# 黄连-麦冬药对对2型糖尿病大鼠的改善作用及机制研究Δ

李秋芳[1*]，李少玉[2]，龚　曼[2]，马荣增[2]，王梦梦[2]，张琼琼[2]，高境鸿[2]，代丽萍[2]，许二平[2]，刘雅琳[2#]（1.郑州大学第三附属医院生殖中心，郑州　450052；2.河南中医药大学豫药全产业链研发河南省协同创新中心，郑州　450046）

**中图分类号**　R285.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）20-2685-08
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.20.10

**摘　要　目的**　探讨黄连-麦冬药对（HLMD）对2型糖尿病（T2DM）大鼠的改善作用及潜在机制。**方法**　将雄性Wistar大鼠分为正常组（6只）和造模组（30只）。造模组大鼠以高糖高脂饲料喂养联合链脲佐菌素腹腔注射的方式构建T2DM模型，并将造模成功的大鼠分为模型组、二甲双胍组（200 mg/kg）和HLMD低、中、高剂量组（100、200、400 mg/kg），每组6只。各组大鼠灌胃相应药液或生理盐水，每天1次，连续6周。检测各组大鼠体重、空腹血糖（FBG）、口服葡萄糖耐量实验曲线下面积（AUC）和血脂指标[总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）]、炎症因子[白细胞介素6（IL-6）、IL-1β、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、IL-10]水平，观察肝脏、胰腺组织的病理形态学以及肝脏组织的脂质沉积情况，分析正常组、模型组、HLMD高剂量组大鼠的肠道菌群变化情况；借助网络药理学和分子对接分析HLMD改善T2DM的潜在靶点并验证。**结果**　与模型组比较，HLMD各剂量组大鼠体重普遍回升，FBG持续下降；胰岛形态紊乱、肝细胞排列紊乱、肝索坏死、脂质沉积等病理改变均有不同程度改善；AUC（低剂量组除外），TC、TG、LDL-C、IL-6（低剂量组除外）、IL-1β、TNF-α水平，Simpson和Shannon指数，厚壁菌门、变形菌门和梭菌属的相对丰度均显著降低；HDL-C（低剂量组除外）、IL-10（低剂量组除外）水平，拟杆菌门和联合乳杆菌属的相对丰度均显著升高（$P<0.05$）。网络药理学和分子对接预测结果显示，HLMD活性成分（槲皮素、腺苷、齐墩果酸、豆甾醇、麦冬皂苷D′等）可通过靶向蛋白激酶B1（Akt1）、TNF、IL-6、P53、IL-1β等关键靶点来改善T2DM。验证结果显示，HLMD可显著下调T2DM大鼠肝组织中P53（低剂量组除外）、IL-6（低剂量组除外）、IL-1β、TNF-α蛋白的表达（$P<0.05$）。**结论**　HLMD可改善T2DM大鼠的糖脂代谢紊乱，减轻炎症反应及肝脏、胰腺组织的病理损伤；上述作用可能与该药对调节肠道菌群组成及下调P53、IL-6、IL-1β、TNF-α等炎症相关靶点的表达有关。

**关键词**　黄连-麦冬药对；糖脂代谢；炎症反应；肠道菌群；网络药理学；分子对接；作用机制

## Study on the ameliorative effects and mechanisms of Coptidis Rhizoma-Ophiopogonis Radix herb pair in rats with type 2 diabetes mellitus

LI Qiufang[1], LI Shaoyu[2], GONG Man[2], MA Rongzeng[2], WANG Mengmeng[2], ZHANG Qiongqiong[2], GAO Jinghong[2], DAI Liping[2], XU Erping[2], LIU Yalin[2] (1. Reproductive Medicine Center, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Henan Collaborative Innovation Center for Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To investigate the ameliorative effects of Coptidis Rhizoma-Ophiopogonis Radix herb pair (HLMD) in rats with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its potential mechanisms. **METHODS** Male Wistar rats were randomly divided into a control group (6 rats) and a model induction group (30 rats). The T2DM rat model was established by feeding a high-sugar and high-fat diet combined with intraperitoneal injection of streptozotocin. The successfully modeled rats were subsequently divided into the model group, the metformin group (200 mg/kg), and the low-, medium-, and high-dose HLMD groups (100, 200 and 400 mg/kg, respectively), with six rats in each group. Rats in each group were administered the corresponding drug solution or normal saline by oral gavage once daily for six consecutive weeks. Body weight, fasting blood glucose (FBG), the area under the curve (AUC) of the oral glucose tolerance test, serum lipid profiles [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], and inflammatory cytokine [interleukin-6 (IL-6), IL-1β, tumor necrosis factor-α (TNF-α), and IL-10] levels were measured. Histopathological changes in liver and pancreatic tissues, as well as hepatic lipid

Δ **基金项目**　河南省科技攻关重点研发与推广专项（No.212102311087）；河南省医学科技攻关计划联合共建项目（No.LHGJ20220533）；河南省中医药科学研究专项课题（No.2024ZY3091）；郑州大学第三附属医院博士研究启动金项目（No.BS20220105）；

