

肠道菌群在糖尿病肾病中的作用机制及中西药干预新进展

侯佳岐

广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

收稿日期: 2025年9月27日; 录用日期: 2025年10月21日; 发布日期: 2025年10月28日

摘 要

糖尿病肾病(DN)患者因肾功能受损导致尿毒素蓄积, 引发肠道菌群紊乱, 进而通过“肠-肾轴”加剧肾脏损伤。具体机制包括短链脂肪酸(如丁酸)生成减少、肠源性尿毒素(如TMAO、PCS、IS)增多以及参与炎症反应、氧化应激, 这些变化共同促进炎症反应、氧化应激和肾纤维化。西药治疗主要依赖粪便微生物群移植、特定药物或益生菌等手段。中医药则通过单体(如山药多糖、黄芪多糖)、复方(如大黄蛰虫丸、玉液汤)等干预方式, 调节菌群结构, 增强有益菌、抑制有害菌, 改善肠道屏障和肾功能。

关键词

肠道菌群, 糖尿病肾病, 综述

The Mechanism of Intestinal Flora in Diabetic Nephropathy and New Progress in the Intervention with Traditional Chinese and Western Medicines

Jiaqi Hou

Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: September 27, 2025; accepted: October 21, 2025; published: October 28, 2025

*通讯作者。

文章引用: 侯佳岐. 肠道菌群在糖尿病肾病中的作用机制及中西药干预新进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2496-2503. DOI: 10.12677/acm.2025.15103036

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) patients suffer from impaired renal function, which leads to the accumulation of urinary toxins and disrupts the intestinal flora. This, in turn, exacerbates kidney damage through the “intestinal-kidney axis”. The specific mechanisms include reduced production of short-chain fatty acids (such as butyric acid), increased intestinal-origin urinary toxins (such as TMAO, PCS, IS), and involvement in inflammatory responses and oxidative stress. These changes collectively promote inflammatory responses, oxidative stress, and renal fibrosis. Western medicine treatment mainly relies on methods such as fecal microbiota transplantation, specific drugs, or probiotics. Traditional Chinese medicine intervenes through single agents (such as astragalus polysaccharides, atractylodes polysaccharides) and compound preparations (such as rhubarb and termita pill, Yuye decoction), regulating the flora structure, enhancing beneficial bacteria, inhibiting harmful bacteria, and improving intestinal barrier and renal function.

Keywords

Intestinal Flora, Diabetic Nephropathy, Review

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

近年来, 饮食与生活方式的改变导致糖尿病(DM)患者数量持续上升。该类患者不仅存在血糖与血脂调控不良, 长期患病更易引发多种继发疾病。糖尿病肾病(DN)即为高发并发症之一, 其发病主要与 DM 所致的全身微血管病变相关。患者长期处于血流动力学异常状态, 进而累及肾脏并引起肾小球硬化, 若缺乏有效干预, 可进一步发展为肾功能衰竭。DN 患者体内的尿酸、草酸盐等大量代谢废物聚集于结肠, 透过肠壁血管进入肠腔, 改变肠道环境, 进而导致肠道菌群失调[1][2]。现代药理学研究表明, 肠道菌群与遗传、环境和饮食等因素一样, 在 DM 的发生发展中起着重要作用[3][4]。在临床实践中, DN 常采用降血糖、控制血压及调脂类药物进行干预, 重症患者则需接受透析或肾移植治疗。然而, 仅依靠西医治疗方案效果有限, 部分患者疾病仍持续进展。中医药从临床出发, 结合新技术及新方法, 发挥自身特色与优势, 调控肠道菌群, 对防治 DN 起到了重要作用[5][6]。当前, 肠道菌群在防治 DN 中的功能日益受到关注。以中医药调节菌群失调为靶点干预 DN, 已成为该领域的研究焦点, 并为疾病防治提供了新方向。

