

邓绍友,赵玉兰,王佩锦,等. 恒古骨伤愈合剂对 db/db 小鼠的降血糖和改善肠道菌群作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 28-33.

Deng SY, Zhao YL, Wang PJ, et al. Effect of Osteoking on lowering blood sugar and improving intestinal flora in db/db mice [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(12): 28-33.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.12.005

恒古骨伤愈合剂对 db/db 小鼠的降血糖和改善肠道菌群作用研究

邓绍友^{1#}, 赵玉兰^{2#}, 王佩锦², 李 蓉², 赵宏斌³, 角建林^{4*}, 郑 红^{2*}

(1.云南省执业药师注册中心,昆明 650101;2.昆明医科大学实验动物学部,昆明 650500;
3.云南省第一人民医院急诊创伤外科,昆明 650031;4.昆明医科大学技术转移中心,昆明 650500)

【摘要】 目的 探索恒古骨伤愈合剂对 db/db 小鼠血糖和肠道微生物的影响。**方法** 将野生型小鼠作为对照组,db/db 小鼠随机分为模型组和恒古骨伤愈合剂治疗组;灌胃给药 12 周后,检测空腹血糖、血清糖化血红蛋白和胰岛素含量,使用 16S rDNA 技术分析小鼠肠内容物菌群变化及预测菌群功能。**结果** 与模型组比较,恒古骨伤愈合剂降低 db/db 小鼠空腹血糖($P<0.01$)、血清糖化血红蛋白($P<0.01$)、胰岛素抵抗指数($P<0.01$),升高胰岛素含量($P<0.01$);恒古骨伤愈合剂增加 db/db 小鼠盲结肠有益菌丰度,降低害菌丰度,其中马文氏菌属的丰度显著升高($P<0.01$);恒古骨伤愈合剂抑制了 db/db 小鼠菌群 D-精氨酸和 D-鸟氨酸代谢、鞘脂代谢、半乳糖代谢的降低及赖氨酸降解、硫中继系统、丙酸代谢的升高($P<0.05$)。**结论** 恒古骨伤愈合剂具有降血糖功效和调节 db/db 小鼠肠道微生态平衡的作用。

【关键词】 恒古骨伤愈合剂;降血糖性能;肠道菌群;16S rDNA 技术;db/db 小鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 12-0028-06

Effect of Osteoking on lowering blood sugar and improving intestinal flora in db/db mice

DENG Shaoyou^{1#}, ZHAO Yulan^{2#}, WANG Peijin², LI Rong², ZHAO Hongbin³, JIAO Jianlin^{4*}, ZHENG Hong^{2*}

(1. Licensed Pharmacist Registration Center of Yunnan Province, Kunming 650101, China.
2. Laboratory Animal Science Department, Kunming Medial University, Kunming 650500.
3. Emergency Trauma Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650031.
4. Technology Transferring Center, Kunming Medical University, Kunming 650500)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Osteoking on hyperglycemia and regulating gut microbiota in db/db mice. **Methods** Wildtype mice were used as the control group, and db/db mice were randomly divided into model

[基金项目] 云南省基础研究-昆医联合专项重点项目(202201AY070001-032);云南省创新引导与科技培育计划项目(202204AW050014)。

[作者简介] 邓绍友(1964—),男,副主任药师,研究方向:药事管理和药理学。E-mail:452459377@qq.com

赵玉兰(1996—),女,硕士研究生,研究方向:2型糖尿病性骨质疏松。E-mail:1009451857@qq.com #共同第一作者

[通信作者] 郑红(1969—),女,教授,研究方向:2型糖尿病性骨质疏松。E-mail:847255170@qq.com

角建林(1966—),男,正高级实验师,研究方向:新型实验动物及疾病模型创制。E-mail:jiaojianlin66@163.com

* 共同通信作者

and Osteoking groups. After intragastric administration for 12 weeks, fasting blood glucose and serum glycosylated hemoglobin and insulin levels were measured, changes in intestinal microflora were determined, and functional pathways related to intestinal microflora in mice were predicted by 16S rDNA sequencing. **Results** Compared with the model group, Osteoking decreased fasting blood glucose ($P<0.01$), serum glycosylated hemoglobin ($P<0.01$), and the insulin resistance index ($P<0.01$), and increased insulin content ($P<0.01$) in db/db mice. Osteoking increased the abundance of beneficial intestinal microflora and decreased the abundance of harmful bacteria. Moreover, the abundance of Marvinbryantia was increased. Osteoking alleviated the decrease in metabolism of D-arginine and D-ornithine, sphingolipid, and galactose metabolism ($P<0.05$) and inhibited lysine degradation, the sulfur relay system, and propanoate metabolism ($P<0.05$). **Conclusions** Osteoking has hypoglycemic properties and improves the intestinal microflora imbalance in db/db mice.