＊**第一作者**　主治医师，博士。研究方向：中医药治疗生殖内分泌疾病。E-mail：liqiufang0811@126.com

＃**通信作者**　副教授，硕士生导师，博士。研究方向：中药资源综合开发与中药物质基础。E-mail：liuyalin@hactcm.edu.cn

accumulation, were evaluated. Changes in gut microbiota composition were analyzed in the control, model, and high-dose HLMD groups. Network pharmacology and molecular docking analyses were performed to identify potential therapeutic targets of HLMD against T2DM, followed by experimental validation. **RESULTS** Compared with the model group, the body weight generally recovered in rats in all HLMD dose groups, while FBG levels consistently decreased. Histopathological abnormalities, including disrupted pancreatic islet architecture, disorganized hepatocyte arrangement, hepatic cord necrosis, and lipid accumulation, were alleviated to varying degrees. AUC (except for the low-dose group), levels of TC, TG, LDL-C, IL-6 (except for the low-dose group), IL-1β and TNF-α, Simpson and Shannon indices, as well as the relative abundances of Firmicutes, Proteobacteria, and *Clostridium* were significantly reduced; meanwhile, the levels of HDL-C (except for the low-dose group) and IL-10 (except for the low-dose group), as well as the relative abundances of Bacteroidota and *Ligilactobacillus* were significantly increased ($P<0.05$). Network pharmacology and molecular docking analyses suggested that the active constituents of HLMD, including quercetin, adenosine, oleanolic acid, stigmasterol, and ophiopogonin D′, may exert antidiabetic effects by targeting key proteins such as protein kinase B1 (Akt1), TNF, IL-6, P53 and IL-1β. Experimental validation further demonstrated that HLMD significantly downregulated the protein expressions of P53 (except for the low-dose group), IL-6 (except for the low-dose group), IL-1β and TNF-α in the liver tissues of T2DM rats ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** HLMD alleviates glucose and lipid metabolism disorders, attenuates inflammatory responses, and ameliorates hepatic and pancreatic tissue damage in T2DM rats. These beneficial effects may be associated with the modulation of gut microbiota composition and the downregulation of inflammation-related targets, including P53, IL-6, IL-1β and TNF-α.

**KEYWORDS** Coptidis Rhizoma-Ophiopogonis Radix herb pair; glucose and lipid metabolism; inflammatory response; gut microbiota; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)是一种以胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能障碍为核心特征的慢性代谢性疾病,其不仅可导致糖脂代谢紊乱,还可诱发持续性低度炎症反应及多器官损伤,是严重威胁人类健康的公共卫生问题[1-2]。近年来研究表明,T2DM的发生发展并非由单一代谢通路异常所致,而是涉及炎症因子网络紊乱、肠道菌群失衡以及多信号通路交互调控的复杂病理过程[3-4]。其中,肠道菌群可通过影响短链脂肪酸生成、胆汁酸代谢及内毒素分布水平,进一步调控宿主炎症状态与胰岛素敏感性;同时,肿瘤蛋白53(tumor protein 53,P53)以及白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)、IL-1β、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等炎症因子参与的慢性炎症微环境被认为是胰岛素抵抗的重要驱动因素之一[2-3]。因此,从"代谢-炎症-微生态"多维网络角度解析T2DM发生机制,对于开发新的干预策略具有重要意义。

中医认为,T2DM多属"消渴病"范畴,以阴虚燥热、虚实夹杂为核心病机,以清热与养阴并举为重要治则。黄连-麦冬药对(简称"HLMD")紧扣消渴"阴虚燥热"核心病机,较单纯清热/养阴药对更贴合T2DM的复杂病理状态。现代药理研究显示,黄连主要活性成分小檗碱可有效改善胰岛素抵抗、调节糖脂代谢并发挥抗炎作用;麦冬皂苷类成分则能够维持糖脂代谢稳态、缓解氧化应激损伤[5-6]。二者配伍能体现"清热与养阴并举"的整体调节思路,为改善T2DM代谢失衡奠定了物质基础。已有研究提示,HLMD可通过调控炎症相关信号通路(如TNF-α、IL-6、IL-1β等相关网络)以及代谢调控节点(如P53等相关通路)发挥多层次作用,同时其对肠道菌群结构的影响也可能是该药对发挥整体调节效应的重要环节[7-8]。但现有研究尚未将活性成分、作用靶点、炎症通路与肠道菌群纳入统一框架进行系统阐释。基于此,本研究拟考察HLMD对T2DM大鼠血糖、血脂、炎症及肠道菌群的影响,并结合网络药理学筛选核心活性成分与关键靶点,初步验证HLMD对炎症相关靶点的调控效应,系统阐明其干预T2DM的多维调控机制,以期为中医药防治T2DM的药效物质基础与作用机制研究提供实验依据,也为临床优化消渴病清热养阴药对的配伍应用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括Tanon 5200 Multi型全自动化学发光图像分析系统、SpectraMax iD5型多功能酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司]、Qubit型荧光定量仪(美国Invitrogen公司)、Agilent 2100型生物分析仪(美国Agilent公司)、Illumina NovaSeq 6000型高通量测序仪(美国Illumina公司)、PowerPac Universal型电泳仪(美国Bio-Rad公司)、ME104E/02型万分之一天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]等。

### 1.2 主要药品与试剂

黄连和麦冬饮片(批号分别为2205016、21110102)均购自北京同仁堂(安国)中药饮片有限责任公司,经河南中医药大学豫药全产业链研发河南省协同创新中心代丽萍教授鉴定,分别为毛茛科植物黄连*Coptis chinensis* Franch.的干燥根茎和百合科植物麦冬*Ophiopogon japonicus* (L.f) Ker-Gawl.的干燥块根。

盐酸二甲双胍片（阳性对照药，批号H20023370，规格0.5 g）购自默克制药（江苏）有限公司；链脲佐菌素（streptozotocin，STZ；批号WXBD7906V）购自美国Sigma公司；BCA蛋白浓度测定试剂盒（批号2023OD）购自北京索莱宝科技有限公司；大鼠总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）检测试剂盒（批号分别为20230905、20230903、0230905、20230906）均购自南京建成生物工程研究所；大鼠IL-6、IL-1β、TNF-α、IL-10检测试剂盒（批号分别为202406、202406、202406、202407）均购自江苏酶免实业有限公司；戊巴比妥钠（批号69020100）购自国药集团化学试剂有限公司；兔抗P53、IL-6、IL-1β、TNF-α单克隆抗体（批号分别为240829-00113Ab、240829-16022Ab、240829-15972Ab、240829-16004Ab）均购自深圳市优品生物科技有限公司；兔抗β-肌动蛋白（β-actin）单克隆抗体（批号19）购自美国CST公司；辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白G二抗（批号20000858）购自武汉三鹰生物技术有限公司；超敏ECL发光试剂（批号150730）购自莫纳（武汉）生物科技有限公司；磁珠法粪便基因组DNA提取试剂盒（批号AU46111-96）购自无锡百泰克生物技术有限公司；Phusion高保真DNA聚合酶购自美国Thermo Fisher Scientific公司；16S rRNA V3+V4区扩增引物（341F：5′-CCTACGGGNGGCW- GCAG-3′；805R：5′-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3′）由生工生物工程（上海）股份有限公司合成；AMPure XT纯化磁珠购自美国Beckman Coulter Genomics公司；Kapa文库定量试剂盒购自美国Kapa Biosciences公司；Illumina NovaSeq 6000 SP测序试剂盒（500 cycles）购自美国Illumina公司。