2. DN 患者肠道菌群特点

肠道菌群是指定植于人体消化道内的微生物集合, 涵盖细菌、病毒及真菌等多种类型。该群体因数量庞大、种类丰富, 常被喻为人类的“第二基因组”, 在维持健康方面发挥关键作用。胃肠道尤其是结肠中定居着数以百万亿计的微生物。正常情况下, 肠道微生物可划分为逾千种, 其中超过 99% 归属于厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门, 致病性物种比例极低(通常约占 0.1%)。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与 DN 患者常出现肠道屏障功能障碍, 进而引发菌群结构变化、代谢产物异常、尿毒症毒素积聚及系统性炎症反应。相较于健康人群, 该类患者的肠道微生物组成亦存在显著差异。有研究显示, T2DM 患者肠道微生物群落中, 条件致病菌(如中长链多尔菌和 *Coproccoccus catus*)数量增多, 而乳杆菌与

普雷沃氏菌等短链脂肪酸生成菌的数量则显著减少。与健康人群比较, T2DM 患者呈现出明显的肠道菌群结构失调[7]。

3. 肠道菌群参与 DN 发生发展的机制

DN 患者普遍存在肠道菌群紊乱, 反之肠道菌群紊乱又进一步加重糖尿病肾脏病的发展。Meijers 等于 2011 年提出了“肠-肾轴”概念[8], “肠-肾轴”的核心理论可从两个方面理解: 一方面, 由肾及肠, 由于 DN 患者肾功能受损, 体内的毒素不能及时通过清除而排出体外, 导致尿毒素渗入肠道内蓄积, 引起肠道生态紊乱, 从而诱导肾小管间质纤维化, 形成肠肾间的恶性循环; 另一方面, 由肠及肾, 由于 DN 患者肠道菌群紊乱增加肠道氨的生成, 肠道内生理 pH 值升高, 肠道黏膜受到刺激且破坏结肠上皮屏障, 体内的毒素和有害代谢产物进入循环, 诱发免疫细胞活化及促炎性细胞因子、趋化因子释放, 引起局部炎症和慢性全身性炎症, 加剧肾功能恶化。因此“肠-肾轴”在 DN 的发病、发展中可视为一个双向枢纽。有研究表明, 肠道菌群失调还可通过影响肠道衍生代谢物(如过量乙酸)激活肾素-血管紧张素系统, 进而诱发 DN 早期的肾脏损害[9] [10]。肠道菌群紊乱在糖尿病肾脏病发生发展中的作用机制主要有以下几个方面:

3.1. 短链脂肪酸减少

由于糖尿病肾脏病患者需限制糖和富钾食物(如水果和蔬菜), 导致膳食纤维摄入不足, 加剧肠道菌群紊乱及益生菌减少, 进而造成短链脂肪酸(SCFA)生成下降。SCFA 是由肠道菌群代谢膳食纤维而产生, 通过抑制肾小管上皮细胞氧化应激反应减轻肾脏损伤[11] [12]。SCFA 包括乙酸、丙酸和丁酸。其中丁酸是肠黏膜细胞的主要能量来源[13], 可促进肠黏膜及其功能恢复, 抑制炎症细胞因子的形成, 起抗炎作用[14]-[16]。在生理状态下, SCFA 可激活肠上皮细胞表面的 G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPR) GPR41 与 GPR43。GPR41 通过促进肽 YY (peptide YY, PYY)释放以增强肠道蠕动; GPR43 则能够减轻炎症反应, 并刺激胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP1)分泌。GLP1 可抑制摄食行为、促进胰岛素分泌及诱导 β 细胞增殖, 从而发挥抗糖尿病效应[17]; 此外, 它还可降低肾小球压力与蛋白尿[18], 对 DN 的发生具有一定预防作用[19]。其他研究也证实, SCFA 通过作用于入球小动脉受体参与调节肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS), 生理状态下介导肾素分泌并影响血管功能[20]; DN 病理状态下, 肠道菌群及代谢物改变与外源性刺激物共同破坏肾内 RAS 轴平衡, 导致级联反应加剧肾损伤与疾病进展[21]。

