葛根芩连汤改善糖耐量减低小鼠胰岛素抵抗的作用机制研究Δ

史明珠[1*]，赵　博[1,2]，米星光[1]，陈　静[1,3,4]，司燕华[1,3,4]，虎峻瑞[1,3,4]，白　敏[1,3,4]，宿　艳[5]，朱向东[1,3,4#]（1.宁夏医科大学中医学院，银川　750001；2.甘肃中医药大学中医临床学院，兰州　730030；3.宁夏医科大学中医燥证教育部重点实验室，银川　750001；4.宁夏区域高发病中西医结合防治研究重点实验室，银川　750001；5.宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院内分泌糖尿病科，银川　750021）

中图分类号　R965；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）21-2795-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.21.05

摘　要　目的　探讨葛根芩连汤（GQD）改善糖耐量减低（IGT）小鼠胰岛素抵抗的作用机制。**方法**　采用高脂饮食诱导建立IGT小鼠模型，分别灌胃低、中、高剂量（7.5、15、30 g/kg，以生药量计）GQD 4周后，检测小鼠体重、空腹血糖（FBG）、空腹胰岛素（FINS）水平并进行口服糖耐量试验；采用16S rRNA基因测序技术分析肠道菌群组成，采用非靶向代谢组学技术分析肠道菌群代谢物谱，并对二者进行联合分析。结合抗生素菌群耗竭实验，明确GQD对胰岛素抵抗的改善作用是否依赖于肠道菌群。**结果**　与正常小鼠比较，IGT小鼠体重及胰岛素抵抗相关指标均显著升高（$P<0.05$）；低、中、高剂量GQD作用后IGT小鼠的上述指标均不同程度改善，且以高剂量GQD的改善效果最好（$P<0.05$）。16S rRNA基因测序分析显示，高剂量GQD作用后IGT小鼠肠道菌群的Chao 1、Shannon指数以及厚壁菌门、回肠杆菌属的相对丰度均显著升高（$P<0.05$），拟杆菌门、埃希氏菌-志贺氏菌属的相对丰度均显著降低（$P<0.05$）。非靶向代谢组学分析显示，3组样本各自聚集成簇、组间界限清晰；与正常小鼠比较，IGT小鼠粪便中共有2 597个差异代谢物；与IGT小鼠比较，高剂量GQD作用后小鼠粪便中共有2 163个差异代谢物；差异代谢物主要富集于胆汁酸代谢相关通路。联合分析显示，上述菌属的变化与胆汁酸代谢相关通路的变化趋势一致。抗生素菌群耗竭后，GQD对IGT小鼠胰岛素抵抗的改善效应显著减弱（$P<0.05$）。**结论**　GQD可通过纠正肠道菌群失调，调控胆汁酸生物转化相关菌群及其胆汁酸代谢物，进而提升胰岛素敏感性并改善糖耐量。

关键词　葛根芩连汤；糖耐量减低；胰岛素抵抗；肠道菌群；抗生素；菌群耗竭

Study on the mechanism of Gegen qinlian decoction in improving insulin resistance in mice with impaired glucose tolerance

SHI Mingzhu[1], ZHAO Bo[1,2], MI Xingguang[1], CHEN Jing[1,3,4], SI Yanhua[1,3,4], HU Junrui[1,3,4], BAI Min[1,3,4], SU Yan[5], Zhu Xiangdong[1,3,4]（1. School of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750001; 2. School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030; 3. Key Laboratory of Dryness Syndrome in Chinese Medicine, Ministry of Education, Ningxia Medical University, Yinchuan 750001; 4. Ningxia Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Regional High-prevalence Diseases, Yinchuan 750001; 5. Dept. of Endocrine Diabetes, Ningxia Hui Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine and Institute of Traditional Chinese Medicine, Yinchuan 750021）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the mechanism by which Gegen qinlian decoction (GQD) improves insulin resistance in mice with impaired glucose tolerance (IGT). **METHODS** An IGT mouse model was induced by high-fat diet. After 4 weeks of intragastric administration of low-, medium- and high-dose GQD (7.5, 15, 30 g/kg, calculated as crude drug), body weight, fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) levels were measured, and an oral glucose tolerance test (OGTT) was performed. The composition of the gut microbiota was analyzed by 16S rRNA gene sequencing, and the gut microbial metabolite profile was analyzed by untargeted metabolomics; the two datasets were then subjected to integrated analysis. In addition, an antibiotic-induced microbiota depletion experiment was performed to determine whether the effect of GQD on insulin resistance depends on the gut microbiota. **RESULTS** Compared with normal mice, IGT mice showed significantly