### 1.3 实验动物与饲料

36只SPF级雄性Wistar大鼠，6～8周龄，体重（200±20）g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物许可证号为SCXK（京）2021-0006。所有动物均饲养于河南中医药大学SPF级动物房[温度（23±2）℃，相对湿度60%～70%，每12 h光照/黑暗交替]。普通饲料由河南中医药大学动物中心提供，高糖高脂饲料（含41%碳水化合物、24%脂肪、24%蛋白质）购自北京华阜康生物科技股份有限公司。本实验方案经由河南中医药大学动物伦理委员会批准，批准编号为IACUC-202304008。

## 2 方法

### 2.1 HLMD的制备

取黄连、麦冬饮片500、1 000 g，混合，分别以10、8倍量水煎煮提取；合并2次提取液，过滤、浓缩并进行冷冻干燥，即得HLMD冻干粉（每1 g冻干粉相当于生药总量3.95 g）。

### 2.2 HLMD对T2DM大鼠的干预作用分析

#### 2.2.1 分组、造模与给药

将36只大鼠以普通饲料适应性喂养7 d后，随机分为正常组（6只）和造模组（30只）。正常组大鼠以普通饲料喂养，造模组大鼠以高糖高脂饲料喂养；4周后，造模组大鼠禁食12 h，再按35 mg/kg的剂量一次性腹腔注射STZ（若注射后连续3 d尾静脉血糖检测≥16.7 mmol/L，则提示T2DM模型构建成功），正常组大鼠腹腔注射等体积生理盐水。将造模成功的大鼠（造模成功率100%）随机分为模型组、二甲双胍组和HLMD低、中、高剂量组，每组6只。参考预实验结果，HLMD低、中、高剂量组分别灌胃HLMD药液100、200、400 mg/kg（以水为溶剂，剂量以冻干粉质量计）。参考相关文献[9]，二甲双胍组大鼠灌胃二甲双胍药液200 mg/kg（以水为溶剂）；正常组和模型组大鼠灌胃等体积生理盐水；每天1次，连续6周。

#### 2.2.2 体重、血糖检测和葡萄糖耐量实验

干预（为期6周）期间，观察各组大鼠的反应、精神状态、饮食、毛色、尿液、粪便等一般情况，并每2周检测其体重、空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）。末次给药后，在无菌条件下收集各组大鼠的粪便，于－80 ℃下保存，备用。同时，将各组大鼠禁食不禁水12 h，进行口服葡萄糖耐量实验（oral glucose tolerance test，OGTT）：测定大鼠FBG后，立即灌胃50%葡萄糖溶液2 g/kg，分别于给糖前和给糖后30、60、90、120 min时，采用尾尖取血法检测其血糖值，使用GraphPad Prism 8.0软件绘制OGTT曲线并计算曲线下面积（area under the curve，AUC）。

#### 2.2.3 血脂指标、炎症因子检测

OGTT结束后，待各组大鼠恢复正常进食1 d，随后再次禁食12 h，将其麻醉并采集腹主动脉血。血样以3 000 r/min离心10 min，分离血清，于－80 ℃下保存。取上述血清样品，按相应试剂盒说明书方法操作，使用酶标仪检测大鼠血清中血脂指标（TG、TC、LDL-C、HDL-C）水平和炎症因子（IL-6、IL-1β、TNF-α、IL-10）水平。

#### 2.2.4 肝脏/胰腺组织病理学观察

采血后，将各组大鼠处死，取其肝脏、胰腺。取肝脏组织适量，于－80 ℃下保存，备用。另取肝脏、胰腺组织，经4%多聚甲醛溶液固定24 h后，进行常规石蜡包埋、切片（厚度3 μm）；取肝脏、胰腺组织切片，经苏木精-伊红（HE）染色后，进行组织病理学观察。另取肝脏组织切片，经油红O染色后，对其脂肪沉积情况进行观察。

#### 2.2.5 肠道菌群检测

取“2.2.2”项下正常组、模型组、HLMD高剂量组（综合前述药效学评价结果选择）大鼠粪便样品，提取、纯化

其总DNA，并对16S rRNA V3+V4区进行聚合酶链式反应（PCR）扩增。取所得PCR产物，构建微生物多样性测序文库，并在Illumina NovaSeq测序平台上进行双端测序。所得原始测序数据经质控及拼接后，进行操作分类单位（operational taxonomic unit，OTU）聚类；通过QIIME2数据分析平台进行α多样性分析（Simpson指数、Shannon指数）和β多样性分析[主坐标分析（principal coordinate analysis，PCoA）]。基于测序结果，对OTU蛋白序列进行分类学注释，并在门（phylum）、属（genus）水平对肠道菌群组成及分布特征进行分析，并绘制菌群相对丰度堆积柱状图。采用线性判别分析效应量（linear discriminant analysis effect size，LEfSe）方法，以线性判别分析（linear discriminant analysis，LDA）效应值＞3.5、$P$＜0.05为标准[10]，筛选组间差异明显的差异菌群。此外，对肠道菌群相对丰度和糖脂代谢、炎症指标进行相关性分析，并绘制相关性热图。

### 2.3 HLMD对T2DM大鼠的干预机制预测与验证

#### 2.3.1 网络药理学和分子对接预测

以“黄连”“麦冬”为检索词，以口服生物利用度≥30%、类药性＞0.18为标准[11]，分别在TCMSP、ETCM数据库中检索其活性成分及对应靶点，并利用UniProt数据库将所得靶点的蛋白名转化为标准的基因名以去重。以“type 2 diabetes mellitus”“T2DM”为检索词，在GeneCards、OMIM数据库中检索T2DM相关靶点并合并、去重。利用Venny2.1.1工具筛选所得成分靶点与疾病靶点的交集靶点。将所得交集靶点及其对应活性成分导入Cytoscape 3.8.2软件，构建药对活性成分-靶点网络，筛选度值排前5位的核心活性成分；将所得交集靶点导入STRING数据库，利用Cytoscape 3.8.2软件构建蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络，筛选度值排前5位的关键靶点。基于所得交集靶点，利用Metascape数据库进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能富集、京都基因和基因组数据库（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集，结果以气泡图形式展示。

