素的功能以及胰岛素抵抗的程度和两种机制发生时间顺序会有所不同。研究发现^[11],在超重与非超重糖尿病患者、妊娠期不同阶段的糖尿病患者等不同群体的肠道菌群的致糖尿病原因也存在差异性。在以肠道菌群为靶标治疗Ⅱ型糖尿病时可以根据治疗对象的体重、孕期等差异来调整治疗方案。

1.2.1 肠道菌群在超重和非超重的Ⅱ型糖尿病患者中的不同 肠道菌群和肥胖之间是相互联系且相互协调的^[11]。杨凤英^[12]通过设计实验来研究比较Ⅱ型糖尿病超重肥胖组和Ⅱ型糖尿病非超重肥胖组肠道菌群的变化特征及各自独有的肠道菌群得出,超重肥胖的Ⅱ型糖尿病患者肠道菌群丰度和多样性比非超重肥胖组有所下降。两者肠道菌群改变的共性特征为:一些有益菌(如丁酸盐产生菌)下降;而条件致病菌(如埃希菌-志贺菌)增加。其各自也存在特定差异菌,如布劳特氏菌大多在超重肥胖中富集,而阿克曼氏菌、乳杆菌却在Ⅱ型糖尿病中富集。有研究总结发现可以通过重点关注特定细菌的代谢物以及调节肠道微生物群、控制饮食和粪便微生物群移植来改善肥胖和肠道菌群失调从而达到预防和治疗肥胖症的目的^[13-14]。所以,存在明显体重差异的Ⅱ型糖尿病患者的肠道菌群的改变也存在差异。

1.2.2 肠道菌群变化对妊娠期糖尿病的影响 肠道菌群变化对妊娠期糖尿病的发生也存在着一定的影响。有祝淑平等^[15]对不同孕期肠道菌群微生物进行分析发现,随着孕周的增加,妊娠期糖尿病孕妇肠道菌群失调越发严重。即随着孕期进展,妊娠期糖尿病患者肠道微生物及代谢产物水平紊乱会增加胰岛素抵抗的发生风险。而胰岛素抵抗会加重糖类和脂肪代谢紊乱,从而形成恶性循环,加重妊娠期糖尿病病情进而危害母婴安全^[16]。所以,以肠道菌群作为新的靶标用于改善妊娠期胰岛素抵抗治疗妊娠期糖尿病的前景应是

相当开阔的。

1.3 II 型糖尿病合并其他疾病时肠道菌群的特点

通过对 II 型糖尿病合并其他疾病时的肠道菌群的变化展开研究。发现,肠道菌群的变化在糖尿病合并周围神经病变以及合并慢性乙型肝炎肝硬化的患者体内也会有所不同,并且这些肠道菌群的变化也与临床指征出现存在一定的联系。

1.3.1 II 型糖尿病合并周围神经病变患者肠道菌群的特点 II 型糖尿病合并周围神经病变时肠道菌群亦可表现出一定特点。如 WANG Y Y 等^[17]对糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)患者肠道菌群特征以及肠道菌群与临床指标的关系展开研究发现胰岛素抵抗可能与肠道菌群紊乱相关,并且二者对周围神经病变的发生发展发挥着重要作用。

1.3.2 II 型糖尿病合并慢性乙肝肝硬化患者肠道菌群的特点 肝脏作为第一个接触肠道血液的器官,受到肠道菌群及其代谢产物的深刻影响^[18]。有研究表明慢性乙型肝炎肝硬化常伴有糖代谢紊乱,而肠道菌群与肝硬化和糖尿病密切相关^[19]。SUN X 等^[20]对此方面进行了病例对照研究。得出了乙型肝炎肝硬化合并糖尿病患者的肠道菌群明显紊乱,且紊乱程度比无糖尿病的肝硬化患者更严重的结论。此外,有研究发现肠-肝轴在肝脏疾病的病理生理学中起着关键作用,肠道细菌编码的毒力因子会导致酒精相关性肝病、自身免疫性肝病和肝细胞癌。在治疗应用方面,基于肠道菌群的新型治疗方法已成功用于临床前模型,粪便微生物群移植可有效减轻肝病^[21]。