3.2. 肠源性尿毒素增多

糖尿病肾病中晚期因肾脏滤过功能下降, 导致食物经肠道菌群合成产生的肠源性尿毒素在体内蓄积, 主要包括氧化三甲胺(Trimethylamine-N-Oxide, TMAO)、硫酸对甲酚(P-cresolsulfate, PCS)、硫酸吲哚酚(Indoxyl sulfate, IS)等。

TMAO 是一种小分子有机化合物, 由肠道菌群代谢食物中的胆碱及肉碱生成三甲胺, 再经肝脏转化产生。TMAO 水平升高主要与肠道菌群失调密切相关[22]。有研究表明, 糖尿病患者, 尤其伴肾功能下降($\text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$)者, 血浆 TMAO 水平普遍升高[23], 提示其浓度变化与糖尿病肾病中肠道微生态紊乱及肾功能减退密切相关。高浓度 TMAO 可激活 NF- κ B 磷酸化, 促进炎症因子 IL-6 与 TNF- α 表达[24] [25], 进而损伤内皮功能, 并与胰岛素抵抗及肾间质纤维化等病理过程相关[26] [27]。

肠道菌群分解酪氨酸和苯丙氨酸生成 4-羟基乙酸, 经脱羧转化为对甲酚, 吸收后通过门静脉进入肝脏, 并经硫酸化代谢最终形成 PCS。糖尿病患者伴随肾功能下降及病变加重时, 可观察到血清 PCS 浓度

明显增高,与肾功能指标呈显著负向关联[28]。而且 PCS 可以通过强化氧化应激及炎症机制,导致肾小管结构与功能损害、间质炎性纤维化以及肾小球硬化,最终加速肾功能衰退[29]。

饮食所含色氨酸经肠道微生物代谢生成吲哚类化合物,然后被肠上皮摄取,通过门静脉转运至肝脏,并在肝细胞内经过羟化与硫酸化反应最终合成 IS。循环系统中的 IS 超过 90%以与血浆蛋白(主要为白蛋白)结合的形式存在,该复合物分子尺寸大于常规透析膜的孔径,因此普通血液透析难以有效将其清除。高浓度的 IS 可加剧氧化应激水平,促进自由基生成,并上调炎症相关基因的表达。相关研究显示,IS 与 1 型糖尿病患者并发肾病的病情进展存在关联[30]。糖尿病肾病进展至中晚期时,肾小球滤过功能降低,伴随肠道微生态失调与条件致病菌增殖,成为肠源性尿毒素(如 IS、PCS 和 TMAO)蓄积的关键诱因。该类毒素可损害肠黏膜屏障,增加肠道通透性,进而易位入血,诱发全身性炎症与氧化应激反应,加速糖尿病肾病的病理进程。

3.3. 参与炎症反应、氧化应激

炎症反应在 DN 的病理进程中扮演关键角色。高血糖状态可激活巨噬细胞等免疫细胞,促使肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 及白细胞介素-6 等炎症因子释放,进而通过核因子 κ B、信号转导与转录激活因子 3 等信号通路加剧肾脏损害[31]。氧化应激指机体内氧化与抗氧化作用失衡的一种病理状态。在有害刺激下,过量生成的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可破坏氧化与抗氧化系统的稳态,从而引发氧化应激反应[32]。而且氧化应激与炎症反应之间存在密切关联。在 DN 中,ROS 能够活化 NF- κ B 信号通路,促进多种炎性介质表达,引起炎症反应,并进一步加剧氧化应激所致的组织损伤[33]。