从PubChem数据库中下载药对核心活性成分的具体结构，从PDB数据库中下载关键靶点的三维结构，应用Discovery Studio 2020软件去除水分子和冗余构象，再经加氢处理后，进行分子对接并进行可视化展示，同时绘制结合能热图。

#### 2.3.2 潜在机制验证

采用Western blot法检测。取“2.2.4”项下各组大鼠（每组3只）冻存的肝脏组织，加入RIPA蛋白裂解液，提取组织总蛋白。采用BCA法测定蛋白浓度后，于100 ℃下进行加热变性。取变性蛋白适量，进行8%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离，再转移至聚偏二氟乙烯膜上，以脱脂奶粉于室温下封闭2 h；洗膜后，加入一抗$\beta$-actin、P53、IL-6、IL-1β、TNF-α（稀释比例均为1∶1 000），于4 ℃下过夜；洗膜后，加入相应二抗（稀释比例为1∶10 000），于室温下孵育60 min；洗膜后，以超敏ECL发光试剂显色、成像。使用ImageJ软件分析蛋白条带灰度值，以目的蛋白与内参蛋白（$\beta$-actin）的灰度值比值表示各目的蛋白的表达水平，结果以模型组为参照进行归一化处理。

### 2.4 统计学方法

使用GraphPad Prism 8.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布和方差齐性的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用Tukey法；不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，多组间比较采用Kruskal-Wallis $H$检验，进一步两两比较采用校正多重比较的Dunn检验。检验水准$\alpha$=0.05。

## 3 结果

### 3.1 HLMD对T2DM大鼠的干预作用

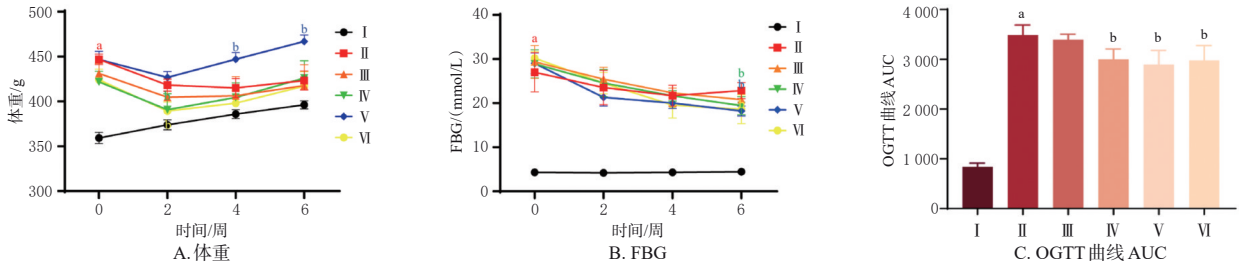
#### 3.1.1 降糖作用

正常组大鼠干预期间未见明显异常。模型组大鼠出现饮水/摄食量增加、排尿增多、毛发失去光泽、行动迟缓及精神萎靡等症状；各药物组大鼠上述症状均有明显改善。体重分析结果（图1A）显示，与正常组比较，模型组大鼠的体重显著升高（$P$＜0.05）。给药前，各药物组大鼠与模型组比较的差异无统计学意义（$P$＞0.05）；给药第2周，各药物组大鼠的体重均有所下降，其中HLMD中剂量组、二甲双胍组显著低于同期模型组（$P$＜0.05）；给药第4、6周，各组大鼠体重普遍回升，其中HLMD高剂量组显著高于同期模型组（$P$＜0.05）。血糖检测结果（图1B）显示，模型组大鼠的FBG水平较正常组显著升高（$P$＜0.05）；给药后，各药物组大鼠FBG持续下降，其中HLMD中、高剂量组和二甲双胍组第6周的FBG水平均显著低于同期模型组（$P$＜0.05）。OGTT结果（图1C）显示，模型组大鼠AUC较正常组显著升高（$P$＜0.05），而各药物组大鼠AUC（HLMD低剂量组除外）均较模型组显著降低（$P$＜0.05）。

胰腺组织HE染色结果（图2）显示，正常组大鼠胰腺被膜完整，分叶清晰，胰岛形态规则，细胞丰富；模型组大鼠胰岛形态紊乱，细胞萎缩且数量减少；与模型组比较，各药物组大鼠胰腺组织上述病变均有不同程度改善。

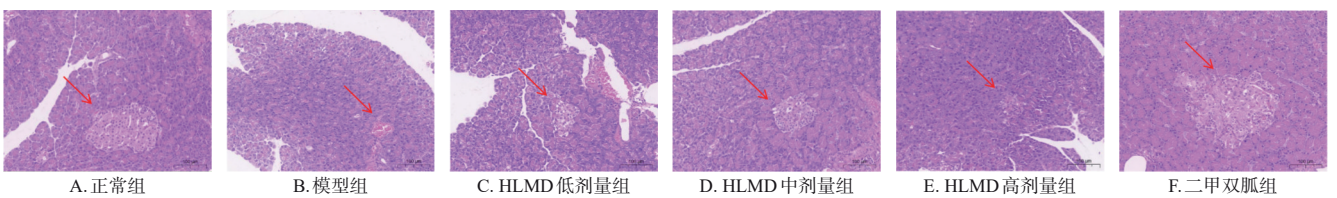
#### 3.1.2 降脂作用

肝脏组织HE、油红O染色结果（图3）显示，正常组大鼠肝细胞排列整齐，肝小叶结构清晰，无脂滴沉积；模型组大鼠肝细胞排列紊乱，轮廓模糊，肿胀明显，伴炎症细胞浸润、脂肪变性、肝索坏死、肝窦结构紊乱、胞内脂滴空泡，并可见大量红色脂滴；与模型组比较，各药物组大鼠肝脏组织上述病变和脂质堆积均有不同程度改善。




Ⅰ：正常组；Ⅱ：模型组；Ⅲ：HLMD低剂量组；Ⅳ：HLMD中剂量组；Ⅴ：HLMD高剂量组；Ⅵ：二甲双胍组；a：与正常组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$。

