

基于肠道菌群探讨2型糖尿病及中医药干预研究进展

孙志东, 王 姝, 刘成祥, 杨 磊, 李丹丹*

黑龙江省中医药科学院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月24日

摘 要

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是全球面临的重要公共卫生挑战,近年来的研究表明肠道菌群在T2DM发病机制中扮演重要角色。中医药作为一种传统疗法,在调节肠道菌群方面展现出潜力。本文旨在探讨肠道菌群对T2DM的影响及中医药干预的最新研究进展。系统检索了相关文献,筛选出涉及肠道菌群与T2DM关系及中医药干预的研究,重点分析了关键菌种(如*Blautia*)和中医药的作用机制。现有研究表明,肠道菌群失调可能导致胰岛素抵抗和慢性炎症。而中医药通过调节肠道菌群和改善代谢状态,为糖尿病管理提供了新的策略。肠道菌群的调节为T2DM的治疗提供了新靶点,而中医药的有效干预将为T2DM治疗的综合管理提供新的视角。未来的研究应更深入探讨中医药的作用机制和临床应用。

关键词

肠道菌群, 糖尿病, 中医药, 机制, 治疗

Research Advancements of Traditional Chinese Medicine in Treating Type 2 Diabetes via Gut Microbiota

Zhidong Sun, Shu Wang, Chengxiang Liu, Lei Yang, Dandan Li*

Department of Endocrinology, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 24th, 2025

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a significant public health challenge worldwide. Recent studies

*通讯作者。

文章引用: 孙志东, 王姝, 刘成祥, 杨磊, 李丹丹. 基于肠道菌群探讨2型糖尿病及中医药干预研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 832-838. DOI: 10.12677/acm.2025.152414

have shown that the gut microbiota plays a crucial role in the pathogenesis of T2DM. Traditional Chinese medicine (TCM), as a conventional therapy, has demonstrated potential in regulating the gut microbiota. This article aims to explore the impact of the gut microbiota on T2DM and the latest research progress of TCM intervention. Relevant literature was systematically retrieved and studies involving the relationship between the gut microbiota and T2DM as well as TCM intervention were selected. Key bacterial species (such as *Blautia*) and the mechanism of action of TCM were analyzed in detail. Current research indicates that gut microbiota dysbiosis may lead to insulin resistance and chronic inflammation. TCM, by regulating the gut microbiota and improving metabolic status, provides a new strategy for diabetes management. The regulation of the gut microbiota offers new targets for the treatment of T2DM, and the effective intervention of TCM will provide a new perspective for the comprehensive management of T2DM treatment. Future research should further explore the mechanism of action and clinical application of TCM.

Keywords

Gut Microbiota, Diabetes Mellitus, Traditional Chinese Medicine, Mechanisms, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

在 2011 年至 2021 年期间,我国糖尿病患者人数逐渐达到 1.4 亿,位居全球首位,其中,18 岁及以上人群的 T2DM 患病率为 10%以上[1]。T2DM 是一种进行性代谢性疾病,其特征是胰腺 β 细胞功能障碍和外周胰岛素抵抗,导致葡萄糖代谢缺陷和慢性低度炎症。这种慢性病的发展是多种因素的结果,例如遗传、性别、生活方式、饮食、衰老和表观遗传学[2]。所有这些元素都参与身体的代谢紊乱,并对心脏、大脑、肾脏、肝脏、大血管和微血管等多个器官产生不利影响[3] [4]。许多临床研究发现, T2DM 患者存在代谢紊乱和慢性炎症状态,伴有肠道菌群紊乱和肠道通透性增加[5]。T2DM 中肠道菌群失调引起的异常肠道代谢产物和肠道屏障破坏促进了肠道细菌及其有害代谢产物进入循环系统。这种异常进入会干扰胰岛素敏感性、葡萄糖代谢和免疫稳态,对多器官造成损害。因此,肠道菌群可能是改善 T2DM 及其相关疾病的新治疗靶点。中医药通过多靶点、多层次的协同作用,降低有害菌丰度、增加有益菌数量,并激活相关信号通路及基因表达,改善胰岛素抵抗[6]。此篇综述介绍了 T2DM 中肠道菌群的组成特征,并强调了其对 T2DM 中胰岛素抵抗、慢性炎症和肠道屏障破坏影响的一些新的分子机制,总结了中医药通过调节肠道微生态以改善 T2DM 进展的策略。