4. 中西医调控肠道菌群治疗 DN

4.1. 西医治疗

粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是一种新兴疗法,其通过将健康供体的功能菌群移植至菌群失调患者的肠道内,以重建健康的微生态环境[34]。FMT 能够通过调控微生物来改善 DN 小鼠的代谢状况。移植后,微生物源性尿毒症溶质(如马尿酸与胆酸)水平明显下降,肾脏损害亦随之减轻[35]。FMT 可通过恢复患者肠道微生态平衡,延缓疾病进程,从而对 DN 发挥一定的保护性作用。临床实践中,多种药物可通过调节肠道微生物以延缓 DN 进展。例如,二甲双胍能够改变菌群组成与结构,提升 SCFA 生成菌的丰度,并通过免疫调节作用改善糖代谢,进而对 DM 产生积极影响[36]。益生菌是一类可定植于宿主体内、调节特定部位微生物群落构成的有益活性微生物[37]。在 DM 动物实验中,应用含芒果苷与乳杆菌(Lactobacillus)的合生制剂干预大鼠,可增加双歧杆菌(Bifidobacterium)和乳杆菌等益生菌丰度,并延缓肾脏纤维化进程[38] [39]。

4.2. 中医治疗

中医药在防治糖尿病肾病(DN)方面展现出多靶点、多通路及不良反应较少等优势。研究表明,中药可通过调控肠道菌群实现对 DN 的防治,而肠道微生物也能代谢中药活性成分,进而调节其药理作用。

4.2.1. 中药单体及提取物

黄芪多糖(astragalus polysaccharides, APS)是中药黄芪的主要活性成分之一。研究表明[40],APS 能够抑制志贺氏菌等致病菌增殖,促进 Allobaculum 和乳杆菌等有益菌生长,进而调节肠道菌群结构,改善糖脂代谢异常并减轻氧化应激,通过重塑特定微生物群落修复肠黏膜屏障。另有研究证实[41],APS 还可降低双歧杆菌与梭杆菌的相对丰度,减少肠源性尿毒素产生,从而延缓肾脏损害进程。山药中的活性成分山药多糖能够干预 DN 模型大鼠的肠道菌群并改善其肾功能。随着多糖浓度升高,厚壁菌门等有益菌的

数量逐渐上升,而拟杆菌门与变形菌门等有害菌群则显著减少。同时,DN大鼠的24小时尿蛋白、血清肌酐和尿素氮水平均有所改善,肾脏损伤程度也得到缓解[42]。小檗碱(berberine, BBR)是黄连的主要活性成分之一,除可促进 β 细胞释放胰岛素以调控血糖外[43],还能调节肠道菌群构成,显著增加双歧杆菌、乳酸杆菌及瘤胃球菌的丰度。该成分可影响SCFA与胆汁酸(BA)代谢,抑制微生物介导的BA转化,进而降低肠道法尼醇X受体(farnesoid x receptor, FXR)活性,维护肠屏障完整性,并发挥抗糖尿病及其并发症的作用[44]。Yang等研究显示,冬虫夏草多糖能够降低DN大鼠肠道微生物的多样性,同时促进有益菌群的增殖与相对丰度提升。该成分还可抑制肾脏炎症反应及成纤维细胞活化,从而有助于维护菌群稳态、保持微生物系统平衡,并发挥肾脏保护与DN防治作用[45]。黄芪多糖、山药多糖、小檗碱和冬虫夏草多糖等中药活性成分及其提取物可调节肠道菌群的组成与多样性,促进有益菌增殖,抑制有害菌生长,并改善肾脏损伤。这些结果表明,中药单体及提取物在维持菌群平衡、保护肾功能及防治DN方面具有潜在应用价值。

