

DOI:10.13350/j.cjpb.250608

• 论著 •

2型糖尿病肾病患者阴虚证与阳虚证 肠道菌群差异性研究^{*}

刘素荣¹, 张金艳², 张新颖¹, 黄延芹^{1*}

(1. 山东中医药大学附属医院内分泌科, 山东济南 250014; 2. 山东省中医药研究院附属医院中医内科)

【摘要】 目的 本研究旨在探讨2型糖尿病肾病(T2DKD)患者中阴虚证与阳虚证在血糖控制和肠道菌群方面的差异性,并分析这些差异与肾功能指标的相关性。**方法** 对阴虚组和阳虚组的DKD患者进行了血糖控制情况(包括空腹血糖FBG、餐后2h血糖2hPG和糖化血红蛋白HbA1c)和肾功能情况(包括血清肌酐Scr、24h尿蛋白排泄量、血尿素氮BUN和胱抑素C Cys-C)的比较分析。同时,通过16S rRNA基因测序技术分析了两组患者的肠道菌群组成,通过香农指数和辛普森指数以评估菌群多样性和均匀度并探讨了肠道菌群与临床指标之间的相关性。**结果** 在血糖控制方面,阴虚组的FBG为 (8.50 ± 0.76) mmol/L,阳虚组为 (10.20 ± 0.82) mmol/L;阴虚组的2hPG为 (12.80 ± 1.12) mmol/L,阳虚组为 (15.50 ± 1.56) mmol/L;阴虚组的HbA1c为 $(9.20 \pm 0.84)\%$,阳虚组为 $(11.00 \pm 1.04)\%$ 。统计分析显示,两组间FBG、2hPG和HbA1c指标差异均有统计学意义($t=10.211, 9.428, 9.017$, 均 $P<0.001$)。在肾功能方面,阴虚组的Scr为 (120.50 ± 8.81) μ mol/L,阳虚组为 (145.30 ± 11.55) μ mol/L;阴虚组的24h尿蛋白排泄量为 (1.50 ± 0.29) g,阳虚组为 (2.80 ± 0.43) g;阴虚组的BUN为 (8.00 ± 1.08) mmol/L,阳虚组为 (10.68 ± 1.53) mmol/L;阴虚组的Cys-C为 (2.51 ± 0.28) mg/L,阳虚组为 (3.50 ± 0.37) mg/L,两组间在Scr、尿蛋白、BUN和Cys-C四个指标差异均有统计学意义($t=11.450, 16.830, 9.591, 14.560$, 均 $P<0.001$)。肠道菌群分析显示,阴虚组的香农指数显著高于阳虚组($t=20.210$, $P<0.001$),辛普森指数也显著高于阳虚组($t=13.870$, $P<0.001$),表明阴虚组的肠道菌群多样性和均匀度更高。此外,*Lactobacillus*与血糖控制指标呈现显著负相关($r=-0.728$, $P<0.001$),而与肾功能指标如Scr和BUN负相关性显著。**结论** 本研究中T2DKD患者中阴虚证与阳虚证在血糖控制和肠道菌群结构上存在显著差异,且这些差异与肾功能指标密切相关。这些发现为中医辨证施治提供了科学依据,并为DKD的个性化治疗提供了新的思路。

【关键词】 2型糖尿病肾病;血糖控制;肾功能;肠道菌群;中医辨证

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)06-0729-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 Jun.;20(06):729-733.]