[Keywords] Osteoking; hypoglycemic properties; gut microbiota; 16S rDNA sequencing technology; db/db mice
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellituss,T2DM)是一种以慢性血糖升高为主要临床表现的代谢性疾病,占糖尿病患者 90%。若血糖控制不佳,可引起多器官并发症,患者生存质量降低甚至死亡。肠道菌群在人和动物肠道中构成复杂生态系统,现有研究已证明,肠道菌群与 2 型糖尿病密切相关,有益菌和有害菌比例失调^[1]。同时,肠道菌群产生如短链脂肪酸、胆汁酸、脂多糖、硫化氢等多种代谢产物,对 2 型糖尿病的发生发展至关重要^[2]。db/db 小鼠瘦素受体缺陷、肥胖且患糖尿病,临床症状为糖、脂代谢异常及胰岛素抵抗等,是 2 型糖尿病及并发症,如糖尿病肾病、心血管病变、骨代谢异常等研究的良好动物模型^[3]。恒古骨伤愈合剂为收录于药典的处方药,源于彝族民间古方,具有补肝肾、活血益气、消肿止、接骨续筋的功能。恒古骨伤愈合剂多用于骨折、骨关节炎、腰椎间盘突出症、骨质疏松症、股骨头坏死等骨伤科疾病的临床治疗,未见降血糖相关报道。

现代中医药认为糖尿病的病机特点为肝、脾、肾功能失调,三脏同调疗效满意^[4]。这与恒古骨伤愈合剂补肝肾的功能相吻合。在现代中医临床药物中,恒古骨伤愈合剂是异病同治的典型代表^[5],其君臣药红花、黄芪、杜仲、三七、人参、鳖甲常用于糖尿病的中医药临床治疗^[6]。因此,本实验探讨恒古骨伤愈合剂对 2 型糖尿病 db/db 小鼠降血糖作用及其肠道菌群的影响,为扩大民族药恒古骨伤愈合剂药理学疗效提供基础材料。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级 8 周龄雄性 C57BL/KsJ-db/db 小鼠 12 只,SPF 级野生型小鼠 6 只,购自斯贝福(北京)生

物技术有限公司[SCXK(京)2019-0010]、[SCXK(京)2019-0030]。小鼠饲养于昆明医科大学实验动物学部[SYXK(滇)2020-0006],室温(22±2)℃,相对湿度(50±10)% ,明暗周期为 12 h/12 h,小鼠自由饮水和摄食全价颗粒饲料。实验操作符合动物福利伦理要求,经昆明医科大学动物实验伦理委员会批准(KMMU20220812),并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

恒古骨伤愈合剂(批号:20201111)购自云南克雷斯制药股份有限公司;小鼠胰岛素(Fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白 A1c (Glycated hemoglobin A1c,GHbA1c)酶联免疫吸附测定试剂盒(齐一生物科技(上海)有限公司);胶回收试剂盒(德国 qiagen 公司);Phusion® High-Fidelity PCR Master Mix with GC Buffer(英国 Biolabs 公司);TruSeq® DNA PCR-Free Sample Preparation Kit 建库试剂盒(四川瑞博特生物科技有限公司)。血糖仪器(三诺生物股份有限公司);电泳仪(Tanon-EPS300,中国);凝胶成像仪(Tanon-2500,中国)。

1.3 实验方法

1.3.1 分组与样本采集

小鼠适应性饲养 4 周后,将野生型小鼠作为对照组(wt 组)($n=6$),12 只 db/db 小鼠随机分为模型组(db 组)和恒古骨伤愈合剂治疗组(ok 组);治疗组以临床成人常用剂量(按 60 kg 计算),并按人和动物体表面积换算法折算等效剂量为 15.3 g/(kg · 2 d),wt 组和 db 组小鼠给予等体积生理盐水。连续灌胃 12 周。给药前和给药 12 周各检测空腹血糖(禁食 12 h)1 次。给药 12 周后,3%的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后,心脏取血离心后取血清,将收集到的血清 1000 r/min 离心 20 min,取上清保存于