4.2.2. 中药复方及中成药

梁静涛等[46]研究证实,大黄蛰虫丸(DHZCW)能够提升肾纤维化大鼠肠道微生态的多样性,调节各层级菌群的丰度分布,有效维持肠道菌群F/B比值稳定。同时,该方可降低模型大鼠尿液中血尿素氮、胱抑素C、血肌酐及24小时尿蛋白含量,保护肾功能,并通过抑制异常胶原沉积减轻肾脏组织病理损害,从而延缓肾纤维化进程。玉液汤为益气养阴理论治疗糖尿病及其并发症的代表方,作用于气阴两虚证DN大鼠,不仅能减轻肾脏与结肠组织病理损伤,降低血糖、24小时尿蛋白、血脂、BUN和SCr等指标,还可部分恢复肠道菌群多样性,减轻结肠炎症,并上调紧密连接蛋白Occludin与ZO-1的表达,从而改善菌群失调,维护肠黏膜屏障稳定[47]。王毅强等研究证实,金匱肾气丸可明显提高阴阳两虚型DN患者Prevotella_7菌属的丰度,增强肠道微生物对碳水化合物的代谢能力,并改善患者临床症状、肾功能及血糖调控[48]。有研究显示,黄连解毒汤可改善T2DM大鼠的糖脂代谢异常与肠道微生态失调,减轻肠道炎症,促进短链脂肪酸生成菌的生长,提高乳酸杆菌和普雷沃氏菌等有益菌的比例,同时抑制螺杆菌与理研菌属等条件致病菌的增殖,其调节作用随给药剂量和疗程长短而变化[49]。

总体来看,所述中药复方均能调节肠道微生物组成,提升有益菌比例,抑制致病菌生长,并对肾功能产生积极影响,表现为尿白蛋白、尿肌酐和血糖水平的下降,以及肾脏病理状态的改善。中药复方及中成药的疗效与其调控肠道菌群结构密切相关,包括促进有益菌增殖、降低有害菌丰度及优化菌群多样性。这些结果为探索中药治疗DN的作用机制提供了依据。

5. 结语与展望

近年来,随着生物信息学与代谢组学技术的广泛应用,基于肠道微生态视角探究DN发生与演进的研究日益增多。DN患者普遍存在肠道菌群失调,该失调通过生成肠源性尿毒素,并介导炎症反应与氧化应激等途径,加剧疾病进展。应用FMT、特定药物或益生菌干预,可增强菌群稳定性、改善糖代谢、减少有害代谢物生成,从而可能延缓DN病程。现代研究亦证实,中医药能够通过调节微生态有效减轻DN相关肾损害。

然而,现有研究仍存在若干局限:临床试验样本规模偏小且缺乏长期随访,难以评估其远期疗效;人类与实验动物在肠道菌群结构上存在差异,需在动物实验基础上推进大样本临床研究;病证结合动物模型的构建方法尚不能完全模拟人类证候,需借助多种技术手段建立更完善的模型评价体系;中药及复方成分复杂、作用靶点多样,不同剂量对菌群的调控效应不一,明确其特异性作用机制仍较为困难。而且目前对菌群与DN间的关键作用机制仍认识不足,缺乏针对菌群干预DN的大规模临床试验,相关治