Comparative study on gut microbiota differences between yin deficiency syndrome and yang deficiency syndrome in patients with Type 2 diabetic kidney disease

LIU Surong¹, ZHANG Jinyan², ZHANG Xinying¹, HUANG Yanqin¹ (1. *Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China*; 2. *Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Shandong Academy of Traditional Chinese Medicine*)^{***}

【Abstract】 Objective This study aimed to investigate the differences in glycemic control and gut microbiota between yin deficiency syndrome (YinDS) and yang deficiency syndrome (YangDS) in type 2 diabetic kidney disease (T2DKD) patients, and analyze their correlations with renal function indices. **Methods** We compared glycemic control indices [including fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial glucose (2hPG), and glycated hemoglobin (HbA1c)] and renal function parameters [including serum creatinine (Scr), 24-hour urinary protein excretion, blood urea nitrogen (BUN), and cystatin C (Cys-C)] between YinDS and YangDS groups. Gut microbiota composition was analyzed using 16S rRNA gene sequencing. Microbial diversity and evenness were assessed through Shannon and Simpson indices, with correlations between microbiota and clinical parameters explored. **Results** In glycemic control, YinDS group showed significantly lower FBG (8.50 ± 0.76 vs. 10.20 ± 0.82 mmol/L), 2hPG (12.80 ± 1.12 vs. 15.50 ± 1.56 mmol/L), and HbA1c ($9.20\% \pm 0.84\%$ vs. $11.00\% \pm 1.04\%$) compared to YangDS group (all $t=10.211, 9.428, 9.017$; $P<0.001$). Regarding renal function, YinDS group exhibited superior Scr (120.50 ± 8.81 vs. 145.30 ± 11.55 μ mol/L), 24-hour

* **【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(No. 81974562),国家自然科学基金青年科学基金(No. 81603613),山东省自然科学基金面上项目(No. ZR202111120136)。

** **【通信作者】** 黄延芹, E-mail: dahuang79@126.com

【作者简介】 刘素荣(1971-),女,山东临邑人,医学博士,主任医师,主要研究内分泌代谢病相关。E-mail: liusurong214@163.com

proteinuria(1.50 ± 0.29 vs. 2.80 ± 0.43 g), BUN (8.00 ± 1.08 vs. 10.68 ± 1.53 mmol/L), and Cys-C (2.51 ± 0.28 vs. 3.50 ± 0.37 mg/L) (all $t=11.450, 16.830, 9.591, 14.560; P<0.001$). Gut microbiota analysis revealed higher Shannon ($t=20.210$) and Simpson indices ($t=13.870$) in YinDS group ($P<0.001$), indicating greater microbial diversity and evenness. Notably, *Lactobacillus* abundance negatively correlated with glycemic indices ($r=-0.728, P<0.001$) and renal parameters (Scr/BUN, $r=-0.682/-0.614, P<0.001$). **Conclusion** Significant differences in glycemic regulation and gut microbiota structure exist between YinDS and YangDS phenotypes in T2DKD patients, which are closely associated with renal function. These findings provide scientific evidence for TCM syndrome differentiation and novel insights into personalized DKD management.

【Keywords】 Type 2 diabetic kidney disease; glycemic control; renal function; gut microbiota; traditional chinese medicine syndrome differentiation

2型糖尿病(T2DM)作为一种全球性的健康问题^[1],其并发症之一的糖尿病肾病(DKD)对患者的生活质量和预期寿命构成了严重威胁。DKD是糖尿病最常见的慢性并发症之一,也是糖尿病患者发生终末期肾病和死亡的主要原因^[2]。全球约有30%~50%的终末期肾病患者是由DKD发展而来^[3],中国国家肾脏疾病数据系统(CNRDS)的记录显示,DKD的发病率也在迅速上升,2011-2020年间,新开始透析治疗的DKD患者比例从18%增长至28.9%,成为导致尿毒症透析的第二大病因,即将超越原发性肾小球疾病(占30.8%)^[4]。现代医学对DKD的治疗主要集中于阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统、调整血脂、控制血糖和血压,这些措施能在一定程度上延缓病情进展,但尚无法完全阻止其发展为终末期肾病^[5]。研究发现,中医药在改善DKD患者的临床症状、提高患者生存质量、阻断DKD病程进展等方面具有独特的疗效^[6-7]。在中医学中,DKD被归类于中医消渴病继发的“水肿”“尿浊”“关格”等范畴,其病理机制与“阴虚”和“阳虚”紧密相关^[8]。全小林院士认为该病气血阴阳不足为基本条件,虚、瘀、浊为基本病机,在疾病的不同阶段病机证候皆有变化,而浊毒内蕴是最终结局^[9]。