Δ**基金项目**　国家自然科学基金地区科学基金项目（No.82560896）；宁夏自然科学基金项目（No.2026AAC030210）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医药防治糖尿病及其并发症。E-mail：997746125@qq.com

＃**通信作者**　教授，博士。研究方向：中医药防治糖尿病及其并发症。E-mail：zhuxiangdong33@163.com

increased body weight and insulin resistance-related indices ($P<0.05$). After treatment with low-, medium- and high-dose GQD, the above indices were improved to varying degrees in IGT mice, with the high dose producing the greatest improvement ($P<0.05$). 16S rRNA gene sequencing showed that, after high-dose GQD treatment, the Chao1 and Shannon indices and the relative abundances of Bacillota and *Ileibacterium* in the gut microbiota of IGT mice were significantly increased ($P<0.05$), whereas the relative abundances of Bacteroidota and *Escherichia-Shigella* were significantly decreased ($P<0.05$). Untargeted metabolomics showed that the samples of the three groups each clustered separately, with clear boundaries between groups. Compared with normal mice, a total of 2 597 differential metabolites were identified in the feces of IGT mice; compared with IGT mice, a total of 2 163 differential metabolites were identified in the feces of mice after high-dose GQD treatment. The differential metabolites were mainly enriched in bile acid metabolism-related pathways. Integrated analysis showed that the changes in the above bacterial genera were consistent with the trends of change in bile acid metabolism-related pathways. After antibiotic-induced microbiota depletion, the effect of GQD in improving insulin resistance in IGT mice was significantly attenuated ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** GQD can improve insulin sensitivity and glucose tolerance by correcting dysbiosis and modulating the bile acid biotransformation-related microbiota and their bile acid metabolites.

KEYWORDS Gegen qinlian decoction; impaired glucose tolerance; insulin resistance; gut microbiota; antibiotics; microbiota depletion

糖耐量减低（impaired glucose tolerance，IGT）是正常血糖向2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）进展的中间状态，是T2DM最重要的高风险阶段之一[1]。据国际糖尿病联盟《糖尿病地图》（2025年）报告，全球IGT患者超6亿，若不干预，其中70%的患者将在10年内发展为T2DM[2]。因此，IGT阶段的有效干预对延缓T2DM发生具有重要意义。肠道菌群通过参与营养吸收、生物活性分子产生，从而调控宿主能量代谢、免疫反应及内分泌功能[3]。高脂饮食（high-fat diet，HFD）是诱发IGT的关键环境因素；HFD导致的菌群失调可通过影响脂肪酸、胆汁酸代谢等调控胰岛素敏感性，推动IGT进展[4]。研究显示，糖尿病前期人群的粪便代谢物谱已发生特征性改变，可用于预测T2DM的发生[5]。另有研究显示，IGT患者约三分之一的差异血清代谢物可归因于菌群[6]。由此可见，靶向肠道菌群已成为防治IGT的潜在新策略。

中医学无“IGT”之名，据其临床表现，一般将其归为“脾瘅”范畴。《素问·奇病论》载：“此五气之溢也，名曰脾瘅……此肥美之所发也……肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴。”在此基础上，现代医家将脾瘅的核心病机归纳为“中满内热”，以脾胃湿热、气机壅滞为主要病理环节，治以清热化湿、辛开苦降。该病机为清热化湿类方药干预IGT提供了理论依据。葛根芩连汤（Gegen qinlian decoction，GQD）出自《伤寒论》第34条，由葛根、黄芩、黄连、炙甘草组成，功擅解表清里、清热止利。临床研究证明，肠道菌群结构随GQD给药剂量呈现剂量依赖性偏移，且菌群改变先于糖代谢指标改善[7]。本课题组的前期研究同样表明，GQD对T2DM糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗具有改善作用[8]。