疗策略的有效性与安全性尚需更多临床研究予以验证, 未来仍需开展深入机制探索。

参考文献

- [1] Fernandez-Prado, R., Esteras, R., Perez-Gomez, M., Gracia-Iguacel, C., Gonzalez-Parra, E., Sanz, A., *et al.* (2017) Nutrients Turned into Toxins: Microbiota Modulation of Nutrient Properties in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, **9**, Article 489. <https://doi.org/10.3390/nu9050489>
- [2] Chen, W., Chen, Q., Chen, Q., Cui, C., Duan, S., Kang, Y., *et al.* (2022) Biomedical Polymers: Synthesis, Properties, and Applications. *Science China Chemistry*, **65**, 1010-1075. <https://doi.org/10.1007/s11426-022-1243-5>
- [3] Song, S. and Lee, J.E. (2018) Dietary Patterns Related to Triglyceride and High-Density Lipoprotein Cholesterol and the Incidence of Type 2 Diabetes in Korean Men and Women. *Nutrients*, **11**, Article 8. <https://doi.org/10.3390/nu11010008>
- [4] Jeon, J., Jang, J. and Park, K. (2018) Effects of Consuming Calcium-Rich Foods on the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*, **11**, Article 31. <https://doi.org/10.3390/nu11010031>
- [5] 余江毅, 倪青, 刘苏. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 190-197.
- [6] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51.
- [7] 玉霞, 沈馨, 赵佳, 等. 2 型糖尿病患者肠道菌群特征[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(7): 753-760.
- [8] Meijers, B.K.I. and Evenepoel, P. (2011) The Gut-Kidney Axis: Indoxyl Sulfate, P-Cresyl Sulfate and CKD Progression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 759-761. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq818>
- [9] Lu, C., Hu, Z., Wang, R., Hong, Z., Lu, J., Chen, P., *et al.* (2020) Gut Microbiota Dysbiosis-Induced Activation of the Intrarenal Renin-Angiotensin System Is Involved in Kidney Injuries in Rat Diabetic Nephropathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, **41**, 1111-1118. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0326-5>
- [10] Kumar, R., Priyadarshi, R.N. and Anand, U. (2021) Chronic Renal Dysfunction in Cirrhosis: A New Frontier in Hepatology. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 990-1005. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i11.990>
- [11] Felizardo, R.J.F., Castoldi, A., Andrade-Oliveira, V. and Câmara, N.O.S. (2016) The Microbiota and Chronic Kidney Diseases: A Double-Edged Sword. *Clinical & Translational Immunology*, **5**, e86. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.36>
- [12] Pluznick, J.L. (2016) Gut Microbiota in Renal Physiology: Focus on Short-Chain Fatty Acids and Their Receptors. *Kidney International*, **90**, 1191-1198. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.033>
- [13] Pryde, S.E., Duncan, S.H., Hold, G.L., Stewart, C.S. and Flint, H.J. (2002) The Microbiology of Butyrate Formation in the Human Colon. *FEMS Microbiology Letters*, **217**, 133-139. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2002.tb11467.x>
- [14] Augenlicht, L.H., Mariadason, J.M., Wilson, A., Arango, D., Yang, W., Heerdt, B.G., *et al.* (2002) Short Chain Fatty Acids and Colon Cancer. *The Journal of Nutrition*, **132**, 3804S-3808S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.12.3804s>
- [15] Segain, J., Raingeard de la Bletiere, D., Bourreille, A., *et al.* (2000) Butyrate Inhibits Inflammatory Responses through Nf-kappa B Inhibition: Implications for Crohn's Disease. *Gut*, **47**, 397-403. <https://doi.org/10.1136/gut.47.3.397>
- [16] 于卓腾, 杭苏琴, 姚文, 等. 肠道产丁酸细菌及其丁酸产生机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(25): 2531-2534.
- [17] Drucker, D.J. (2006) The Biology of Incretin Hormones. *Cell Metabolism*, **3**, 153-165. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.004>
- [18] Muskiet, M.H.A., Smits, M.M., Morsink, L.M. and Diamant, M. (2014) The Gut-Renal Axis: Do Incretin-Based Agents Confer Renoprotection in Diabetes? *Nature Reviews Nephrology*, **10**, 88-103. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.272>
- [19] Chen, Z., Zhu, S. and Xu, G. (2016) Targeting Gut Microbiota: A Potential Promising Therapy for Diabetic Kidney Disease. *American Journal of Translational Research*, **8**, 4009-4016.
- [20] Pluznick, J.L., Protzko, R.J., Gevorgyan, H., Peterlin, Z., Sipos, A., Han, J., *et al.* (2013) Olfactory Receptor Responding to Gut Microbiota-Derived Signals Plays a Role in Renin Secretion and Blood Pressure Regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 4410-4415. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215927110>
- [21] Lu, C.C., Ma, K.L., Ruan, X.Z. and Liu, B.C. (2018) Intestinal Dysbiosis Activates Renal Renin-Angiotensin System Contributing to Incipient Diabetic Nephropathy. *International Journal of Medical Sciences*, **15**, 816-822. <https://doi.org/10.7150/ijms.25543>
- [22] Koeth, R.A., Wang, Z., Levison, B.S., Buffa, J.A., Org, E., Sheehy, B.T., *et al.* (2013) Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, a Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis. *Nature Medicine*, **19**, 576-585. <https://doi.org/10.1038/nm.3145>
- [23] Gruppen, E.G., Garcia, E., Connelly, M.A., Jeyarajah, E.J., Otvos, J.D., Bakker, S.J.L., *et al.* (2017) TMAO Is Associated