在其他许多疾病的中医辨证分型研究中表明肠道菌群与中医证型之间存在相关性^[10-11]。特定的肠道菌群变化特征与不同的中医证型相关,且可能成为诊断的生物标记物,从而为中医辨证及治疗提供新的视角^[12]。但是目前尚无针对DKD中医证型与肠道菌群差异的研究。本研究采用高通量测序技术对T2DKD患者的粪便样本进行肠道菌群分析,结合中医辨证论治的原则,对阴虚证和阳虚证患者进行分类,通过对比分析两组患者的肠道菌群差异,旨在揭示肠道菌群在DKD不同证型中的作用机制,为中医药治疗DKD提供更加精准的靶点。

对象与方法

1 研究对象

选取2021年6月至2024年6月期间在山东中医

药大学附属医院内分泌科就诊的2型糖尿病患者(T2DM)患者90例,患者年龄18~75岁,阴虚证和阳虚证每组各45例。纳入标准:符合2型糖尿病肾病(T2DKD)诊断,同时符合阴虚证和阳虚证的标准。疾病诊断标准:参考专家共识中T2DKD的诊断标准^[13],在排除其他可能导致慢性肾病(CKD)的因素后,T2DM出现尿白蛋白肌酐比增高(大于30 mg/g),或者肾功能下降(eGFR下降 $[<60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$),并且同时伴有糖尿病眼病,即可诊断为T2DKD。证候诊断标准:参照指南^[4,14]拟定阴虚证和阳虚证的标准。

阴虚证:包含气阴两虚证、肝肾阴虚证,患者的辨证要点及主要症状为:泡沫尿,神疲乏力,口燥咽干,气短懒言,腰膝酸软,手足心热,烦躁,自汗盗汗,潮热,消瘦,头晕耳鸣,两目干涩,失眠多梦,大便干结,尿少色黄。舌红,苔少,脉沉细或细数无力。阳虚证:主要为脾肾阳虚证,患者的辨证要点及主要症状为:泡沫尿,腰酸腰痛,神疲畏寒,大便溏薄,面色白,肢体浮肿、下肢尤甚,食少腹胀,口淡不渴,小便清长或短少,夜尿增多。舌质淡红,边有齿痕,苔白,脉细。

排除标准:非2型糖尿病患者(包括1型糖尿病、继发性糖尿病或其他特殊类型的糖尿病患者);糖尿病急性并发症患者(包括糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗昏迷等急性并发症的患者);肾脏原发性疾病、影像学检查发现肾脏结构异常患者(包括患有肾脏原发性疾病的患者,如肾病综合征、肾结石、肾囊肿、马蹄肾等结构异常,或有肾移植病史的患者);同时伴随其他系统性疾病患者(包括患有自身免疫性疾病、恶性肿瘤、各种急性感染、甲状腺疾病或其他内分泌疾病、严重心肺肝脏病变、顽固性高血压患者);3月内进行过其他药物治疗的患者(包括使用激素治疗或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物治疗后3个月内eGFR下降超过30%的患者)。

2 血糖相关指标

空腹血糖(FBG):患者在至少8 h的空腹状态下,静脉采血测定患者FBG水平。餐后2 h血糖

(2hPG):要求患者在标准餐后2 h进行静脉采血,测定患者2hPG水平。FBG及2hPG均使用自动化生化分析仪进行检测。糖化血红蛋白(HbA1c):通过高效液相色谱法(HPLC)测定HbA1c水平