2. T2DM 的发病机制

T2DM 是一种复杂的慢性代谢性疾病,其发病机制涉及多种因素的相互作用,主要包括遗传易感性、胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍等[7]。胰岛素抵抗是 T2DM 的核心病理特征,表现为机体对胰岛素的反应能力下降,尤其在肥胖个体中常见。腹部脂肪的堆积与慢性低度炎症密切相关,这种炎症环境促进了炎症因子的释放,如 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 ,影响了胰岛素信号通路,进一步加重了胰岛素抵抗。随着疾病的进展,胰岛 β 细胞逐渐应对超负荷胰岛素需求,从而导致功能减退。这种功能障碍可由多种因素引起,包括脂肪毒性和胰岛淀粉样蛋白的沉积,最终导致胰岛素分泌能力下降。此外,肠道菌群的组成及其功能对 T2DM 的发展也逐渐引起关注。肠道微生物通过调节代谢途径、产生短链脂肪酸等代谢物,影响宿

主的能量代谢和免疫反应，从而对胰岛素敏感性产生影响。

3. 肠道菌群对 T2DM 的调控作用

肠道微生物群被认为是胃肠道环境中一个复杂的生态系统，由细菌、古细菌、真菌、病毒和原生动物组成[8]。肠道微生物群也被认为是人体的内分泌器官。它对身体的好处主要体现在以下四个方面：1) 帮助身体消化食物和吸收营养，2) 保护肠道屏障，抵抗病原菌的入侵，3) 改善肠道免疫系统的发育和功能，以及 4) 调节宿主代谢。

许多研究将肠道菌群与 T2DM 联系起来，揭示了微生物组成与代谢疾病之间的复杂关系[9]。在众多研究中，某些特定菌群的变化与 T2DM 的发展显著相关[10]。其中，双歧杆菌属、拟杆菌属、粪杆菌属、阿克曼氏菌属和罗斯伯利亚属均表现出与 T2DM 呈负相关，这意味着这些有益细菌的丰度减少往往与 T2DM 的发生和发展相关。而瘤胃球菌属、梭杆菌属和 *Blautia* 属等细菌则与 T2DM 呈正相关，表明这些细菌的丰度增加可能与胰岛素抵抗及其他代谢紊乱相关。这些研究结果共同表明，肠道菌群的平衡对维持正常的代谢状态至关重要，并提示特定菌群的失衡可能在 T2DM 的发生机制中发挥关键作用。日益增多的证据支持了肠道菌群作为潜在治疗靶点的可能性，可以通过调节微生物组来降低 T2DM 的风险或改善已确诊患者的代谢状况。肠道菌群调节 T2DM 的分子机制，可概括为，肠道菌群调节炎症，与饮食成分相互作用，影响哺乳动物宿主的肠道通透性、葡萄糖和脂质代谢、胰岛素敏感性和整体能量稳态。具体机制如下。

3.1. 肠道菌群与代谢产物

肠道菌群通过发酵未消化的膳食纤维等物质，产生短链脂肪酸(SCFAs)，如乙酸、丙酸和丁酸。SCFAs 被认为是调节代谢的重要信号分子，能够影响宿主的能量代谢和胰岛素敏感性。研究显示，SCFAs 通过激活 G 蛋白偶联受体(GPCRs)及改善肠道屏障功能，降低肠道通透性，从而减少内毒素的释放，缓解全身炎症反应，进而改善胰岛素抵抗[11]。

3.2. 肠道屏障功能

肠道菌群失调会导致肠道屏障功能受损，促进肠道通透性增加，从而导致内毒素释出，诱发全身性炎症并加重胰岛素抵抗。肠道微生物群参与肥胖和 T2DM 中肠道通透性的调节，其中一种机制是肠道微生物群通过调节 T2DM 中 GLP-2 的分泌来影响肠道屏障功能[12]。

3.3. 炎症反应的调节

肠道菌群失调可导致慢性炎症(如内源性毒素的释放)。T2DM 与促炎细胞因子、趋化因子和炎症蛋白水平升高有关。肠道中核梭杆菌和瘤胃球菌的增加可以促使脂肪组织释放更多的炎症因子(如 TNF- α 和 IL-6)，进一步加重胰岛素抵抗。肠道菌群及其代谢产物，尤其是脂多糖(LPS)促进代谢性内毒素血症和低度炎症。相反，如拟杆菌属会刺激抗炎细胞因子和趋化因子，改善葡萄糖代谢，防止与衰老相关的胰岛素抵抗[13]。各种乳酸菌通过抑制促炎细胞因子和趋化因子(如 IL-1 β 、MCP-1、ICAM-1、IL-8、CD36 和 C 反应蛋白)来预防炎症[14]。