-80℃。脱颈椎处死小鼠。无菌取盲结肠,分离内容物分装至 2 mL 无菌 EP 管中,每管样品量 0.5~2.0 g,液氮速冻,-80℃保存。

1.3.2 db/db 小鼠治疗后血清酶联免疫吸附(ELISA)检测

根据 ELISA 试剂盒说明书检测血清中小鼠胰岛素(FINS)和糖化血红蛋白(GHbA1c)水平。

1.3.3 肠道菌群 16S rDNA 测序

使用 Hipure Stool DNA Kits 提取小鼠肠内容物 DNA,对 16S rDNA V3+V4 区扩增,引物序列 F:5'-CCTAYGGGRBGCASCAG-3'; R: 5'-GGACTACNNGGGTATCTAAT-3'。PCR 扩增程序为 95℃预变性 2 min;98℃变性 10 s,50℃退火 30 s,72℃延伸 35 s,30 个循环;72℃延伸 5 min,扩增体系为 50 μL:10×Buffer KOD 5 μL,2.5 mmol/L dNPS 5 μL,Primer F 1.5 μL,Primer R 1.5 μL,KOD 酶 1.0 μL,加 ddH₂O 至 50 μL,DNA 模板 100 ng;用 AxyPrep DNA Gel Extraction Kit 纯化 PCR 产物,使用 ABI StepOnePlus System 定量,利用 Illumina NovaSeq 测序平台测序,原始数据提交到 SRA 数据库,获得最终的 ASVs^[7],对每个 ASV 的代表序列做物种注释。同时,对 ASVs 进行菌群多样性分析、差异分析及功能预测等。

1.4 统计学方法

采用软件 SPSS 22.0 进行分析,使用平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示计量数据,多组间差异比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 *T* 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 恒古骨伤愈合剂降血糖作用

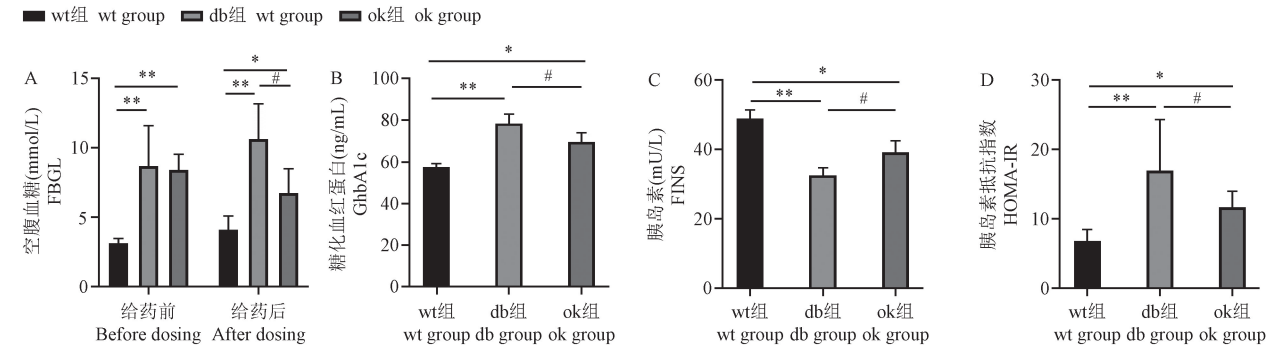
如图 1 所示,经恒古骨伤愈合剂治疗后,对小鼠空腹血糖(fasting blood glucose level,FBGL)、血清糖化血红蛋白、胰岛素含量进行检测,结果显示,给药前,db 组的空腹血糖显著高于 wt 组($P<0.01$)。提示 db 组小鼠为良好糖尿病模型。治疗后,db 组小鼠的空腹血糖显著高于 wt 组($P<0.01$)。ok 组空腹血糖显著低于 db 组($P<0.05$),但仍显著高于 wt 组($P<0.05$)。与 wt 组相比,db 组小鼠的 GHbA1c 和胰岛素抵抗指数(insulin resistance index,HOMA-IR)均极显著升高($P<0.01$),胰岛素水平显著降低,经恒古骨伤愈合剂治疗后,GHbA1c 和 HOMA-IR 均显著降低($P<0.05$),胰岛素水平显著升高($P<0.01$),但仍与 wt 组有显著差异($P<0.05$)。提示恒古骨伤愈合剂良好的降血糖及改善胰岛素抵抗作用。