- with Mortality: Impact of Modestly Impaired Renal Function. *Scientific Reports*, 7, Article No. 13781. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13739-9>
- [24] Seldin, M.M., Meng, Y., Qi, H., Zhu, W., Wang, Z., Hazen, S.L., *et al.* (2016) Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- κ B. *Journal of the American Heart Association*, 5, e002767. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002767>
 - [25] Ma, G., Pan, B., Chen, Y., Guo, C., Zhao, M., Zheng, L., *et al.* (2017) Trimethylamine N-Oxide in Atherogenesis: Impairing Endothelial Self-Repair Capacity and Enhancing Monocyte Adhesion. *Bioscience Reports*, 37, BSR20160244. <https://doi.org/10.1042/bsr20160244>
 - [26] Oellgaard, J., Winther, S.A., Hansen, T.S., Rossing, P. and von Scholten, B.J. (2017) Trimethylamine N-Oxide (TMAO) as a New Potential Therapeutic Target for Insulin Resistance and Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 23, 3699-3712. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170622095324>
 - [27] Sun, G., Yin, Z., Liu, N., Bian, X., Yu, R., Su, X., *et al.* (2017) Gut Microbial Metabolite TMAO Contributes to Renal Dysfunction in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 493, 964-970. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.108>
 - [28] Niewczasz, M.A., Sirich, T.L., Mathew, A.V., Skupien, J., Mohny, R.P., Warram, J.H., *et al.* (2014) Uremic Solutes and Risk of End-Stage Renal Disease in Type 2 Diabetes: Metabolomic Study. *Kidney International*, 85, 1214-1224. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.497>
 - [29] Gryp, T., Vanholder, R., Vanechoutte, M. and Glorieux, G. (2017) P-Cresyl Sulfate. *Toxins*, 9, Article 52. <https://doi.org/10.3390/toxins9020052>
 - [30] van der Kloet, F.M., Tempels, F.W.A., Ismail, N., van der Heijden, R., Kasper, P.T., Rojas-Cherto, M., *et al.* (2012) Discovery of Early-Stage Biomarkers for Diabetic Kidney Disease Using Ms-Based Metabolomics (Finndiane Study). *Metabolomics*, 8, 109-119. <https://doi.org/10.1007/s11306-011-0291-6>
 - [31] Brennan, E., Kantharidis, P., Cooper, M.E. and Godson, C. (2021) Pro-Resolving Lipid Mediators: Regulators of Inflammation, Metabolism and Kidney Function. *Nature Reviews Nephrology*, 17, 725-739. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00454-y>
 - [32] Srivastava, A., Tomar, B., Sharma, D. and Rath, S.K. (2023) Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress: Role in Chronic Kidney Disease. *Life Sciences*, 319, Article 121432. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121432>
 - [33] Ni, Y., Zheng, L., Nan, S., Ke, L., Fu, Z. and Jin, J. (2022) Enterorenal Crosstalks in Diabetic Nephropathy and Novel Therapeutics Targeting the Gut Microbiota. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 54, 1406-1420. <https://doi.org/10.3724/abbs.2022140>
 - [34] Yadegar, A., Bar-Yoseph, H., Monaghan, T.M., Pakpour, S., Severino, A., Kuijper, E.J., *et al.* (2024) Fecal Microbiota Transplantation: Current Challenges and Future Landscapes. *Clinical Microbiology Reviews*, 37, e0006022. <https://doi.org/10.1128/cmr.00060-22>
 - [35] Porcari, S., Benech, N., Valles-Colomer, M., Segata, N., Gasbarrini, A., Cammarota, G., *et al.* (2023) Key Determinants of Success in Fecal Microbiota Transplantation: From Microbiome to Clinic. *Cell Host & Microbe*, 31, 712-733. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.03.020>
 - [36] Cheng, M., Ren, L., Jia, X., Wang, J. and Cong, B. (2024) Understanding the Action Mechanisms of Metformin in the Gastrointestinal Tract. *Frontiers in Pharmacology*, 15, Article ID: 1347047. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1347047>
 - [37] Meng, F., Zhang, F., Meng, M., Chen, Q., Yang, Y., Wang, W., *et al.* (2023) Effects of the Synbiotic Composed of Mangiferin and Lactobacillus Reuteri 1-12 on Type 2 Diabetes Mellitus Rats. *Frontiers in Microbiology*, 14, Article ID: 1158652. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1158652>
 - [38] Ma, J., Lyu, Y., Liu, X., Jia, X., Cui, F., Wu, X., *et al.* (2022) Engineered Probiotics. *Microbial Cell Factories*, 21, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01799-0>
 - [39] Wang, X., Chen, W., Jin, R., Xu, X., Wei, J., Huang, H., *et al.* (2023) Engineered Probiotics Clostridium Butyricum-pmtl007-GLP-1 Improves Blood Pressure via Producing GLP-1 and Modulating Gut Microbiota in Spontaneous Hypertension Rat Models. *Microbial Biotechnology*, 16, 799-812. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14196>
 - [40] Chen, X., Chen, C. and Fu, X. (2022) Hypoglycemic Effect of the Polysaccharides from *Astragalus membranaceus* on Type 2 Diabetic Mice Based on the "Gut Microbiota-Mucosal Barrier". *Food & Function*, 13, 10121-10133. <https://doi.org/10.1039/d2fo02300h>
 - [41] 高婷婷, 罗广波, 方春平, 等. 基于肠道菌群研究黄芪治疗慢性肾炎[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 5-9.
 - [42] 张文杰, 赖星海, 陈佳薇. 山药多糖治疗肥胖糖尿病肾病大鼠的效果观察及对其肾功能和肠道微生态的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(1): 37-42.
 - [43] Shrivastava, S., Sharma, A., Saxena, N., Bhamra, R. and Kumar, S. (2023) Addressing the Preventive and Therapeutic Perspective of Berberine against Diabetes. *Heliyon*, 9, e21233. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21233>