3.4. 胆汁酸代谢的调控

肠道菌群能够改变胆汁酸的结构，影响胆汁酸的组成和代谢。不同类型的胆汁酸通过激活法尼醇 X 受体(FXR)及甘油三酯-感应受体 5(TGR5)等受体，促进胰岛素分泌、改善葡萄糖代谢，并提升胰岛素敏感性[15]。此外，胆汁酸的调节还有助于影响脂质代谢及全身能量平衡，进而与胰岛素抵抗和 T2DM 的

发生密切相关。

3.5. 能量代谢的调节

肠道菌群影响能量的摄入和代谢过程，调节宿主对食物的利用效率。某些菌群在能量平衡中起到改善糖代谢或促进脂肪酸的氧化、合成和能量消耗的作用，从而影响胰岛素敏感性和整体代谢健康[16]。例如，乳双歧杆菌可以增加糖原合成并减少肝脏糖异生相关基因的表达，改善了葡萄糖转运蛋白 4 的易位和胰岛素刺激的葡萄糖摄取。例如，酸性拟杆菌通过 TGR5-PPAR- α 途径促进脂肪组织中的脂肪酸氧化。

4. 中医药通过调控肠道菌群对 2 型糖尿病的干预

越来越多的研究显示，中医药通过调节肠道菌群的组成和功能，对 T2DM 具有显著的影响。中医药在调控肠道微生物群落方面的作用主要体现在其促进肠道屏障功能、调节免疫反应及改善代谢状态等多个层面。多个中药方剂已被证实通过增强肠道微生物多样性和丰度，来实现对 T2DM 的干预[17] [18]。

4.1. 中药复方

1) 降糖三黄丸

降糖三黄丸作为一种中医处方，长期以来在临床上用于治疗 T2DM。其干预治疗能够有效调节肠道菌群失调，尤其是促进拟杆菌、双歧杆菌和乳杆菌等具有胆盐水解酶活性的细菌增殖，导致回肠内未结合胆汁酸(例如 CDCA 和 DCA)水平的升高，从而激活一系列肠道信号通路(如 FXR/FGF15 和 TGR5/GLP-1 路径)。其显著改善 T2DM 模型大鼠的包括高脂血症、高血糖和胰岛素抵抗在内的症状，同时减轻肠道病理变化，并明显降低血清促炎细胞因子的水平[19]。

2) 参芪汤

参芪汤是一种广泛应用于改善 T2DM 的中药制剂。研究表明，参芪汤能够有效减少血糖变异性，并抑制免疫炎症反应。通过对 16S rDNA 基因进行测序和非靶向代谢组学分析，显示参芪汤干预显著降低了 GK 大鼠的血糖变动，调节了血清中胰高血糖素和胰岛素水平，同时改善肠粘膜通透性，保护肠道屏障功能。参芪汤干预后，肠道中拟杆菌属/厚壁菌门的细菌比例也得到了改善，且相对丰度的变化涉及拟杆菌属、*Blautia* 等细菌。此外，参芪汤的疗效主要与其改善糖异生/糖酵解、脂质代谢、丁酸代谢的能力密切相关[20]。

3) 补阳还五汤

补阳还五汤是一种广泛应用于治疗 T2DM 的中医方剂。动物实验表明，在 T2DM 模型大鼠中，补阳还五汤处理后拟杆菌门显著增加，而厚壁菌门显著减少，乳酸杆菌和 *Blautia* 的相对丰度也显著提高，并改善脂代谢，抑制体内脂肪堆积及血液甘油三酯水平升高，纠正胰岛素抵抗，进而降低血糖水平，以达到治疗 T2DM 的目的[21]。