2 以肠道菌群为靶标治疗 II 型糖尿病的相关研究进展

肠道菌群在免疫调节、药物代谢等行为中起着不可或缺的作用^[22]。许多国内外的科研人员在进行研究时发现,有些降糖药物如二甲双胍、阿卡波糖和小檗碱等药物除了可以通过其已知的降糖机制降低血糖外还可以对肠道菌群产生作用。也有研究者提出基于肠道菌群的几种措施,包括运动、特定饮食、药物和益生菌,将用于治疗甚至预防 II 型糖尿病^[23]。这无疑为肠道菌群作为新的靶标用于治疗 II 型糖尿病的想法变成现实提供了一定的理论支持。下面将从降糖药物与肠道菌群的关系和 II 型糖尿病新治疗方法的发现两方面介绍以肠道菌群为靶标治疗 II 型糖尿病的相关研究进展。

2.1 现有降糖药物与肠道菌群的关系 在降糖药物与肠道菌群关系的研究热潮中有郭青莉等^[1]对此方面进行了精要总结。①二甲双胍:二甲双胍治疗可以调节肠道微生物群使乳杆菌、梭菌属和拟杆菌的丰度向正常状态改变,这种改变或许有助于治疗糖尿病^[24];

②阿卡波糖:阿卡波糖或许是通过使肠道菌群的胆汁酸代谢发生变化,从而对 II 型糖尿病产生正面的疗效;③胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA):在 GLP-1RA 的代表药物利拉鲁肽的作用下,所有与肥胖相关的菌群相对丰度显著降低,而与减重相关的菌群如乳杆菌属的丰度增加;④二肽基肽酶-4 抑制剂(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4I):DPP-4I 治疗后,可能与肥胖和 II 型糖尿病相关的肠道菌群厚壁菌门/拟杆菌门呈下降趋势;⑤噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZDs)药物:吡格列酮可以重塑高糖饮食小鼠的肠道菌群等。既往发现的多种治疗效果优异的降糖药物的降糖或减重机制与肠道菌群的改变都或多或少存在着密不可分的联系,然而某些现有的降糖药物与人体肠道菌群关系的研究还有待深入。

2.2 以肠道菌群为靶点的相关治疗方法的新近研究进展 除了既往常见的降糖药物与肠道菌群的关系被发现,一些新兴的与肠道菌群相关的证明具有降糖效果或者优化降糖效果的药物和治疗方法也逐渐被发现,如桑叶联合二甲双胍治疗、植物乳杆菌 N3771 发酵乳联合二甲双胍治疗,盐碱地菊芋治疗、粪菌移植治疗、光控菌降糖治疗等。

2.2.1 桑叶联合二甲双胍通过影响肠道菌群对 II 型糖尿病的治疗 桑叶作为一种中药材可以通过抑制 α -葡萄糖苷酶来减慢碳水化合物的吸收从而发挥降低餐后血糖的作用^[25]。有研究证实桑叶水提取物可以通过调节肠道微生物群、脂多糖和内源性大麻素系统来改善 II 型糖尿病的肠道通透性、炎症以及葡萄糖和脂质代谢失衡^[26]。此外,有陆东裕等^[27]研究通过将桑叶水提取物与二甲双胍联合用于 II 型糖尿病小鼠模型,发现,联合用药不仅呈现出单一用药的互补作用,还可降低两者单用均不能改善的 II 型糖尿病小鼠粪便中与糖脂代谢及炎症密切相关的等细菌属的丰度。这也就提示了桑叶联合二甲双胍可以通过影响肠道菌群来达到更好的降糖目的。