3 肾功能指标

血肌酐(Scr):检测FBG时同时通过自动化生化分析仪测定血肌酐水平。24 h尿蛋白定量:要求患者收集24 h内的全部尿液,并利用双缩脲法蛋白质含量检测试剂盒(BC3185)测定尿液中白蛋白的量。尿素氮(BUN):检测FBG时通过自动化生化分析仪测定血尿素氮水平。胱抑素C(Cys-C):要求患者在至少8 h的空腹状态下,静脉采血通过全自动生化分析仪测定血清胱抑素C水平。

4 肠道菌群分析

留取所有患者入组时粪便样本10 g,将样本使用密封盒密封,保存于 -80°C 冰箱中,取样过程严格遵循无菌取样原则。将样本委托金城医学检验中心进行16S rRNA测序分析和菌群鉴定。使用16S rRNA基因V3区引物进行35个循环的PCR。产物经过NanoDrop检测合格后,使用美国Illumina公司的HiSeq第二代高通量测序平台进行双端测序。测序完成后,采用Silva数据库对样本进行物种对比和注释。根据比对结果分析肠道微生物群结构及菌群多样性指标(Shannon指数和Simpson指数)。

5 统计学方法

采用Graphpad Prism 5.0软件。正态分布的连续变量以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间比较采用t检验;非正态分布的连续变量以中位数(四分位数)表示,两组之间比较采用非参数检验。计数资料以百分率(%)表示,两组之间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用Pearson相关性分析肠道菌群特征与FBG、2hPG、HbA1c、Scr、24 h尿蛋白定量、BUN、Cys-C的相关性,检验水准 $\alpha=0.05$ 。测序数据结果计算及绘图采用R Studio进行。

结 果

1 两组患者一般情况比较

阴虚组患者男性18例,女性27例,阳虚组男性23例,女性22例,两组性别差异无统计学意义($\chi^2=1.120, P=0.289$)。阴虚组患者年龄(48.76 ± 17.53)岁,阳虚组患者年龄(46.47 ± 15.56)岁,两组差异无统计学意义($t=0.655, P=0.514$)。

2 两组患者血糖控制情况比较

阴虚组FBG为(8.50 ± 0.76)mmol/L;阳虚组为(10.20 ± 0.82)mmol/L,两组FBG差异有统计学意义($t=10.211, P<0.001$)。阴虚组2hPG为(12.80

± 1.12)mmol/L,阳虚组为(15.50 ± 1.56)mmol/L,两组2hPG差异有统计学意义($t=9.428, P<0.001$)。阴虚组HbA1c为(9.20 ± 0.84)%,阳虚组为(11.00 ± 1.04)%,两组HbA1c差异有统计学意义($t=9.017, P<0.001$)。

3 两组患者肾功能情况比较

本研究通过Scr、24 h尿蛋白排泄量(尿蛋白)、BUN以及Cys-C的水平来对两组患者的肾功能进行了比较分析。阴虚组Scr为(120.50 ± 8.81) $\mu\text{mol/L}$,阳虚组为(145.30 ± 11.55) $\mu\text{mol/L}$,两组Scr差异有统计学意义($t=11.450, P<0.001$);阴虚组24 h尿蛋白排泄量为(1.50 ± 0.29)g,阳虚组为(2.80 ± 0.43)g,差异有统计学意义($t=16.830, P<0.001$);阴虚组BUN为(8.00 ± 1.08)mmol/L,阳虚组为(10.68 ± 1.53)mmol/L,差异有统计学意义($t=9.591, P<0.001$);阴虚组Cys-C为(2.51 ± 0.28)mg/L,阳虚组为(3.50 ± 0.37)mg/L,差异有统计学意义($t=14.560, P<0.001$)。