目前，GQD改善糖代谢的证据主要来自T2DM阶段，干预窗口偏晚，其对更具可逆性的IGT阶段是否有效尚缺乏直接证据。因此，本研究以HFD诱导的IGT小鼠模型为对象，考察GQD对IGT小鼠胰岛素抵抗的改善作用；同时，采用16S rRNA基因测序、粪便非靶向代谢组学技术，揭示其对肠道菌群及其代谢物的具体调控机制，并结合抗生素菌群耗竭实验，明确其对胰岛素抵抗的改善作用是否依赖于肠道菌群，为IGT治疗提供实验依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有：LE204E型电子天平（瑞士Mettler Toledo公司），ACCU-CHEK® Performa型血糖仪（瑞士Roche公司），Centrifuge 5910R型高速冷冻离心机[艾本德（上海）国际贸易有限公司]，iMark型吸收光酶标仪、T100 Thermal Cycler型PCR仪、Mini Protean Tetra型垂直电泳槽、Mini Trans Blot型转印槽（美国Bio-Rad公司），JY600C型双稳定时电泳仪（北京君意东方电泳设备有限公司），WD-9423C型化学发光仪（北京六一生物科技有限公司）。

1.2 主要药品与试剂

葛根（批号2601001）、黄芩（批号250526）、黄连（批号260122）、炙甘草（批号251216）药材均购自宁夏康扬中药材科技有限公司，由宁夏医科大学中医学院孙野副教授鉴定为真品；盐酸二甲双胍片（批号ACT6072，规格0.5 g）购自中美上海施贵宝制药有限公司；盐酸万古霉素（批号D16GB171170，纯度96%）购自上海源叶生物科技有限公司；氨苄青霉素（批号A6920，纯度96%）、甲硝唑（批号SM8460，纯度98%）、硫酸新霉素（批号IN0130，

纯度98%）均购自北京索莱宝科技有限公司；空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）酶联免疫吸附检测（ELISA）试剂盒（货号CSB-E05071m-IS）购自武汉华美生物工程有限公司。

1.3 动物与饲料

90只SPF级雄性C57BL/6J小鼠（7周龄，体重18～20 g）购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司[动物生产许可证号：SCXK（苏）2023-0009]。小鼠饲养于宁夏医科大学实验动物中心，饲养环境为温度23～26 ℃、相对湿度50%、12 h明/12 h暗循环。饲养期间，小鼠自由进食和饮水。本研究动物实验方案获得宁夏医科大学动物伦理委员会的批准（批文号：IACUC-2025040）。

正常饲料（批号1010088）购自江苏省协同医药生物工程有限责任公司，高脂饲料（批号SFD019）购自斯贝福（北京）生物技术有限公司。

2 方法

2.1 GQD的制备

将葛根、黄芩、黄连、炙甘草按照8∶3∶3∶2的质量比组方，按照文献[8]方法制备成生药质量浓度为2 g/mL的药液，灭菌后冷藏备用。

2.2 IGT小鼠模型的建立及评价

适应性喂养1周后，将90只小鼠随机分为正常饮食组（n=8）和HFD组（n=82）。正常饮食组小鼠饲以正常饲料，HFD组小鼠饲以高脂饲料。喂养12周后，检测小鼠空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）和餐后2小时血糖（2-hour postprandial plasma glucose，2 h PPG），FBG＜7.0 mmol/L且7.8 mmol/L≤2 h PPG＜11.1 mmol/L即为IGT造模成功[9]。本研究共有72只小鼠造模成功。

2.3 GQD改善IGT小鼠的药效学考察

2.3.1 动物分组与给药

将正常饮食组小鼠作为正常对照组（Control组，n=8）。另随机选取40只造模成功的IGT小鼠，按随机数字表法分为模型-1组（Model-1组）、阳性对照药组（简写为“Met组”；予二甲双胍0.2 g/kg，临床等效剂量）和GQD高1、中、低剂量组（GQD-H1、GQD-M、GQD-L组；予GOD 30、15、7.5 g/kg，以生药量计，分别为临床等效剂量的2、1、0.5倍），每组8只。Control组和Model-1组小鼠灌胃等体积生理盐水，给药组小鼠灌胃相应药物，每日1次，连续4周。

2.3.2 体重、FBG测定及口服葡萄糖耐量试验考察

第4周末次给药结束后，小鼠禁食不禁水12 h，称定小鼠体重，然后尾静脉采血，使用血糖仪测定小鼠FBG（0 min）；随即灌胃葡萄糖溶液（2 g/kg）进行口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT），在灌胃30、60、90、120 min时，再次尾静脉采血测定血糖，绘制血糖曲线并计算血糖曲线下面积（area under the curve，AUC）。