2.2.2 植物乳杆菌 N3117 发酵乳联合二甲双胍通过影响肠道菌群对 II 型糖尿病的治疗 除了桑叶联合二甲双胍治疗的优点被发现外,植物乳杆菌 N3117 发酵乳联合二甲双胍治疗的优点也开始被发现。如张博玮等^[28]研究通过对糖尿病组(DM)、二甲双胍治疗组(Met)以及发酵乳和二甲双胍联合干预组(MLf)的大鼠模型的肠道菌群变化进行分析,通过数据比对分析得到联合干预能够发挥较好降糖效果。同时,也在一定程度上调节了大鼠肠道菌群结构,缓解因糖尿病及二甲双胍治疗而导致的肠道菌群失调。

2.2.3 盐碱地菊芋通过影响肠道菌群对 II 型糖尿病

患者的治疗 菊芋作为一种新型的健康食品具有调节血糖血脂代谢,抗菌和增加免疫力的功能^[30]。有贾思强^[31]研究以菊芋为原料,通过热水浸提提取得到菊粉(SI、HI、HNI、NXI 和 SXI)并用相应分析手段对其展开研究,结果表明 SI 和 HI 均能有效改善 II 型糖尿病相关症状和空腹血糖水平,且经 SI 和 HI 干预后的肠道菌群结构多样性明显提升,主要通过降低 *Clostridium sensu stricto 1* 的丰度和提高 *Muribaculum* 的丰度来改善菌群结构。由此可以将菊芋对 T2D 治疗效果的改善与其对肠道菌群结构的影响建立联系。

2.2.4 II 型糖尿病治疗新技术的研究—粪便微生物群移植治疗 II 型糖尿病 粪便微生物群移植治疗可以通过改变肠道菌群的组成以及恢复肠道菌群的周期性波动性^[29]来达到治疗目的,现已开始尝试用于治疗多种疾病,对 II 型糖尿病治疗的尝试也不例外。WANG H 等^[32]通过研究发现进行 FMT 具有可以稳定和降低血糖、提高葡萄糖耐量、抑制细胞凋亡来促进胰岛细胞再生等多种改善治疗的作用。此外,也有丁大法等^[33]通过对粪便微生物群移植技术治疗 II 型糖尿病的微生物标志物来评估其治疗效果,设计相关肠道菌群微生物标志物的检测试剂盒并申请了专利,即根据这些特定肠道菌群标志物的表达水平,来选择适合粪便微生物群移植治疗的 II 型糖尿病患者。以此实现的 II 型糖尿病的个体化精准化治疗。在此之后更有 YANG Y 等^[34]通过随机对照试验进行 Meta 分析和系统评价得出,在 II 型糖尿病患者中,FMT 治疗可以降低餐后血糖、甘油三酯、胆固醇等的水平并且可以重塑肠道菌群,建立优势菌群的平衡。

2.2.5 光控菌降糖—光遗传肠道工程菌药物递送系统对 II 型糖尿病治疗的应用 对于 II 型糖尿病的治疗,除了口服降糖药、调节饮食等常规治疗方法,微生物疗法也成为近年来新型热门的研究方向。而光控菌(光遗传肠道工程菌)递送系统的发现和应用更是为 II 型糖尿病的降糖治疗打开了一扇新的大门。马宁等^[35]研究通过构建光遗传肠道工程菌并设计光遗传肠道工程菌药物递送系统,即机体摄入蓝光光控菌,体外蓝光照射使光控菌分泌降血糖物质以达降血糖目的。研究者^[35]总结道:“这种新型递送系统可以实现安全、高效、非入侵式的肠道原位药物递送,并对 II 型糖尿病代谢异常的症状起到明显治疗作用,为下一代微生物疗法的临床应用提供新思路”。而此项研究亦可作为以肠道菌群为靶标治疗 II 型糖尿病的可行性的有力佐证。