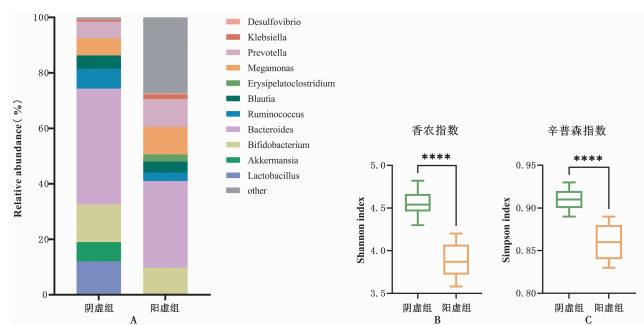
4 两组患者肠道菌群情况比较

对阴虚组和阳虚组T2DKD患者的肠道菌群组成进行了比较分析,图1分别显示了两组中优势肠道菌群的相对丰度(图1A)、香农指数(图1B)以及辛普森指数(图1C)。两组在多个优势菌群的相对丰度上存在显著差异。阳虚组中,*Bifidobacterium*的相对丰度最高,达到了9.30%,其次是*Bacteroides*,占31.30%,而*Lactobacillus*的丰度也相对较高,为0.20%。此外,*Ruminococcus*在阳虚组中的丰度为3.10%,而*Erysipelatoclostridium*和*Prevotella*的丰度分别为2.60%和10.10%。相比之下,阴虚组中,*Lactobacillus*的相对丰度最高,为12.10%,*Bifidobacterium*和*Bacteroides*的丰度也较高,分别为13.60%和41.70%。*Megamonas*在阴虚组中的丰度为6.10%,而*Blautia*和*Akkermansia*的丰度分别为4.70%和6.90%。*Erysipelatoclostridium*在阴虚组中的丰度显著降低,仅为0.20%。此外,*Klebsiella*和*Desulfovibrio*在阴虚组中的丰度分别为0.60%和0.20%。其他未分类菌群在阴虚组中的相对丰度为27.40%,而在阳虚组中显著降低至0.70%。阴虚组和阳虚组在肠道菌群结构上存在明显差异,阴虚组的香农指数显著高于阳虚组($t=20.210, P<0.001$),表明阴虚组的肠道菌群多样性更高。阴虚组的辛普森指数显著高于阳虚组($t=13.870, P<0.001$)。

5 两组患者肠道菌群与临床指标相关性分析

本研究探讨了阴虚组和阳虚组T2DKD患者的肠道菌群组成与血糖控制及肾功能指标之间的相关性(图2),肠道菌群与DKD患者临床指标之间的密切联

系。*Lactobacillus* 与所有血糖控制指标(FBG、2hPG、HbA1c)呈现显著负相关,尤其是与 HbA1c 的相关性最强($r = -0.728, P < 0.001$)。*Akkermansia* 与 HbA1c 呈现显著负相关($r = -0.784, P < 0.001$),而与 2hPG 呈现正相关($r = 0.137, P < 0.001$)。*Bifidobacterium* 和 *Bacteroides* 均与多个临床指标呈现负相关,尤其是 *Bifidobacterium* 与 Scr($r = -0.751, P < 0.001$)和 BUN($r = -0.615, P < 0.001$)的负相关性显著。*Ruminococcus* 与 Cys-C 呈现正相关($r = 0.252, P < 0.001$)。*Erysipelatoclostridium* 与多个血糖控制指标呈现正相关,尤其是与 2hPG($r = 0.628, P < 0.001$)和 HbA1c($r = 0.366645, P < 0.001$)的相关性显著。*Megamonas* 与多个指标呈现正相关,特别是与 FBG($r = 0.423, P < 0.001$)和 2hPG($r = 0.497, P < 0.001$)的相关性显著。*Desulfovibrio* 与多个指标呈现正相关,尤其是与 Cys-C($r = 0.365, P < 0.001$)的相关性显著。*Prevotella* 和 *Klebsiella* 也显示出与血糖控制指标正相关性,提示这些菌群在 DKD 患者的血糖管理中的积极作用。