2.3.3 粪便采集及血清中FINS水平、胰岛素抵抗指数检测

OGTT期间，收集小鼠新鲜粪便（每只小鼠收集3～5粒，总量约50～100 mg），立即放入无菌冻存管中，以液氮速冻，随后转移至－80 ℃超低温冰箱中保存，用于后续16S rRNA基因测序及非靶向代谢组学分析。OGTT后，腹主动脉采血，将血样在4 ℃下以3 000 r/min离心15 min，收集上层血清。按照ELISA试剂盒方法检测血清中FINS水平，并结合FBG（0 min）计算稳态模型胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）。HOMA-IR＝FBG（mmol/L）×FINS（μU/mL）/22.5。

2.4 小鼠肠道菌群及代谢物分析

2.4.1 小鼠肠道菌群16S rRNA基因测序

取“2.3.3”项下冻存的Control组、Model-1组和GQD-H1组（该组药效最好，下同）小鼠粪便（每组取6只小鼠样本），委托上海美吉生物医药科技有限公司完成样本DNA提取、细菌16S rRNA基因V3～V4高变区PCR扩增（引物序列为338F：5′-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3′，806R：5′-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3′）、高通量测序分析、构建测序文库及数据分析等工作。所有的数据分析均在美吉生物云平台（https://cloud.majorbio.com）完成，具体内容如下：采用Mothur软件进行α多样性分析，计算Chao 1指数和Shannon指数，并采用Wilcoxon秩和检验进行α多样性的组间差异分析；基于Bray-Curtis距离矩阵进行β多样性分析，采用主坐标分析（principal coordinate analysis，PCoA）对菌群群落结构差异进行可视化，并结合PERMANOVA非参数检验分析样本组间微生物群落结构差异是否显著；采用线性判别分析效应大小（linear discriminant analysis effect size，LEfSe）分析确定不同组间样本从门到属水平相对丰度存在显著差异的细菌类群，设置阈值为线性判别分析得分＞2、P＜0.05。

2.4.2 小鼠粪便非靶向代谢组学分析

（1）样品前处理：取“2.3.3”项下冻存的Control组、Model-1组、GQD-H1组小鼠粪便（每组取6只小鼠样本）。每组各取100 mg粪便置于2 mL离心管中，加入直径6 mm的研磨珠，然后加入800 μL提取液[甲醇-水（4∶1，V/V），含L-2-氯苯丙氨酸（0.02 mg/mL）等4种内标]进行代谢物提取。采用冷冻研磨仪研磨6 min后，低温超声提取30 min，然后在－20 ℃下静置30 min，离心

（4 ℃、13 000×g）15 min，吸取上清液转移至进样小瓶，上机检测。

（2）超高效液相色谱-串联质谱分析：色谱条件——采用HSS T_3色谱柱（100 mm×2.1 mm，1.8 μm），以含0.1%甲酸的水-乙腈（95∶5，V/V）为流动相A，含0.1%甲酸的乙腈-异丙醇-水（47.5∶47.5∶5，$V/V/V$）为流动相B进行洗脱；进样体积为3 μL；流速为0.40 mL/min；柱温为40 ℃。质谱条件——采用正、负离子模式同步采集，扫描范围为质荷比（m/z）70～1 050；离子喷雾电压为3 500 V（正离子模式）、−3 500 V（负离子模式），鞘气压力为50 arb，辅助气压力为13 arb，离子源温度为425 ℃，采用20-40-60 eV循环碰撞能。

（3）数据分析：取“（1）”项下粪便上清液，按“（2）”项下条件进样分析，收集图谱数据。原始数据经基线过滤、保留时间校正等处理后，最终得到一个保留时间、m/z和峰强度的数据矩阵，将离子特征与公共代谢物数据库进行匹配，对代谢物进行注释。利用R语言中ropls包（1.6.2版）进行主成分分析（principal component analysis，PCA）和偏最小二乘-判别分析（partial least squares discriminant analysis，PLS-DA），并采用7折交叉验证评价模型稳定性。以变量重要性投影（variable importance in projection，VIP）＞1且P＜0.05为条件筛选差异代谢物，并绘制火山图。借助京都基因与基因组数据库（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）完成代谢通路注释，并开展差异代谢物的通路富集分析，以P＜0.05为显著富集判定标准。

2.4.3　小鼠肠道菌群16S rRNA基因测序与粪便非靶向代谢组学联合分析

基于“2.4.1”“2.4.2”项下结果，整合微生物群与代谢组学数据，将每组中6只小鼠的菌群与代谢组样本一一对应，进行联合分析。所有分析均在美吉生物云平台完成。利用代谢物丰度数据集以及微生物群数据集的每个分类层级（包括门级和属级）进行双向正交偏最小二乘（two-way orthogonal partial least squares，O2PLS）分析。采用R语言中OmicsPLS包（3.5.1版）构建O2PLS模型。基于JS散度平方根构建的距离矩阵作PCoA，再用Procrustes分析评估肠道代谢组学与微生物群之间的结构相似性。检验水准α=0.05。