4) 六味地黄丸

中医应用六味地黄丸治疗疾病古已有之。有研究证明，用六味地黄丸治疗的 GK 大鼠：a) 改变了厚壁菌门中的微生物结构并促进了细菌的丰度，包括乳酸杆菌和瘤胃球菌属，b) 增加了涉及乙酸、丙酸和丁酸的 SCFAs 水平，以及 c) 减轻了可能基于 SCFAs-GPR43/41-GLP-1 通路的 T2DM 和空肠损伤。因此，六味地黄丸可通过调节肠道菌群和 SCFAs 来改善 T2DM，其治疗机制可能与 SCFAs-GPR43/41-GLP-1 通路有关[22]。

4.2. 中药单体

1) 多糖类

中药多糖可通过调控肠道菌群来达到改善 T2DM 的治疗效果。例如, 灵芝多糖在干预 T2DM 大鼠时, 上调其肠道拟杆菌属丰度, 并下调其肠道瘤胃球菌丰度, 以调节炎症反应和能量代谢等, 改善 T2DM [23]。例如, 黄芪多糖作为可溶性纤维, 为肠道微生物提供了良好的营养底物, 促进特定有益菌能够繁殖。这些有益菌(如嗜黏蛋白阿克曼菌)利用黄芪多糖发酵产生 SCFAs, 下调嗜黏蛋白阿克曼菌和普氏栖粪杆菌的相对丰度, 并进一步促进 SCFAs 生成, 增加血清中胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)的分泌。这些变化修复肠道屏障功能, 改善胰岛素抵抗, 以减轻 T2DM [24]。

2) 生物碱类

动物实验表明, 小檗碱作为生物碱中的代表成分, 小檗碱通过抑制有害菌、促进益生菌生长、改善肠道环境、减轻炎症以及增强免疫反应等多种途径, 对肠道微生物群发挥调节作用。其能上调拟杆菌门、双歧杆菌属的相对丰度。一方面提高 T2DM 大鼠模型丁酸盐水平、减少 LPS, 以发挥修复肠道屏障、改善肠道炎症的作用[25]。另一方面, 促进胆汁酸生成, 可激活 TGR5 受体, 促进 GLP-1/2 分泌, 以改善胰岛素抵抗[26]。

3) 黄酮类

黄酮类化合物可通过调控肠道菌群结构, 发挥抗炎和降血糖的作用。例如, 枸杞总黄酮选择性地促进一些有益菌, 如双歧杆菌和乳酸菌的生长, 这些有益菌的增加能够抑制有害菌(如瘤胃球菌和粪肠球菌)的生长。这可以下调瘤胃球菌科、粪肠球菌等丰度, 抑制促炎因子的释放, 改善 T2DM 小鼠糖脂代谢, 进而发挥改善 T2DM 的作用[27]。

4) 皂苷类

有研究证实, 皂苷可通过调节肠道菌群、调控肠道菌群-宿主共代谢水平来发挥其改善 T2DM 的治疗作用。例如, 人参皂苷 K 可以通过抗炎作用和维持肠道屏障功能, 降低与 T2DM 表型相关的厚壁菌门/拟杆菌门比率, 重塑肠道菌群。这能产生胆汁酸, 上调 TGR5 表达, 促进 L 细胞的增殖和分泌 GLP-1, 从而改善 T2DM [28]。

5. 讨论

尽管肠道菌群和中医药在 T2DM 研究中取得了一定进展, 仍存在许多研究空白。特定菌群在 T2DM 中的作用机制仍不明确, 当前研究多集中于菌群组成变化, 缺乏对其代谢产物和生物学功能的深入分析。例如, *Blautia* 与血糖控制相关, 但其具体机制仍需探索。此外, 中医药对糖尿病干预的机制研究也不足, 缺乏活性成分的详细阐释。中医药干预的安全性评估也尚待研究。因此, 未来研究应注重大样本临床试验, 更多聚焦于中医药与现代药物联合应用的安全性和有效性, 并引入代谢组学技术识别与 T2DM 相关的代谢物变化。同时, 综合多组学数据有助于深入理解中医药调节肠道菌群及 T2DM 的机制。综上所述, 探讨肠道菌群的作用以及中医药的干预效应将是未来 T2DM 研究的重要方向。