2.2 肠道菌群测序(operational taxonomic units, OTU)和韦恩图

OTU 是对样本的有效序列以 97% 的一致性聚类后进行物种注释的结果。3 组小鼠共有 1107 个 OTUs。韦恩图呈现小鼠间共有的、特有的 OTUs,其中 496 个 OTUs 为 3 组共有;ok 组与 wt 组共有的 OTUs 为 85 个,而与 db 组共有的 OTUs 仅为 55 个。

2.3 α和β多样性分析

α多样性体现菌群的丰富度和均匀性,其中 chao1/ACE 关注物种丰富度,值越大,物种越丰富。simpson/shannon/PD whole tree 表征物种分布的均



注:A:空腹血糖;B:糖化血红蛋白;C:胰岛素;D:胰岛素抵抗指数。与 wt 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 db 组比较, # $P<0.05$ 。

Figure 1 Therapeutic effect of Osteoking on blood glucose in db/db mice

Note. A, Fasting blood glucose level. B, Glycosylated hemoglobin. C, Fasting insulin. D, Insulin resistance index. Compared with wt group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with db group, # $P<0.05$.

匀度和多样性。Goods coverage 代表覆盖度,指数越大,测序覆盖度越高。稀释曲线表示测序数据的合理性,曲线趋平坦,数据趋合理。与 wt 组小鼠相比,db/db 小鼠菌群的丰富度和多样性均降低,治疗后有所增加(表 1)。各组 goods coverage 均大于 99.7%,稀释曲线平缓,表明样本中的物种均被检测到(图 2A)。

基于 OTU 水平的主坐标分析(principal coordinates analysis,PCoA)中,样本距离的远或近,分别对应物种组成结构的差异性 or 一致性。本研究中 3 组小鼠肠道菌群 PCoA 分析如图 2B,ok 组介于 db 组与 wt 组间,提示恒古骨伤愈合剂对 db/db 小鼠肠道菌群物种组成结构有一定调节。

2.4 门与属水平的菌群丰度

门水平上,db 组 db/db 小鼠优势门为厚壁菌、拟杆菌、疣微菌、变形菌、脱铁杆菌、放线菌、黑色素杆菌等。属水平上,小鼠盲结肠以阿克曼菌(*Akkermansia*)、杜氏乳杆菌(*Dubosiella*)、螺杆菌(*Helicobacter*)、拟杆菌(*Bacteroides*)、乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、经黏液真杆菌(*Blautia*)、副拟杆菌(*Parabacteroides*)、另枝菌(*Alistipes*)等为主。厚壁

菌门和拟杆菌门的比值表明了代谢性疾病的状况,如糖脂代谢、骨质疏松^[8]。变形菌门与炎症反应相关。与 wt 组比较,模型组厚壁菌门、脱铁杆菌门、放线菌门和阿克曼菌属、杜氏乳杆菌属丰度值降低,而疣微菌门、变形菌门、黑色素杆菌门和螺杆菌属、拟杆菌属、副拟杆菌属、另枝菌属丰度增加。在门和属水平,治疗均改善了以上情况,提示恒古骨伤愈合剂缓解 db/db 小鼠肠道菌群失调。

2.5 差异菌筛选

通过 *T*-test 分析组间菌群的差异,与 wt 组比较,db 组中有益微生物瘤胃菌科(*Unidentiled_Ruminococcaceae*)降低,差异有统计学意义($P<0.05$)(图 3A)。恒古骨伤愈合剂治疗后 db/db 小鼠的马文氏菌属(*Marvinbryantia*)升高,差异有统计学意义($P<0.01$)(图 3B)。