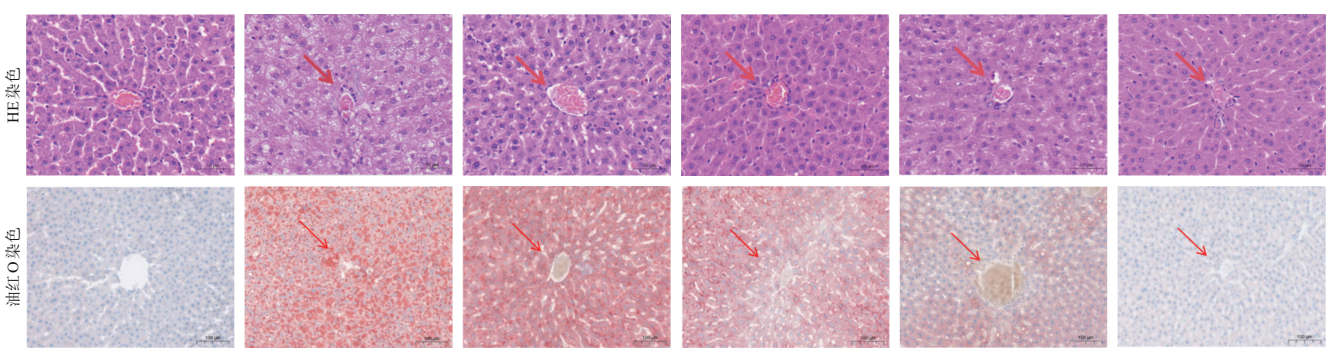
**图1　HLMD对T2DM大鼠体重、FBG、OGTT曲线AUC的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）**



A. 正常组　B. 模型组　C. HLMD低剂量组　D. HLMD中剂量组　E. HLMD高剂量组　F. 二甲双胍组

红色箭头：胰岛形态。

**图2　HLMD对T2DM大鼠胰腺组织病理学影响的显微图（HE染色，标尺：100 μm）**




A. 正常组　B. 模型组　C. HLMD低剂量组　D. HLMD中剂量组　E. HLMD高剂量组　F. 二甲双胍组

红色箭头：炎症细胞浸润（HE染色）或脂质堆积状态（油红O染色）。

**图3　HLMD对T2DM大鼠肝脏组织病理形态学及脂质沉积影响的显微图[标尺：50 μm（HE染色）、100 μm（油红O染色）]**

血脂指标检测结果（表1）显示，与正常组比较，模型组大鼠血清中TC、TG、LDL-C水平均显著升高，HDL-C水平显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，各药物组大鼠血清中TC、TG、LDL-C水平均显著降低，HDL-C水平（HLMD低剂量组除外）均显著升高（$P<0.05$）。

**表1　HLMD对T2DM大鼠TC、TG、LDL-C、HDL-C水平的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$，mmol/L）**

| 组别 | TC | TG | LDL-C | HDL-C |
|---|---|---|---|---|
| 正常组 | 2.80±0.34 | 0.89±0.09 | 0.27±0.03 | 1.93±0.50 |
| 模型组 | 8.30±0.59[a] | 3.37±0.35[a] | 2.54±0.39[a] | 0.96±0.12[a] |
| HLMD低剂量组 | 6.56±1.15[b] | 2.88±0.54[b] | 1.37±0.37[b] | 0.98±0.14 |
| HLMD中剂量组 | 4.27±0.42[b] | 1.07±0.13[b] | 0.73±0.16[b] | 1.81±0.33[b] |
| HLMD高剂量组 | 4.11±0.19[b] | 0.91±0.20[b] | 0.67±0.13[b] | 2.01±0.37[b] |
| 二甲双胍组 | 2.91±0.47[b] | 0.84±0.07[b] | 0.26±0.04[b] | 1.89±0.26[b] |
| *F* | 38.395 | 49.005 | 40.597 | 7.226 |
| *P* | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

a：与正常组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$。

### 3.1.3　改善炎症

与正常组比较，模型组大鼠血清中IL-6、IL-1β、TNF-α水平均显著升高，IL-10水平显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，各药物组大鼠血清中IL-6（HLMD低剂量组除外）、IL-1β、TNF-α水平均显著降低，IL-10水平（HLMD低剂量组除外）均显著升高（$P<0.05$）。结果见表2。

**表2　HLMD对T2DM大鼠血清中炎症因子水平的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）**

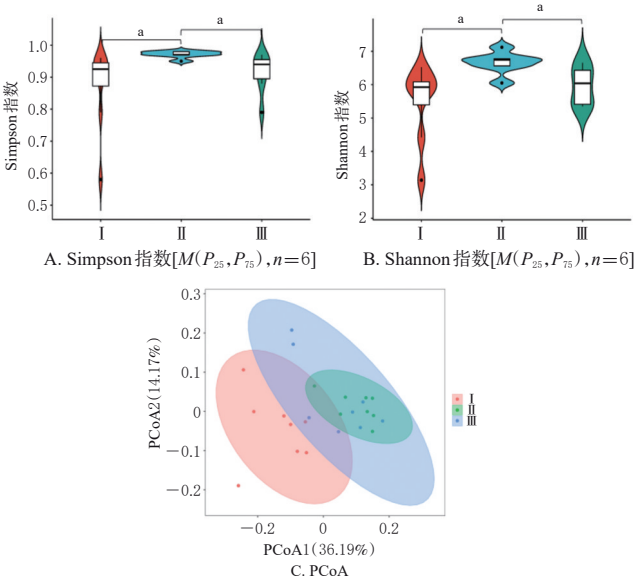
| 组别 | IL-6/(ng/mL) | IL-1β/(pg/mL) | TNF-α/(ng/mL) | IL-10/(pg/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 正常组 | 22.06±3.39 | 404.63±36.89 | 242.14±19.63 | 46.80±2.40 |
| 模型组 | 54.66±5.07[a] | 693.00±84.79[a] | 348.95±22.94[a] | 32.23±0.83[a] |
| HLMD低剂量组 | 52.18±2.69 | 631.11±28.66[b] | 318.12±24.00[b] | 32.27±1.06 |
| HLMD中剂量组 | 46.11±2.37[b] | 554.69±20.62[b] | 306.47±10.77[b] | 35.72±2.16[b] |
| HLMD高剂量组 | 38.90±2.17[b] | 536.95±25.02[b] | 291.52±14.56[b] | 43.58±1.84[b] |
| 二甲双胍组 | 35.09±2.28[b] | 466.02±59.50[b] | 255.04±18.01[b] | 45.11±3.20[b] |
| *F* | 44.087 | 14.277 | 13.408 | 30.698 |
| *P* | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