-
- [44] Zhang, Y., Gu, Y., Ren, H., Wang, S., Zhong, H., Zhao, X., *et al.* (2020) Gut Microbiome-Related Effects of Berberine and Probiotics on Type 2 Diabetes (The PREMOTe Study). *Nature Communications*, **11**, Article No. 5015. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18414-8>
- [45] Yang, J., Dong, H., Wang, Y., Jiang, Y., Zhang, W., Lu, Y., *et al.* (2020) Cordyceps Cicadae Polysaccharides Ameliorated Renal Interstitial Fibrosis in Diabetic Nephropathy Rats by Repressing Inflammation and Modulating Gut Microbiota Dysbiosis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **163**, 442-456. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.153>
- [46] 梁静涛, 王尧, 何晓艳, 等. 基于 16S rDNA 测序探讨大黄蛰虫丸调控肠道菌群抑制大鼠肾纤维化的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22): 37-46.
- [47] 郭凤, 郝蕊, 陈鹏德, 等. 基于肠道菌群和肠黏膜屏障探讨玉液汤防治气阴两虚证糖尿病肾病大鼠的作用研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2024, 26(5): 1308-1319.
- [48] 王毅强, 越东杰, 王俪娟, 等. 金匱肾气丸对阴阳两虚型糖尿病肾病患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(12): 4179-4184.
- [49] 陈吕, 张庚鑫, 韩雪, 等. 基于 ERIC-PCR 技术分析黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠肠道菌群结构及 DNA 同源性的影响[J]. 河南中医, 2024, 44(4): 549-555.