2.5　抗生素菌群耗竭实验验证肠道菌群介导GQD调节IGT小鼠胰岛素抵抗的作用

2.5.1　动物分组与给药

将剩余32只IGT小鼠按随机数字表法分为模型-2组（Model-2组）、GQD高剂量2组（GQD-H2组）、模型-2+抗生素组（Model-2+ABX组）和GQD高剂量2+抗生素组（GQD-H2+ABX组），每组8只。各组小鼠实验期间均以高脂饲料喂养。GQD-H2组小鼠每日灌胃GQD（30 g/kg，以生药量计），Model-2组小鼠每日灌胃等体积生理盐水。Model-2+ABX组和GQD-H2+ABX组小鼠连续1周内每日13∶00到次日8∶00给予含广谱抗生素（含1 g/L氨苄青霉素、1 g/L甲硝唑、1 g/L硫酸新霉素、0.5 g/L万古霉素）的饮用水[10]，这一周内其余时间和随后3周均给予正常饮用水；同时，GQD-H2+ABX组小鼠每日上午灌胃GQD（30 g/kg），Model-2+ABX组小鼠每日上午灌胃等体积生理盐水，并保证灌胃前和灌胃后至少1 h内均给予不含抗生素的正常饮用水，灌胃周期为4周。

2.5.2　体重及胰岛素抵抗相关指标检测

体重、FBG检测及OGTT方法同“2.3.2”项下，血清中FINS水平及胰岛素抵抗指数检测方法同“2.3.3”项下。

2.6　统计学分析

使用GraphPad Prism 9.0软件进行数据分析。符合正态分布的数据，以$\bar{x}\pm s$表示。多组间比较采用单因素方差分析，方差齐性时组间两两比较采用Tukey检验，方差不齐性时组间两两比较采用Dunnett $T3$检验。检验水准α=0.05。

3　结果

3.1　GQD改善IGT小鼠的药效学考察结果

3.1.1　小鼠体重、FBG及AUC测定结果

与Control组比较，Model-1组小鼠体重、FBG及AUC均显著升高/增大（P＜0.05）；与Model-1组比较，Met组、GQD-H1组、GQD-M组小鼠FBG均显著降低（P＜0.05），Met组小鼠AUC显著减小（P＜0.05），且GQD-H1组小鼠的FBG显著低于GQD-M组和GQD-L组（P＜0.05）。结果见表1。

表1　各组小鼠的体重、FBG及AUC比较（$\bar{x}\pm s$，n=8）

组别	体重/g	FBG/（mmol/L）	AUC/[mmol/（min·L）]
Control组	27.93±1.66	5.15±0.35	827.42±51.87
Model-1组	40.30±2.09[a]	7.30±0.36[a]	1 144.01±59.17[a]
Met组	36.79±3.29	5.50±0.55[b]	959.33±73.97[b]
GQD-H1组	35.35±2.98	5.61±0.50[b]	1 002.13±62.52
GQD-M组	39.16±4.28	6.09±0.29[bc]	1 033.34±57.44
GQD-L组	40.08±3.73	6.75±0.28[c]	1 076.40±95.79
F	17.49	33.38	21.54
P	＜0.05	＜0.05	＜0.05

a：与Control组比较，P＜0.05；b：与Model-1组比较，P＜0.05；c：与GQD-H1组比较，P＜0.05。

3.1.2　小鼠FINS水平、HOMA-IR测定结果

与Control组比较，Model-1组小鼠FINS水平、HOMA-IR均显著升高（P＜0.05）；与Model-1组比较，Met组、GQD-H1组小鼠FINS水平以及各给药组小鼠

HOMA-IR均显著降低（$P<0.05$），且GQD-H1组小鼠FINS水平、HOMA-IR均显著低于GQD-M组和GQD-L组（$P<0.05$）。结果见表2。