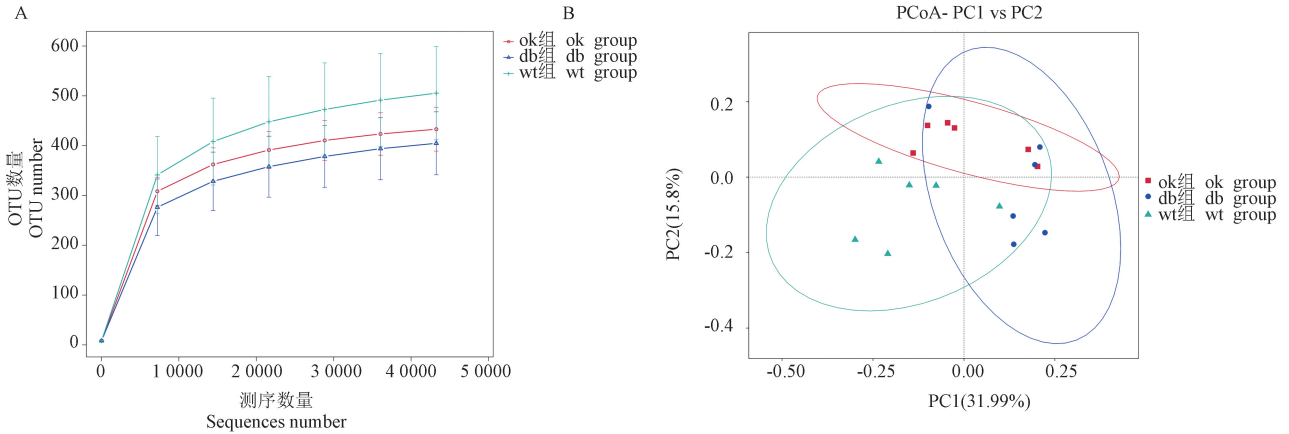
2.6 菌群功能预测

使用 PICRUST 软件对小鼠样本进行 KEGG 通路功能注释,韦恩图显示 3 组小鼠共有 5028 个 OTUs;db 组 db/db 小鼠与 wt 组共有的 OTUs 仅为 64 个,ok 组与 wt 组共有的 OTUs 为 251 个。*T*-test 分析组间菌群功能的差异发现,小鼠菌群的功能差

表 1 3 组小鼠肠道菌群 α 多样性指数

Table 1 α diversity index of intestinal flora in the three groups of mice

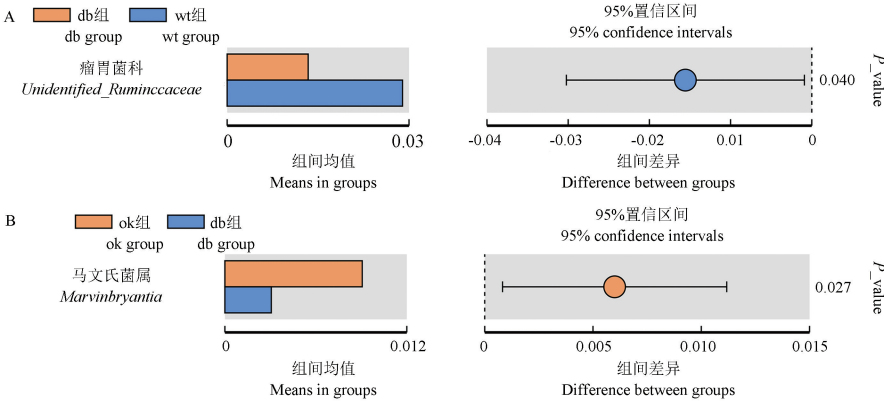
组别 Groups	chao1	ACE	shannon	simpson	PD whole tree	Goods coverage
db 组 db group	438.65	446.06	5.71	0.93	28.41	0.999
wt 组 wt group	553.11	558.75	6.18	0.96	39.77	0.998
ok 组 ok group	457.69	461.59	6.03	0.94	31.19	0.999



注:A:3 组小鼠肠道菌群稀释曲线;B:3 组小鼠肠道菌群主坐标分析。

Figure 2 α and β diversity analysis

Note. A, Dilution curve of intestinal flora of mice in 3 groups. B, Principal coordinate analysis of intestinal flora in the 3 groups of mice.



注:A:db 组与 wt 组的差异菌;B:ok 组与 db 组差异菌属。

图 3 差异菌筛选

Note. A, Different bacteria between db group and wt group. B, Different bacteria in ok group and db group.