3 总结

肠道菌群作为治疗 II 型糖尿病的新靶标的发现以及深入研究对于 II 型糖尿病的治疗具有重要的临床意

义。本文从肠道菌群对 II 型糖尿病发病机制影响的多样性、在人群中的差异性以及其在不同糖尿病合并症时的差异性等特点多方面介绍了肠道菌群与 II 型糖尿病的关系。并以经典药物二甲双胍、阿卡波糖等举例说明了这些药物在治疗 II 型糖尿病时分别可以通过改变肠道菌群的丰度、胆汁酸代谢、菌群结构和特定菌群数量等来发挥降糖效果。最后列举了以肠道菌群为靶点的桑叶联合二甲双胍治疗、植物乳杆菌 N3117 发酵乳联合二甲双胍治疗、盐碱地菊芋治疗、粪菌移植治疗和光控菌治疗等进展。这些治疗方法分别通过改变体内肠道菌群结构、特定细菌功能和促进特定菌群分泌降糖物质等来目的性的调节 II 型糖尿病患者的生理功能和生化指标以实现治疗目的。目前,以肠道菌群为靶标治疗 II 型糖尿病的新方法的研究以及肠道菌群变化与 II 型糖尿病关系的研究仍在继续,在未来,也许会有更多更有效、更安全的降糖药物和治疗方法随着人们对肠道菌群与糖尿病联系的深入探索而出现。但由于现有的以肠道菌群作为新靶标的治疗机制的发现和治理方法的普及和变通均仍有较多局限。因此,肠道菌群作为治疗 II 型糖尿病的新靶标的研究仍然任重道远。

参考文献:

- [1] 郭青莉,王晓晶,肖建中,等. 肠道菌群与降糖药物的关系[J]. 中国医药科学,2023,13(15):35-38,61.
- [2] 黄辛. 上海交大等发现肠道菌群为糖尿病干预新靶标[J]. 前沿科学,2018,12(1):91-92.
- [3] 毛明慧. 基于宏基因组学和代谢组学分析 2 型糖尿病与肠道菌群的关系[D]. 北京:中央民族大学,2023.
- [4] 赵林. 肠道微生物碳水化合物代谢导致胰岛素抵抗[J]. 广东药科大学学报,2023,39(5):8.
- [5] 牟荣菲,王绵,刘瑞红,等. 肠道菌群与 2 型糖尿病相关性的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2022,30(8):636-640.
- [6] 闻晓强,阿荣,池海谊,等. 初发酮症倾向 2 型糖尿病与单纯 2 型糖尿病患者粪便样本中肠道菌群结构差异性分析[J]. 山东医药,2023,63(32):50-53.
- [7] SASTRE M, CIMBALO A, MAÑES J, et al. Gut microbiota and nutrition: strategies for the prevention and treatment of type 2 diabetes[J]. J Med Food, 2024, 27(2): 97-109.
- [8] SOWMIYA T, SILAMBANAN S. Association of gut microbiota and diabetes mellitus[J]. Curr Diabetes Rev, 2023, 19(7): e211122211066.
- [9] VITETTA L, GORGANI NN, VITETTA G, et al. Prebiotics progress shifts in the intestinal microbiome that benefits patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Biomolecules, 2023, 13(9): 1307.
- [10] 刘圣微,朱金华,何欢,等. 肠道菌群与 II 型糖尿病相关