表2　各组小鼠FINS水平、HOMA-IR比较（$\bar{x}\pm s$，$n=8$）

组别	FINS/（mIU/L）	HOMA-IR
Control组	27.40±0.97	6.28±0.64
Model-1组	39.76±4.03[a]	12.87±1.10[a]
Met组	30.19±2.83[b]	7.39±1.09[b]
GQD-H1组	30.83±3.19[b]	7.70±1.13[b]
GQD-M组	36.26±3.67[c]	9.80±0.99[bc]
GQD-L组	37.76±3.75[c]	11.31±1.07[bc]
F	18.30	50.00
P	<0.05	<0.05

a：与Control组比较，$P<0.05$；b：与Model-1组比较，$P<0.05$；c：与GQD-H1组比较，$P<0.05$。

3.2　GQD对IGT小鼠肠道菌群及代谢物的影响考察结果

3.2.1　小鼠肠道菌群16S rRNA基因测序结果

α多样性分析显示，与Control组比较，Model-1组小鼠肠道菌群的Chao 1指数和Shannon指数均显著降低（$P<0.05$）；与Model-1组比较，GQD-H1组小鼠肠道菌群的Chao 1指数和Shannon指数均显著升高（$P<0.05$）。β多样性分析显示，3组小鼠的样本明显分离，PERMANOVA检验证实组间差异极显著（$R=0.962\ 55$，$P=0.001$）。结果见表3、图1。

表3　各组小鼠肠道菌群的α多样性分析结果（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	Chao 1指数	Shannon指数
Control组	503.17±117.77	3.96±1.23
Model-1组	84.70±51.54[a]	0.88±0.35[a]
GQD-H1组	320.38±32.74[b]	3.02±0.54[b]
F	45.02	23.11
P	<0.05	<0.05

a：与Control组比较，$P<0.05$；b：与Model-1组比较，$P<0.05$。

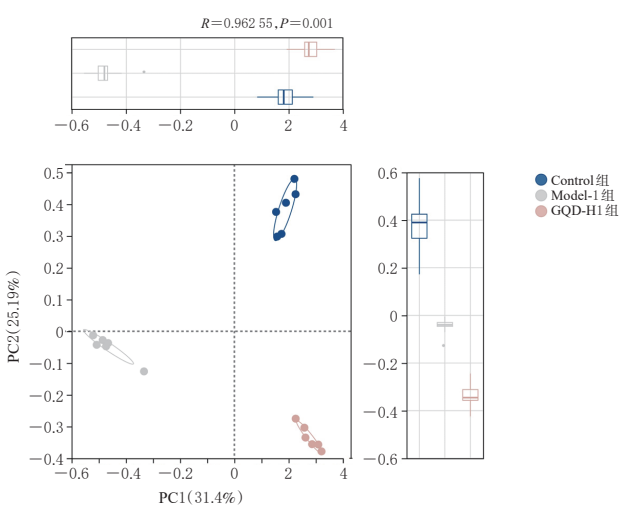


图1　各组小鼠肠道菌群的β多样性分析结果

LEfSe分析结果显示，在门水平上，与Control组比较，Model-1组小鼠肠道菌群中拟杆菌门（Bacteroidota）的相对丰度显著升高（$P<0.05$），厚壁菌门（Bacillota）的相对丰度显著降低（$P<0.05$）；厚壁菌门/拟杆菌门比值为0.26。与Model-1组比较，GQD-H1组小鼠肠道菌群中拟杆菌门的相对丰度显著降低（$P<0.05$），厚壁菌门的相对丰度显著升高（$P<0.05$）；厚壁菌门/拟杆菌门比值为8.49。

在属水平上，与Control组比较，Model-1组小鼠肠道菌群中*norank__f__Muribaculaceae*的相对丰度显著降低（$P<0.05$），而条件致病菌埃希氏菌-志贺氏菌属（*Escherichia-Shigella*）的相对丰度显著升高（$P<0.05$）。与Model-1组比较，GQD-H1组小鼠肠道菌群中回肠杆菌属（*Ileibacterium*）的相对丰度显著升高（$P<0.05$），埃希氏菌-志贺氏菌属的相对丰度显著降低（$P<0.05$）。具体结果请扫描本文首页二维码，进入“增强出版”页面查看附图1。

3.2.2　小鼠粪便非靶向代谢组学分析结果

PCA得分图显示，3组小鼠粪便样本的代谢谱在得分空间中完全分离且各自聚类紧密。PLS-DA得分图显示，3组小鼠粪便样本在得分空间中各自聚集成簇，组间界限清晰，组内分布集中。火山图显示，与Control组比较，Model-1组共有差异代谢物2 597个，其中上调972个、下调1 625个；与Model-1组比较，GQD-H1组共有差异代谢物2 163个，其中上调1 002个、下调1 161个。KEGG通路富集结果显示，差异代谢物主要富集于“初级胆汁酸生物合成”“胆汁分泌”以及“色氨酸代谢”等通路。具体结果请扫描本文首页二维码，进入“增强出版”页面查看附图2～附图5。