a：与正常组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$。

### 3.1.4　调整肠道菌群

α多样性分析结果（图4A、4B）显示，与正常组比较，

模型组大鼠肠道菌群的Simpson、Shannon指数均显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，HLMD高剂量组大鼠肠道菌群的Simpson、Shannon指数均显著降低（$P<0.05$）。β多样性分析结果（图4C）进一步显示，3组样本可被明显区分，其中HLMD高剂量组大鼠的菌群分布趋近于正常组。




A. Simpson指数[$M(P_{25},P_{75}),n=6$]　B. Shannon指数[$M(P_{25},P_{75}),n=6$]

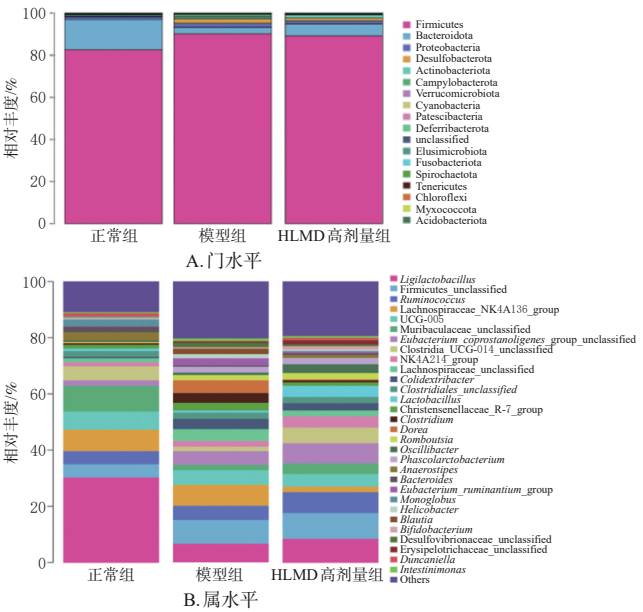
C. PCoA

Ⅰ：正常组；Ⅱ：模型组；Ⅲ：HLMD高剂量组；a：组间比较，$P<0.05$。

**图4　HLMD对T2DM大鼠肠道菌群多样性的影响**

门水平（图5A）上，与正常组比较，模型组大鼠体内拟杆菌门Bacteroidota的相对丰度显著降低，而厚壁菌门Firmicutes、变形菌门Proteobacteria的相对丰度均显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，HLMD高剂量组大鼠体内拟杆菌门的相对丰度显著升高，厚壁菌门、变形菌门的相对丰度均显著降低（$P<0.05$），整体菌群结构趋近于正常组。属水平（图5B）上，与正常组比较，模型组大鼠体内联合乳杆菌属*Ligilactobacillus*的相对丰度显著降低，并可见梭菌属*Clostridium*等菌属（$P<0.05$）；与模型组比较，HLMD高剂量组大鼠体内联合乳杆菌属的相对丰度显著回升，而梭菌属的相对丰度则显著降低（$P<0.05$）。

LEfSe结果显示，模型组显著富集了如脱硫弧菌科Desulfovibrionaceae等与疾病相关的菌群[12]，而HLMD高剂量组则显著富集了粪杆菌属*Faecalibaculum*、乳杆菌属*Lactobacillus*等。相关性分析结果显示，厌氧棒状菌属*Anaerostipes*、拟杆菌属*Bacteroides*、双歧杆菌属*Bifidobacterium*、布劳特氏菌属*Blautia*等部分菌属的相对丰度与糖脂代谢、炎症指标水平相关（$P<0.05$）。LEfSe分支图和相关性热图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图1。




A.门水平

B.属水平

**图5　HLMD对T2DM大鼠肠道菌群结构的影响**

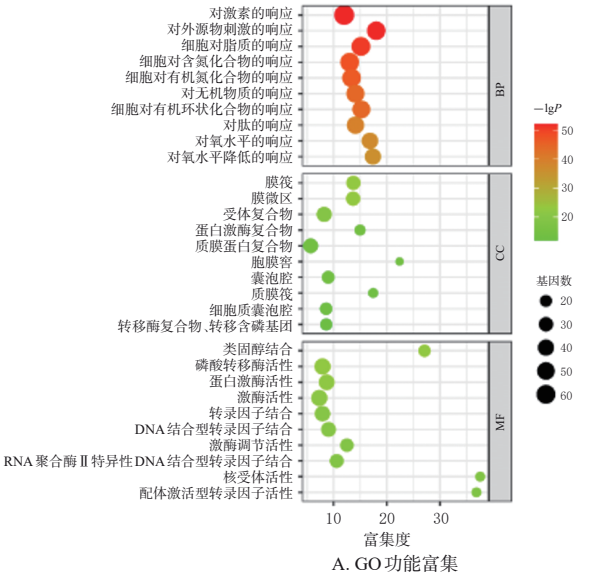
### 3.2　HLMD对T2DM大鼠的干预机制

#### 3.2.1　网络药理学预测及分子对接结果

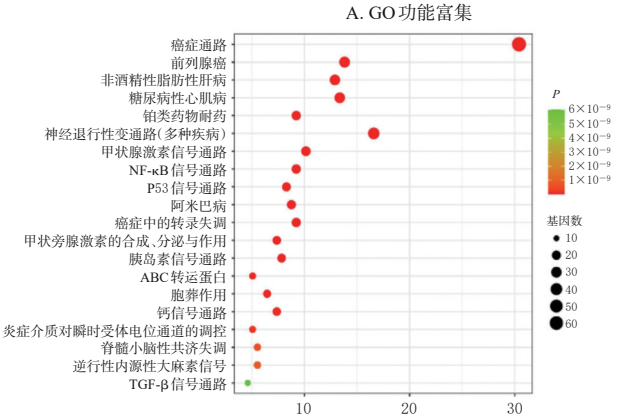
共得到HLMD活性成分43个，其中10个来自黄连、33个来自麦冬；上述成分共对应靶点438个。T2DM相关靶点共2 393个。两者取交集，得交集靶点217个。从药对活性成分-靶点网络中筛选出度值排前5位的核心活性成分分别是槲皮素、腺苷、齐墩果酸、豆甾醇、麦冬皂苷D′；从PPI网络中筛选出度值排前5位的关键靶点分别是蛋白激酶B1（又称Akt1）、TNF、IL-6、P53、IL-1β。上述网络图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图2。