6. 结论

肠道菌群在 T2DM 发病机制中的重要性愈发受到重视, 逐渐被视为新的治疗靶点。越来越多的研究表明, 肠道菌群的组成和功能与代谢健康密切相关, 通过调节肠道微生态, 可以有效改善胰岛素敏感性, 降低慢性炎症水平。因此, 针对肠道菌群的干预策略, 不仅为 T2DM 的治疗提供了新思路, 也为个体化糖尿病管理开辟了新的方向。中医药在调节肠道菌群方面显示出潜在的应用价值, 许多传统草药已被证实具有改善肠道微生态、促进营养吸收及增强免疫功能的效果。通过发挥中医药的整体观和辨证施治的特点, 可以有效补充现代医学在糖尿病管理中的不足, 提升患者的生活质量。同时, 中医药干预还可与现代药物治疗相结合, 发挥出协同增效的效果, 有助于降低药物副作用和耐药性的发生。

基金项目

黑龙江省卫生健康委科研项目(20232121020342)。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] Kang, N., Chen, G., Tu, R., Liao, W., Liu, X., Dong, X., *et al.* (2022) Adverse Associations of Different Obesity Measures and the Interactions with Long-Term Exposure to Air Pollutants with Prevalent Type 2 Diabetes Mellitus: The Henan Rural Cohort Study. *Environmental Research*, **207**, Article 112640. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112640>
- [3] IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee (2021) IDF Diabetes Atlas. 10th Edition, International Diabetes Federation.
- [4] Attaye, I., Pinto-Sietsma, S., Herrema, H. and Nieuwdorp, M. (2020) A Crucial Role for Diet in the Relationship between Gut Microbiota and Cardiometabolic Disease. *Annual Review of Medicine*, **71**, 149-161. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062218-023720>
- [5] Beli, E., Prabakaran, S., Krishnan, P., Evans-Molina, C. and Grant, M.B. (2019) Loss of Diurnal Oscillatory Rhythms in Gut Microbiota Correlates with Changes in Circulating Metabolites in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Nutrients*, **11**, Article 2310. <https://doi.org/10.3390/nu11102310>
- [6] 全小林, 贾伟平, 王秀阁, 等. 2 型糖尿病中西医结合诊疗指南[J]. 吉林中医药, 2024, 44(10): 1117-1127.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [8] Wang, R., Tang, R., Li, B., Ma, X., Schnabl, B. and Tilg, H. (2020) Gut Microbiome, Liver Immunology, and Liver Diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 4-17. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00592-6>
- [9] Takagi, T., Naito, Y., Kashiwagi, S., Uchiyama, K., Mizushima, K., Kamada, K., *et al.* (2020) Changes in the Gut Microbiota Are Associated with Hypertension, Hyperlipidemia, and Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Subjects. *Nutrients*, **12**, Article 2996. <https://doi.org/10.3390/nu12102996>
- [10] Wang, T., Zhang, X., Chen, A., Zhang, J., Lv, B., Ma, M., *et al.* (2020) A Comparative Study of Microbial Community and Functions of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Obesity and Healthy People. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **104**, 7143-7153. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10689-7>
- [11] Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y.Y., Wang, X., *et al.* (2018) Gut Bacteria Selectively Promoted by Dietary Fibers Alleviate Type 2 Diabetes. *Science*, **359**, 1151-1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
- [12] Zhang, X., Chen, J., Yi, K., Peng, L., Xie, J., Gou, X., *et al.* (2020) Phlorizin Ameliorates Obesity-Associated Endotoxemia and Insulin Resistance in High-Fat Diet-Fed Mice by Targeting the Gut Microbiota and Intestinal Barrier Integrity. *Gut Microbes*, **12**, Article 1842990. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1842990>
- [13] Dagdeviren, S., Young Jung, D., Friedline, R.H., Noh, H.L., Kim, J.H., Patel, P.R., *et al.* (2016) IL-10 Prevents Aging-associated Inflammation and Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *The FASEB Journal*, **31**, 701-710. <https://doi.org/10.1096/fj.201600832r>
- [14] Liu, W., Yang, M., Wu, Y., Chen, P., Hsu, C. and Chen, L. (2018) *Lactobacillus plantarum* Reverse Diabetes-Induced Fmo3 and ICAM Expression in Mice through Enteric Dysbiosis-Related C-Jun NH2-Terminal Kinase Pathways. *PLOS ONE*, **13**, e0196511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196511>
- [15] Chaudhari, S.N., Harris, D.A., Aliakbarian, H., Luo, J.N., Henke, M.T., Subramaniam, R., *et al.* (2020) Bariatric Surgery Reveals a Gut-Restricted TGR5 Agonist with Anti-Diabetic Effects. *Nature Chemical Biology*, **17**, 20-29. <https://doi.org/10.1038/s41589-020-0604-z>
- [16] Kim, S.-H., Huh, C.-S., Choi, I.-D., Jeong, J.-W., Ku, H.-K., Ra, J.-H., *et al.* (2014) The Anti-Diabetic Activity of *Bifidobacterium lactis* HY8101 *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Applied Microbiology*, **117**, 834-845. <https://doi.org/10.1111/jam.12573>
- [17] 陈志超, 林巧妮, 王金曦, 等. 基于“脾与小肠相通”理论探讨“营养素-肠道菌群”与 2 型糖尿病的关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 206-214.
- [18] 吴梦竹, 李廷林, 杨永宏, 等. 基于肠道菌群“代谢障碍-炎症微环境”与“阳化气-阴成形”交互关系论治糖尿病[J]. 四川中医, 2024, 42(4): 59-62.
- [19] Tawulie, D., Jin, L., Shang, X., Li, Y., Sun, L., Xie, H., *et al.* (2023) Jiang-Tang-San-Huang Pill Alleviates Type 2 Diabetes Mellitus through Modulating the Gut Microbiota and Bile Acids Metabolism. *Phytomedicine*, **113**, Article 154733. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154733>
- [20] Zhang, X., Wang, H., Xie, C., Hu, Z., Zhang, Y., Peng, S., *et al.* (2022) Shenqi Compound Ameliorates Type-2 Diabetes