- 性研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(87): 34-35.
- [11] WANG K, LAI W W, MIN T Q, et al. The effect of enteric-derived lipopolysaccharides on obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4305.
- [12] 杨凤英. 肠道菌群及其代谢物对 2 型糖尿病胰岛功能的影响及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
- [13] SANKARARAMAN S, NORIEGA K, VELAYUTHAN S, et al. Gut microbiome and its impact on obesity and obesity-related disorders [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2023, 25(2): 31-44.
- [14] ZHANG L Y, WANG P, HUANG J, et al. Gut microbiota and therapy for obesity and type 2 diabetes[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1333778.
- [15] 祝淑平, 马丽, 叶晓林, 等. 妊娠期糖尿病患者不同孕期肠道微生物和代谢产物水平变化与胰岛素抵抗的关系[J]. *天津医药*, 2023, 51(6): 624-627.
- [16] KOREN O, KONNIKOVA L, BRODIN P, et al. The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21(1): 35-45.
- [17] WANG Y Y, YE X L, DING D F, et al. Characteristics of the intestinal flora in patients with peripheral neuropathy associated with type 2 diabetes[J]. *J Int Med Res*, 2000, 48(9): 300060520936806.
- [18] LIU S Y, YANG X L. Intestinal flora plays a role in the progression of hepatitis-cirrhosis-liver cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1140126.
- [19] 黄梦雪, 陈刚, 王鹏, 等. 慢性肝病患者中小肠细菌过度生长的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(7): 1134-1137.
- [20] SUN X, CHI X, ZHAO Y Y, et al. Characteristics and clinical significance of intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis b cirrhosis and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 1826181.
- [21] SCHÖLER D, SCHNABL B. The role of the microbiome in liver disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2024, 40(3): 134-142.
- [22] GRAY W R, JACOBS J P. Modulation of host physiology and pathophysiology by the gut microbiome[J]. *Nutrients*, 2024, 16(3): 361.
- [23] WANG F J, ZHAO T, WANG W W, et al. Will intestinal flora therapy become a new target in type-2 diabetes mellitus? [J]. *Nutr Hosp*, 2022, 39(2): 425-433.
- [24] PETAKH P, KAMYSHNA I, OKSENYCH V, et al. Metformin alters mRNA expression of *FOXP3*, *RORC*, and *TBX21* and modulates gut microbiota in COVID-19 patients with type 2 diabetes[J]. *Viruses*, 2024, 16(2): 281.
- [25] CHEN S, JIAO Y Q, HAN Y Y, et al. Edible traditional Chinese medicines improve type 2 diabetes by modulating gut microbial metabolites[J]. *Acta Diabetol*, 2024, 61(4): 393-411.
- [26] DU Y, ZHANG R, ZHENG X X, et al. Mulberry (*Morus alba* L.) leaf water extract attenuates type 2 diabetes mellitus by regulating gut microbiota dysbiosis, lipopolysaccharide elevation and endocannabinoid system disorder[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 323: 117681.
- [27] 陆东裕, 赵燕琳, 金鹏, 等. 桑叶联合二甲双胍对 2 型糖尿病小鼠的糖脂代谢、炎症及肠道微生物的影响[J]. *中南药学*, 2023, 21(10): 2560-2569.
- [28] 张博玮, 李晴, 赵宝华, 等. 植物乳杆菌 N3117 发酵乳对二甲双胍治疗的糖尿病大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国乳品工业*, 2023, 51(4): 4-10.
- [29] MORENO-CORTÉS M L, MEZA-ALVARADO J E, GARCÍA-MENA J, et al. Chronodisruption and gut microbiota: triggering glycemic imbalance in people with type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2024, 16(5): 616.
- [30] SAWICKA B, SKIBA D, PSZCZÓLKOWSKI P, et al. Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) as a medicinal plant and its natural products[J]. *Cell Mol Biol*, 2020, 66(4): 160-177.
- [31] 贾思强. 盐碱地菊芋对糖尿病小鼠代谢和肠道微生态的影响及产品开发[D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2023.
- [32] WANG H, LU Y, YAN Y, et al. Promising treatment for type 2 diabetes: fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance and impaired Islets[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 455.
- [33] 丁大法, 畅航, 毛建华. 用于评估二型糖尿病患者粪菌移植疗效的微生物标志物及其应用: CN113337630A[P]. 2021-09-03.
- [34] YANG Y, YAN J J, LI S, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2024, 84(1): 48-62.
- [35] 马宁. 光遗传肠道工程菌药物递送系统构建及其在二型糖尿病代谢异常调控中的应用研究[D]. 天津: 天津大学, 2021.

收稿日期: 2024-03-31; 修回日期: 2024-06-05