GO富集结果（富集基因数排前10位，图6A）显示，交集靶点富集于对激素的响应、对外源物刺激的响应等生物学过程（biological progress，BP），膜筏、膜微区等细胞组分（cellular component，CC），以及类固醇结合、磷酸转移酶活性等分子功能（molecular function，MF）。KEGG富集结果（富集基因数排前20位，图6B）显示，交集靶点富集于核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路、P53信号通路、转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）信号通路等炎症相关通路。

基于所得核心活性成分（槲皮素、腺苷、齐墩果酸、豆甾醇、麦冬皂苷D′）和关键靶点（Akt1、TNF、IL-6、P53、IL-1β）的分子对接结果显示，豆甾醇与P53、麦冬皂苷D′与TNF、腺苷与Akt1、槲皮素与IL-1β、麦冬皂苷D′与IL-6的亲和力较佳（结合能分别为−54.677 1、−57.077 9、−93.763 1、−48.244 4、−63.638 1 kcal/mol，1 kcal=4.184 kJ）。分子对接图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图3。




A. GO功能富集




B. KEGG通路富集

**图6　HLMD改善T2DM的网络药理学分析结果**

### 3.2.2　机制验证结果

基于网络药理学和分子对接预测结果，结合现有研究结果，本研究仅针对P53、IL-6、IL-1β、TNF-α 4个炎症相关靶点进行验证。Western blot实验结果（表3）显示，与正常组比较，模型组大鼠肝脏组织中P53、IL-6、IL-1β、TNF-α蛋白的表达均显著上调（$P<0.05$）。与模型组比较，各药物组大鼠肝脏组织中上述蛋白的表达（HLMD低剂量组P53、IL-6除外）均显著下调（$P<0.05$）。电泳图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图4。

**表3　HLMD对T2DM大鼠肝脏组织中P53、IL-6、IL-1β、TNF-α蛋白表达的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）**

| 组别 | P53/β-actin | IL-6/β-actin | IL-1β/β-actin | TNF-α/β-actin |
|---|---|---|---|---|
| 正常组 | 0.58±0.13 | 0.46±0.17 | 0.54±0.04 | 0.66±0.14 |
| 模型组 | 1.00±0.05[a] | 1.00±0.02[a] | 1.00±0.20[a] | 1.00±0.08[a] |
| HLMD低剂量组 | 0.95±0.08 | 1.03±0.15 | 0.76±0.11[b] | 0.88±0.10[b] |
| HLMD中剂量组 | 0.85±0.07[b] | 0.92±0.04[b] | 0.49±0.17[b] | 0.73±0.04[b] |
| HLMD高剂量组 | 0.70±0.05[b] | 0.76±0.04[b] | 0.42±0.15[b] | 0.67±0.08[b] |
| 二甲双胍组 | 0.60±0.04[b] | 0.67±0.08[b] | 0.36±0.14[b] | 0.54±0.11[b] |
| $F$ | 15.808 | 21.661 | 8.408 | 9.600 |
| $P$ | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

a：与正常组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$。

## 4　讨论

T2DM以慢性高血糖、脂代谢紊乱、胰岛素抵抗为核心特征，临床治疗以降糖药为主。但临床实践显示，降糖药虽控糖效果确切，但长期使用易引发低血糖、胃肠道损伤等不良反应，且难以阻断并发症进展[13]，故有必要挖掘新的有效药物。HLMD源自《普济方》消渴配伍方，其中黄连苦寒，功善清热燥湿、泻火解毒，直清燥热之邪；麦冬甘微苦寒，长于养阴生津、润肺清心，可滋养阴津亏虚之本；二者配伍，可清热不伤阴、养阴不助湿，标本兼顾，契合“消渴病”核心病机。黄连、麦冬富含小檗碱、麦冬黄酮及皂苷等活性成分，具有改善糖脂代谢、抗炎、抗氧化等作用[14−15]。但该药对调控T2DM肠道微生态与分子通路的协同机制尚不清晰，故本研究以T2DM大鼠为对象，进行系统探索。

药效学研究结果显示，HLMD可显著降低T2DM大鼠的FBG水平，改善其糖耐量异常，下调TC、TG、LDL-C、IL-6、IL-1β、TNF-α水平，升高HDL-C、IL-10水平（HLMD低剂量组HDL-C、IL-6、IL-10除外），并可修复肝脏、胰腺组织脂质沉积、胰岛萎缩等病理损伤。这提示，该药对具有一定的降糖、降脂、抗炎作用。

肠道菌群多样性分析结果显示，HLMD可使T2DM大鼠肠道菌群的Simpson、Shannon指数显著降低，并使其菌群分布趋近于正常大鼠，提示该药对可使大鼠菌群多样性回落，菌群组成向有序状态回归。肠道菌群组成分析结果显示，门水平上，模型组大鼠体内厚壁菌门的相对丰度显著升高，拟杆菌门的相对丰度显著降低；属水平上，联合乳杆菌属等菌属的相对丰度显著降低，且可见梭菌属，与代谢性疾病的菌群特征基本一致[10,16]。经HLMD干预后，大鼠体内上述菌群的相对丰度均显著逆转，提示该药对可能通过调节肠道菌群组成来改善肠道微生态，但具体机制尚需进一步研究。