- Mellitus by Modulating the Gut Microbiota and Metabolites. *Journal of Chromatography B*, **1194**, Article 123189. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123189>
- [21] Liu, M., Zhao, Q., Liu, J., Huang, A. and Xia, X. (2022) Buyang Huanwu Decoction Affects Gut Microbiota and Lipid Metabolism in a ZDF Rat Model of Co-Morbid Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: An Integrated Metabolomics Analysis. *Frontiers in Chemistry*, **10**, Article 1036380. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1036380>
- [22] Yi, Z., Chen, L., Wang, Y., He, D., Zhao, D., Zhang, S., *et al.* (2022) The Potential Mechanism of Liu-Wei-Di-Huang Pills in Treatment of Type 2 Diabetic Mellitus: From Gut Microbiota to Short-Chain Fatty Acids Metabolism. *Acta Diabetologica*, **59**, 1295-1308. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01922-y>
- [23] Chen, M., Xiao, D., Liu, W., Song, Y., Zou, B., Li, L., *et al.* (2020) Intake of Ganoderma Lucidum Polysaccharides Reverses the Disturbed Gut Microbiota and Metabolism in Type 2 Diabetic Rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, **155**, 890-902. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.047>
- [24] Song, Q., Cheng, S.W., Li, D., Cheng, H., Lai, Y.S., Han, Q., *et al.* (2022) Gut Microbiota Mediated Hypoglycemic Effect of Astragalus Membranaceus Polysaccharides in db/db Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 1043527. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043527>
- [25] Xu, X., Gao, Z., Yang, F., Yang, Y., Chen, L., Han, L., *et al.* (2020) Antidiabetic Effects of Gegen Qinlian Decoction via the Gut Microbiota Are Attributable to Its Key Ingredient Berberine. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, **18**, 721-736. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.09.007>
- [26] Li, M., Zhou, W., Dang, Y., Li, C., Ji, G. and Zhang, L. (2020) Berberine Compounds Improves Hyperglycemia via Microbiome Mediated Colonic TGR5-GLP Pathway in db/db Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**, Article 110953. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110953>
- [27] Yang, T., Zhou, W., Xu, W., Ran, L., Yan, Y., Lu, L., *et al.* (2022) Modulation of Gut Microbiota and Hypoglycemic/Hypolipidemic Activity of Flavonoids from the Fruits of *Lycium barbarum* on High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Mice. *Food & Function*, **13**, 11169-11184. <https://doi.org/10.1039/d2fo01268e>
- [28] Tian, F., Huang, S., Xu, W., Chen, L., Su, J., Ni, H., *et al.* (2022) Compound K Attenuates Hyperglycemia by Enhancing Glucagon-Like Peptide-1 Secretion through Activating TGR5 via the Remodeling of Gut Microbiota and Bile Acid Metabolism. *Journal of Ginseng Research*, **46**, 780-789. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2022.03.006>