3.2.3　肠道菌群16S rRNA基因测序与粪便非靶向代谢组学联合分析结果

Procrustes分析结果显示，各组粪便样本的微生物组与代谢组排序坐标具有显著的协同性（$M^2=0.235$，$P<0.01$），提示肠道菌群与代谢物的协同变化随分组呈现系统性差异。O2PLS分析显示，微生物群改变与代谢物改变在方向上高度同步，进一步提示组间差异是二者共同变异的主要来源。具体结果请扫描本文首页二维码，进入“增强出版”页面查看附图6。

3.3　肠道菌群介导GQD调节IGT小鼠胰岛素抵抗的作用考察结果

3.3.1　抗生素菌群耗竭对各组小鼠体重、FBG及AUC的影响

抗生素菌群耗竭前，与Model-2组比较，GQD-H2组小鼠体重、FBG及AUC均显著降低/减小（$P<0.05$）。抗

生素菌群耗竭后，与Model-2+ABX组比较，GQD-H2+ABX组小鼠体重、FBG及AUC差异均无统计学意义（$P>0.05$）；与GQD-H2组比较，GQD-H2+ABX组小鼠体重、FBG及AUC均显著升高/增大（$P<0.05$）。结果见表4。

表4　抗生素菌群耗竭前后各组小鼠体重、FBG及AUC比较（$\bar{x}\pm s$，$n=8$）

组别	体重/g	FBG/（mmol/L）	AUC/[mmol/（min·L）]
Model-2组	41.76±1.90	7.38±0.39	1 069.11±79.35
GQD-H2组	37.01±3.35[a]	5.53±0.37[a]	928.14±32.15[a]
Model-2+ABX组	40.89±3.28	7.10±0.27	1 079.32±72.54
GQD-H2+ABX组	41.14±2.82[b]	6.94±0.28[b]	1 036.00±78.37[b]
F	4.39	54.06	8.18
P	<0.05	<0.05	<0.05

a：与Model-2组比较，$P<0.05$；b：与GQD-H2组比较，$P<0.05$。

3.3.2　抗生素菌群耗竭对各组小鼠FINS水平及HOMA-IR的影响

抗生素菌群耗竭前，与Model-2组比较，GQD-H2组小鼠FINS水平、HOMA-IR均显著降低（$P<0.05$）。抗生素菌群耗竭后，与Model-2+ABX组比较，GQD-H2+ABX组小鼠FINS水平、HOMA-IR差异均无统计学意义（$P>0.05$）；与GQD-H2组比较，GQD-H2+ABX组小鼠FINS水平、HOMA-IR均显著升高（$P<0.05$）。结果见表5。

表5　抗生素菌群耗竭前后各组小鼠FINS水平及HOMA-IR比较（$\bar{x}\pm s$，$n=8$）

组别	FINS/（mIU/L）	HOMA-IR
Model-2组	40.01±4.23	13.07±1.06
GQD-H2组	30.73±3.30[a]	7.54±0.98[a]
Model-2+ABX组	38.95±4.05	12.30±1.43
GQD-H2+ABX组	37.79±4.12[b]	11.67±1.57[b]
F	9.05	30.25
P	<0.05	<0.05

a：与Model-2组比较，$P<0.05$；b：与GQD-H2组比较，$P<0.05$。

4　讨论

IGT作为介于正常血糖与T2DM之间的病理中间阶段，常伴有明显胰岛素抵抗；早期干预能够改善糖代谢紊乱，延缓甚至阻止IGT进展为T2DM。HFD诱导的动物模型可模拟机体糖脂代谢紊乱，被广泛应用于糖脂代谢相关疾病的研究[11]。本研究通过12周的HFD喂养构建IGT小鼠模型。与Control组比较，Model-1组小鼠FBG、FINS水平及HOMA-IR均显著升高，AUC增大，表明IGT小鼠出现了糖代谢紊乱。既往GQD的降糖证据主要来自T2DM人群及动物模型[5,8]，本研究对还未进展至T2DM阶段的IGT小鼠进行给药干预，结果显示，模型小鼠的上述指标均不同程度改善，提示GQD可有效改善IGT小鼠的糖代谢紊乱。