Figure 3 Screening of different bacteria

异主要在脂类、碳水化合物和氨基酸代谢以及次生代谢产物合成、聚糖生物合成、代谢等方面。与 wt 组比较, db/db 小鼠菌群鞘脂代谢 (sphingolipid metabolism) ($P = 0.011$)、氰胺酸代谢 (cyanoamino acid metabolism) ($P = 0.016$)、半乳糖代谢 (galactose metabolism) ($P = 0.017$)、苯丙酸生物合成 (phenylpropanoid biosynthesis) ($P = 0.019$)、其他聚糖降解 (other glycan degradation) ($P = 0.020$)、肽酶 (peptidases) ($P = 0.040$) 显著降低;而硫中继系统 (sulfur relay system) ($P = 0.007$)、丙酸代谢 (propanoate metabolism) ($P = 0.012$)、甘油磷脂代谢 (glycerophospholipid metabolism) ($P = 0.013$)、丙酮酸代谢 (pyruvate metabolism) ($P = 0.015$)、脂肪酸生物合成 (fatty acid biosynthesis) ($P = 0.021$)、四环素生物合成 (tetracycline biosynthesis) ($P = 0.026$)、赖氨酸降解 (lysine degradation) ($P = 0.028$) 显著升高。恒古骨伤愈合剂治疗缓解了 db/db 小鼠菌群 D-精氨酸和 D-鸟氨酸代谢 ($P = 0.014$)、鞘脂代谢 ($P = 0.031$)、半乳糖代谢 ($P = 0.046$) 的降低;抑制了模型小鼠菌群赖氨酸降解 ($P = 0.039$)、硫中继系统 ($P = 0.043$)、丙酸代谢 ($P = 0.048$) 的升高。

3 讨论

恒古骨伤愈合剂是由红花、黄芪、三七等 9 味单药组成的复方制剂,未见其对糖尿病作用的相关报道。但其 9 个组分药中的 8 个具有降糖的药理作用,如陈皮提取物抑制 α -葡萄糖苷酶^[9]。红花羟基红花黄色素 A 和羟基山萘酚-葡萄糖苷是红花最主要的降糖活性成分^[10]。杜仲多糖可通过提高免疫

力与抗氧化能力降低四氧嘧啶致糖尿病小鼠血糖。三七和人参中的皂苷、多肽、多糖等,如人参皂苷 Rb3 降血糖、降血脂、调节胰岛素水平和抗氧化。黄芪甲苷通过抑制肝葡萄糖-6-磷酸酶降血糖^[11]。洋金花中的茛菪类化合物,如倍半萜和黄酮类化合物,具有较强的抗氧化和降糖作用^[12]。鳖甲煎丸通过基质金属蛋白酶 9 改善糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠血脂及内皮细胞功能^[13]。本实验表明恒古骨伤愈合剂降低了 db/db 小鼠的空腹血糖、血清糖化血红蛋白和胰岛素抵抗指数,升高 db/db 小鼠血清胰岛素水平,这是首次报道恒古骨伤愈合剂的降血糖效应。

肠道微生物参与多种物质代谢,被称为第二基因组^[14]。大量研究发现糖尿病患者肠道菌群发生改变。较高的微生物群 α 多样性,以及更多的丁酸产生肠道细菌,与较少的 2 型糖尿病和较低的胰岛素抵抗相关。饲喂高脂饲料的胖小鼠血清脂多糖增加,升高的肿瘤坏死因子与胰岛素抵抗和血脂正相关,肠变形菌门增加和放线菌门减少^[15]。低能量食物降低小鼠体重和肠疣微菌门,增加放线菌门。将瘦小鼠粪菌移植于肥胖小鼠,显著降低其体脂和肠拟杆菌门,增加厚壁菌门和放线菌^[16]。对 193 例 2 型糖尿病患者研究发现 12 组细菌与胰岛素抵抗指数或 2 型糖尿病相关,其中马文氏菌属 (*Marvinbryantia*) 与较低的胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 相关^[17]。与以上报道相似,本实验中观察到的 24 周龄 2 型糖尿病 db/db 小鼠肠道放线菌门、疣微菌门和厚壁菌门降低,变形菌门相对丰度增加。恒古骨伤愈合剂治疗后,小鼠肠道菌群失衡得到缓