网络药理学和分子对接预测结果显示，HLMD活性成分（槲皮素、腺苷、齐墩果酸、豆甾醇、麦冬皂苷D′等）可通过靶向Akt1、TNF、IL-6、P53、IL-1β等关键靶点来改善T2DM，上述单体均被证实具有降糖、抗炎、抗氧化活性[17−21]。进一步的Western blot验证实验结果显示，模型组大鼠肝脏组织中P53、IL-6、IL-1β、TNF-α蛋白的表达均较正常组显著上调；经HLMD干预后，大鼠肝脏组织中上述蛋白的表达（HLMD低剂量组P53、IL-6除外）均显著下调，提示HLMD可能通过调节P53、IL-6、IL-1β、TNF-α等炎症相关靶点，发挥对T2DM的改善作用。

但本研究存在如下不足之处：现有研究提示，黄连、麦冬活性成分可调控Akt通路[22]，但本研究并未对该蛋白的表达情况进行验证，缺乏直接证据证实HLMD对Akt通路的调控效应；本研究分子对接结果显示，豆甾醇、麦冬皂苷D′等单体与核心炎症靶点的体外结合能

力优异，但本研究并未针对上述单体进行体内药效学验证，故尚无法确定HLMD抗T2DM的药效物质基础。

综上所述，HLMD可改善T2DM大鼠的糖脂代谢紊乱，减轻炎症反应及肝脏、胰腺组织的病理损伤；上述作用可能与调节肠道菌群组成及下调P53、IL-6、IL-1β、TNF-α等炎症相关靶点的表达有关，但具体作用机制及因果关系仍需进一步探索。

**利益冲突** 本文所有作者声明不存在利益冲突

## 参考文献


[1] Hafezi S G, Saberi-Karimian M, Ghasemi M, et al. Prediction of the 10-year incidence of type 2 diabetes mellitus based on advanced anthropometric indices using machine learning methods in the Iranian population[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2024, 214: 111755.

[2] Tanase D M, Gosav E M, Neculae E, et al. Role of gut microbiota on onset and progression of microvascular complications of type 2 diabetes (T2DM)[J]. Nutrients, 2020, 12(12): 3719.

[3] 傅乐斌，时程遥，徐佳玲，等. 2型糖尿病从气耗阴伤论治的研究概况[J]. 江西中医药，2025，56(5)：61-66.

[4] Zhang W L, Chen W Y, Lei J W, et al. The expression of MAFB gene in circulating monocytes is related to chronic inflammatory status in T2DM patients[J]. Inflammation, 2024, 47(5): 1837-1852.

[5] Chen S, Jiao Y Q, Han Y Y, et al. Edible traditional Chinese medicines improve type 2 diabetes by modulating gut microbiotal metabolites[J]. Acta Diabetol, 2024, 61(4): 393-411.

[6] Qiao Y H, Jiao H Y, Wang F, et al. Ophiopogonin D of *Ophiopogon japonicus* ameliorates renal function by suppressing oxidative stress and inflammatory response in streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats[J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 53(7): e9628.

[7] 席啸虎，高建平，王世伟，等. 麦冬-黄连药对“异病同治”溃疡性结肠炎和糖尿病的网络药理学分析及活性验证[J]. 中国医院药学杂志，2026，46(6)：655-663，697.

[8] Ge Y F, Zhang Y Z, Liu S, et al. TCM-based natural products in type 2 diabetes: a comprehensive review of bioactive compounds and molecular mechanisms[J]. Mol Divers, 2026, 30(5): 7795-7809.

[9] 李少玉，龚曼，李秋芳，等. 基于EGFR/PI3K/Akt信号通路探讨黄连-麦冬药对延缓糖尿病肾病的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，30(20)：22-29.

[10] Du Y H, Neng Q L, Li Y, et al. Gastrointestinal autonomic neuropathy exacerbates gut microbiota dysbiosis in adult patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 804733.

[11] 郭春风，蒋鑫，程汝阳，等. 基于网络药理学和代谢组学的蟾宝痔疮栓抗痔疮的机制研究[J]. 中国药房，2025，36(13)：1622-1628.

[12] Singh S B, Carroll-Portillo A, Lin H C. *Desulfovibrio* in the gut: the enemy within [J]. Microorganisms, 2023, 11(7): 1772.

[13] Hubacek J A, Dlouha L, Adamkova V, et al. Genetic risk score is associated with T2DM and diabetes complications risks[J]. Gene, 2023, 849: 146921.

[14] 陈源，李振华，岳仁宋，等. 黄连大黄药对调控ROS/NF-κB/GSDMD信号通路对2型糖尿病大鼠胰岛β细胞焦亡的影响[J]. 中华中医药学刊，2024，42(11)：61-66，61-66，后插19，后插20.

[15] Chen K Q, Wang S Z, Lei H B, et al. Ophiopogonin D: review of pharmacological activity[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1401627.

[16] Cheung S G, Goldenthal A R, Uhlemann A C, et al. Systematic review of gut microbiota and major depression[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 34.

[17] Huang Y S, Gong Z M, Yan C, et al. Investigation on the mechanisms of *Zanthoxylum bungeanum* for treating diabetes mellitus based on network pharmacology, molecular docking, and experiment verification[J]. Biomed Res Int, 2023, 2023: 9298728.

[18] Taşkıran E, Erbaş O, Yiğittürk G, et al. Exogenously administered adenosine attenuates renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Ren Fail, 2016, 38(8): 1276-1282.

[19] An Q, Hu Q, Wang B, et al. Oleanolic acid alleviates diabetic rat carotid artery injury through the inhibition of NLRP3 inflammasome signaling pathways[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 8413-8419.

[20] Kishore L, Kaur N, Singh R. Renoprotective effect of *Bacopa monnieri* via inhibition of advanced glycation end products and oxidative stress in STZ-nicotinamide-induced diabetic nephropathy[J]. Ren Fail, 2016, 38(9): 1528-1544.

[21] 徐焕华，江珍红，姚泓，等. 基于药物相互作用研究麦冬皂苷D对麦冬皂苷D′急性和亚急性毒性的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2022，36(5)：370-377.

[22] Luo W F, Deng J, He J C, et al. Integration of molecular docking, molecular dynamics and network pharmacology to explore the multi-target pharmacology of fenugreek against diabetes[J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(14): 1959-1974.


（收稿日期：2026-06-08 修回日期：2026-10-14）

（本文责编：张元媛）