A 各组患者肠道菌群丰度分布 B 各组肠道菌群的 Shannon 指数 C 各组肠道菌群的 Simpson 指数 * $P < 0.001$

图 1 患者肠道菌群情况
Fig. 1 Gut microbiota of patients

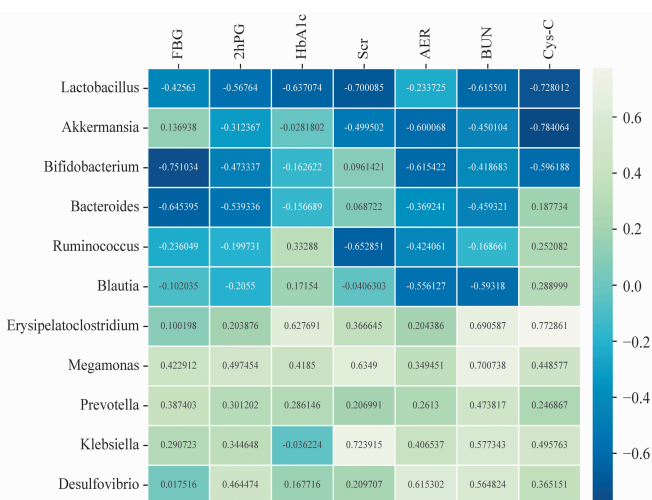


图 2 患者肠道菌群与临床指标相关性分析
Fig. 2 Correlation analysis between gut microbiota and clinical indicators in patients

讨论

近年来,随着对肠道菌群研究的深入,人们逐渐认识到肠道菌群与宿主健康之间的密切联系,特别是在糖尿病及其并发症的发病机制中,肠道菌群的失衡不仅影响胰岛素抵抗、胆汁酸代谢、炎症反应和肠道通透性增加,而且与 DKD 的发展密切相关^[15]。研究表明,肠道菌群与多种肾脏疾病关系密切并且相互影响,形成了“肠-肾轴”理论^[16-17]。

在中医理论中,DKD 被视为“消渴”并“尿浊”“水肿”等范畴,其发病机制与阴虚、阳虚、气阴两虚等有关。根据中医的辨证原则,在 DKD 的早期,中医理论认为主要病机特点为阴虚燥热,患者可表现为气阴两虚证或肝肾阴虚证^[18]。随着病情进展,DKD 中期可表现为气阴两虚证、脾肾阳虚证,此时临床症状增多,肾功能损害加剧。而到晚期阶段,病机转化为阴阳两虚证、肾阳衰微证或浊毒瘀阻证^[19]。本研究通过对比 T2DKD 患者中阴虚证与阳虚证患者的血糖控制情况、肾功能指标以及肠道菌群的差异性,揭示了处于阴虚阶段的患者与阳虚阶段的患者在上述方面的差异。首先根据血糖控制情况结果可见,阴虚组的 FBG 为 (8.50 ± 0.76) mmol/L, 2hPG 为 (12.80 ± 1.12) mmol/L, HbA1c 为 $(9.20 \pm 0.84)\%$;而阳虚组三项指标均有明显上升分别为 FBG (10.20 ± 0.82) mmol/L, 2hPG (15.50 ± 1.56) mmol/L, HbA1c $(11.00 \pm 1.04)\%$ 。这些结果表明阳虚组患者的血糖控制情况更差。肾功能指标结果可见阴虚组的 Scr 为 (120.50 ± 8.81) μ mol/L, 尿蛋白为 (1.50 ± 0.29) g, BUN 为 (8.00 ± 1.08) mmol/L, Cys-C 为 (2.51 ± 0.28) mg/L;而阳虚组分别为 Scr (145.30 ± 11.55) μ mol/L, 尿蛋白 (2.80 ± 0.43) g, BUN (10.68 ± 1.53) mmol/L, Cys-C (3.50 ± 0.37) mg/L。结果表明阳虚组患者的肾功能受损程度更为严重。说明表现为阴虚证的 T2DM 患者的整体临床症状表现要优于阳虚证的患者。