解,其中马文氏菌属丰度显著升高($P<0.01$),推测恒古骨伤愈合剂通过改善 db/db 小鼠肠道菌群降低胰岛素抵抗发挥降血糖作用。

此外,菌群功能预测结果表明 db/db 小鼠菌群的功能差异主要为脂类、碳水化合物和氨基酸代谢,次生代谢物合成、聚糖生物合成、代谢等。恒古骨伤愈合剂抑制了 db/db 小鼠菌群 D-精氨酸和 D-鸟氨酸代谢、鞘脂代谢、半乳糖代谢的降低和赖氨酸降解、硫中继系统、丙酸代谢的升高。推测菌群失调引起相关功能变化,进而影响肠道微环境,增加菌群紊乱。恒古骨伤愈合剂可重塑 2 型糖尿病 db/db 小鼠肠道菌群,同时改善 2 型糖尿病引起的肠粪便代谢产物的异常表达,恢复糖脂代谢紊乱,实现降糖功效。这些发现有助于深入了解 2 型糖尿病的病因、发病机制和治疗。但相关机制仍需进一步研究验证。

综上,恒古骨伤愈合剂具有降血糖功效,可改善 2 型糖尿病 db/db 小鼠肠道微生态平衡,其中马文氏菌属丰度显著升高。本研究为拓展彝药恒古骨伤愈合剂药理疗效提供基础材料和新思路。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Wu Y, Zhou A, Tang L, et al. Bile acids: key regulators and novel treatment targets for type 2 diabetes [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 6138438.
- [3] Guo M, Ricardo SD, Deane JA, et al. A stereological study of the renal glomerular vasculature in the db/db mouse model of diabetic nephropathy [J]. J Anat, 2005, 207(6): 813-821.
- [4] 赵丹丹,高思华,穆倩倩,等.肝脾肾同调辨治 2 型糖尿病的理论依据与特色 [J]. 中医杂志, 2014, 55(3): 205-208.
- [5] 王景霞,陈卫衡,陈绍红,等.基于“异病同治”理论探讨恒古骨伤愈合剂在 4 种骨伤科疾病治疗中的应用 [J]. 中医正骨, 2021, 33(3): 34-39.

- [6] 赵静.崔德芝教授治疗老年 2 型糖尿病及其常见血管并发症的用药规律探讨 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [7] Callahan BJ, McMurdie PJ, Holmes SP. Exact sequence variants should replace operational taxonomic units in marker-gene data analysis [J]. ISME J, 2017, 11(12): 2639-2643.
- [8] Zhu Y, Liu S, Mei F, et al. *Tilapia nilotica* head lipids improved bone loss by regulating inflammation and serum metabolism through gut microbiota in ovariectomized rats [J]. Front Nutr, 2022, 8: 792793.
- [9] 谭乾开,李裕琳,唐小文.陈皮提取物对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用研究 [J]. 云南化工, 2019, 46(5): 63-65.
- [10] 武鹤婷,赛那瓦尔·芒思尔,高彦华,等.红花降糖活性成分谱效关系研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(2): 188-197, 255.
- [11] 梁芳,谢丽莎,张小军,等.降血糖中药的研究进展 [J]. 海峡药学, 2015, 27(3): 15-17.
- [12] 朱金莲,邓颖嘉,何燕珊,等.洋金花的化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 201-209.
- [13] 符宇,余海滨,李真,等.鳖甲煎丸对糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠血脂、血管内皮功能以及基质金属蛋白酶 9 的影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(5): 1010-1013.
- [14] Zeevi D, Korem T, Godneva A, et al. Structural variation in the gut microbiome associates with host health [J]. Nature, 2019, 568(7750): 43-48.
- [15] Li S, Li JH, Mao GZ, et al. Effect of the sulfation pattern of sea cucumber-derived fucoidan oligosaccharides on modulating metabolic syndromes and gut microbiota dysbiosis caused by HFD in mice [J]. J Funct Foods, 2019, 55: 193-210.
- [16] Wang S, Huang M, You X, et al. Gut microbiota mediates the anti-obesity effect of calorie restriction in mice [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13037.
- [17] Chen Z, Radjabzadeh D, Chen L, et al. Association of insulin resistance and type 2 diabetes with gut microbial diversity: a microbiome-wide analysis from population studies [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(7): e2118811.

[收稿日期]2023-02-10