通过肠道菌群检测结果可见,两组在多个优势菌群的相对丰度上存在显著差异。例如,阴虚组中 *Bifidobacterium* 的相对丰度最高,达到了 9.30%,而阳虚组中 *Lactobacillus* 的相对丰度最高,为 12.10%。此外,阴虚组的香农指数显著高于阳虚组,表明阴虚组的肠道菌群多样性更高。辛普森指数的结果也一致,阴虚组显著高于阳虚组,进一步证实了阴虚患者的肠道菌群结构的多样性和均匀度情况好于阳虚患者。利用相关性肠道菌群与临床指标相关性分析:本研究发现 *Lactobacillus* 与所有血糖控制指标呈现显著负相关,尤其是与 HbA1c 的相关性最强。这些结果与现有文献相符,文献研究表明对于糖尿病患者,以

Lactobacillus 为代表的肠道菌群丰度变化与患者血糖控制密切相关^[20]。另有研究发现异常的 *Lactobacillus* 主要通过影响 DKD 患者的代谢紊乱影响疾病进程^[21],而这一过程又与肠道微生物组中的脂多糖(LPS)生物合成和碳水化合物代谢异常^[22]有关。而本研究发现 *Erysipelatoclostridium* 与 2hPG 和 HbA1c 相关性显著。*Megamonas* 与多个指标呈现正相关,特别是与 FBG 和 2hPG 的相关性显著。而 *Erysipelatoclostridium* 及 *Megamonas* 均为肠道内条件致病菌,目前有研究发现 DKD 患者肠道内有害菌种类及数量越多,肾脏损害越严重。在实验动物及 DKD 患者均发现上述菌种会破坏上皮屏障,导致内毒素暴露增加,诱发微生态炎症级联反应,包括抑制黏附分子、趋化因子、细胞因子、免疫细胞和细胞内信号通路的表达,从而加剧肾脏损伤^[23-24]。此外,肠道菌群代谢产物如短链脂肪酸(SCFAs)和胆汁酸(BA)也影响 DKD 的发展,它们通过调节宿主的代谢和免疫反应,参与肾脏疾病的进展^[25]。本研究的结果也与中医对不同阶段的 DKD 病机相互印证,在阴虚患者肠道菌群中有益菌相对丰度高于阳虚患者,而有害菌的丰富度较阳虚组较低。说明疾病发展至阳虚阶段时,患者肾功能严重受损,可能出现氮质血症和尿毒素血症,胃肠道症状突出,肠道菌群失调问题凸显。有学者研究肠道菌群失衡与 DKD 的关系时认为,肠道菌群通过分解食物中的氨基酸产生尿毒症毒素,影响肾功能^[26]。

本研究揭示了中医体质状态(阴虚与阳虚)与肠道菌群结构及功能之间的关联,并进一步探讨了这些菌群与 T2DKD 患者的血糖控制和肾功能之间的关系。这为中医理论提供了现代生物学的证据和新的干预思路。本研究的局限性在于样本量可能限制了结果的普遍性,以及横断面研究无法确定因果关系。因此未来的研究可以通过增加样本量、进行纵向研究以及采用宏基因组学方法来克服这些限制,并进一步探索肠道菌群与 T2DKD 之间的相互作用机制。

【参考文献】

- [1] Chen Y, Jiang Q, Xing X, et al. Clinical research progress on β -cell dysfunction in T2DM development in the Chinese population [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2024.
- [2] 印红爱, 向家强. 左归降糖益肾方改善 2 型糖尿病肾病 MKR 小鼠肾损害机制研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(6): 642-647, 652.
- [3] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: An update [J]. Med Clin North Am, 2023, 107(4): 689-705.
- [4] 于国泳, 王耀献, 柳红芳, 等. 糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(4): 580-592.
- [5] Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease [J]. Kidney Int, 2022, 102(2): 248-260.

- [6] Wu XQ, Zhao L, Zhao YL, et al. Traditional Chinese medicine improved diabetic kidney disease through targeting gut microbiota [J]. Pharm Biol, 2024, 62(1): 423-435.
- [7] Shen S, Zhong H, Zhou X, et al. Advances in Traditional Chinese Medicine research in diabetic kidney disease treatment [J]. Pharm Biol, 2024, 62(1): 222-232.
- [8] 刘若实, 宫成军, 文晓晨, 等. 基于“肾藏精起亟”探讨从肾论治糖尿病肾病理论[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 133-136.
- [9] 郝瑞, 李敏, 苟筱雯, 等. 全小林态靶辨治糖尿病肾脏疾病经验 [J]. 吉林中医药, 2023, 43(07): 767-770.
- [10] 周志城, 田瀚, 庄旭锐, 等. 不同中医证型骨质疏松症患者肠道菌群的差异性分析 [J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(9): 2289-2295.
- [11] 陈煜阳, 金嘉伟, 裘涛. 急性缺血性卒中患者肠道菌群与中医证候类型的关系初探 [J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(12): 1410-1417.
- [12] 董恩钊, 冯学峰, 李学圆, 等. 基于 16SrRNA 序列分析脾虚证骨质疏松症患者肠道菌群分布特点 [J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(8): 1947-1955.
- [13] 北京大学医学系糖尿病肾病专家共识协作组. 糖尿病肾病病诊治专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(4): 14.
- [14] 中华中医药学会. 糖尿病肾病中医防治指南 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 151-153.
- [15] Zheng Y, Gou X, Zhang L, et al. Interactions between gut microbiota, host, and herbal medicines: A review of new insights into the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 360.
- [16] Vallianou NG, Kounatidis D, Panagopoulos F, et al. Gut microbiota and its role in the brain-gut-kidney axis in hypertension [J]. Curr Hypertens Rep, 2023, 25(11): 367-376.
- [17] 印红爱, 向家强. 左归降糖益肾方改善 2 型糖尿病肾病 MKR 小鼠肾损害机制研究 [J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(6): 642-647, 652.
- [18] 张莹琪. 中医论治糖尿病肾病 [J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12304-12310.
- [19] 张睿敏, 董哲毅, 李爽, 等. 2 型糖尿病肾病中医证型、临床表型及肾脏病理相关性研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(9): 1135-1140.
- [20] Han C, Shen Z, Cui T, et al. Yi-Shen-Hua-Shi granule ameliorates diabetic kidney disease by the "gut-kidney axis" [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 307: 116257.
- [21] Zhang B, Wan Y, Zhou X, et al. Characteristics of Serum Metabolites and Gut Microbiota in Diabetic Kidney Disease [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 872988.
- [22] Linh H T, Iwata Y, Senda Y, et al. Intestinal Bacterial Translocation Contributes to Diabetic Kidney Disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(6): 1105-1119.
- [23] Niu Q, Li D, Guo W, et al. Dietary nitrate maintains homeostasis of oxidative stress and gut microbiota to promote flap survival in type 2 diabetes mellitus rats [J]. BMC Endocr Disord, 2024, 24(1): 184.
- [24] Jiang R, Cong Z, Zheng L, et al. Global research trends in regulating gut microbiome to improve type 2 diabetes mellitus: bibliometrics and visual analysis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1401070.
- [25] Han CY, Lu JP, Ye XM, et al. Effect of beinaglutide combined with metformin versus aspart 30 with metformin on metabolic profiles and antidrug antibodies in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1267503.
- [26] Liu L, Zhang J, Cheng Y, et al. Gut microbiota: A new target for T2DM prevention and treatment [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 958218.

【收稿日期】 2024-12-24 【修回日期】 2025-03-15