肠道菌群是维系机体代谢稳态的重要微生态组分。研究表明，GQD对糖代谢的调节作用与肠道菌群密切相关[6]。为了探究GQD改善IGT小鼠胰岛素抵抗的可能作用机制及途径，本研究采用16S rRNA基因测序技术，分析各组小鼠的菌群结构特征。厚壁菌门作为肠道微生物群中具有高度多样性的门类，在调节脂质代谢和维持肠道能量稳态中发挥关键作用[12]；拟杆菌门的过度增殖与系统性代谢负担增加、肠黏膜屏障受损以及神经炎症密切相关[13]；埃希氏菌-志贺氏菌属相对丰度升高常被视为肠道微生态失调的核心标志[14]；回肠杆菌属在缓解高脂血症及乙醇诱导的代谢紊乱中具有重要作用[15]。本研究结果显示，GQD可在门水平上显著上调IGT小鼠粪便中厚壁菌门的相对丰度，显著下调拟杆菌门的相对丰度；在属水平上显著下调埃希氏菌-志贺氏菌属的相对丰度，并可恢复回肠杆菌属的相对丰度。该结果提示，GQD干预可显著改善IGT小鼠的肠道菌群紊乱，使其在门、属水平的结构趋于健康、平衡。

菌群失调常伴随菌群代谢物的紊乱。胆汁酸作为连接肠道菌群与宿主糖脂代谢的重要信号分子，其合成和转化过程高度依赖肠道菌群的参与[16]。有研究表明，药物可通过“肠道菌群-法尼醇X受体-胆汁酸轴”调节胆汁酸池的组成与大小，进而影响胰岛素敏感性[17]。本研究粪便非靶向代谢组学KEGG通路富集分析显示，各组小鼠之间的肠道差异代谢物显著富集于初级胆汁酸生物合成、胆汁分泌及色氨酸代谢等通路，提示HFD诱导的IGT小鼠存在胆汁酸合成与转运环节的代谢紊乱，且该紊乱涉及色氨酸代谢途径的改变。据报道，回肠杆菌等菌属参与肠道内胆汁酸的转化过程，可影响初级胆汁酸向次级胆汁酸的转化效率[18]；而埃希氏菌-志贺氏菌属等条件致病菌的富集则与肠道炎症及肠肝循环稳态的破坏相关[19]。本研究肠道菌群16S rRNA基因测序与粪便非靶向代谢组学联合分析结果也提示，上述菌属的变化与胆汁酸代谢相关通路的变化趋势一致。

为明确肠道菌群介导GQD改善IGT小鼠胰岛素抵抗的作用，本研究在药效学实验的基础上，采用抗生素菌群耗竭实验进行验证。本研究通过广谱混合抗生素干预，清除IGT小鼠肠道内的绝大多数微生物，构建伪无菌IGT小鼠模型[10]，进而评价GQD在菌群耗竭状态下的干预效果。结果显示，菌群耗竭后，GQD对IGT小鼠胰岛素抵抗的改善效应显著减弱，直接证实了肠道菌群在GQD改善IGT小鼠胰岛素抵抗过程中的必要性。

综上所述，GQD可通过纠正肠道菌群失调，调控胆汁酸生物转化相关菌群及其胆汁酸代谢产物，进而提升胰岛素敏感性并改善糖耐量。本研究也存在一定局限性，如仅依托小鼠粪便样本开展16S rRNA基因测序与非靶向代谢组学分析，尚未开展粪菌移植、体外共培养

等功能验证实验，无法明确菌群与代谢物之间的因果关联。后续可通过粪菌移植及细胞实验，明确关键菌群及其代谢物介导的调控机制，并筛选GQD活性组分，为IGT的临床干预提供新思路。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zhang L W, Zhao W L, Zheng P P, et al. Association of triglyceride-glucose-related indices with all-cause and cause-specific mortality in individuals with prediabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2025, 24(1): 330.

[2] Teufel F, Orgutsova K, Genitsaridi I, et al. Global, regional, and national estimates of undiagnosed diabetes in adults: findings from the 2025 IDF diabetes atlas[J]. Diabetes Care, 2026, 49(3): 490-496.

[3] Hays K E, Pfaffinger J M, Ryznar R. The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2393270.

[4] Hao J Y, Zhang J X, Wu T. Fucoxanthin extract ameliorates obesity associated with modulation of bile acid metabolism and gut microbiota in high-fat-diet fed mice[J]. Eur J Nutr, 2024, 63(1): 231-242.

[5] Nogal A, Tettamanzi F, Dong Q L, et al. A fecal metabolite signature of impaired fasting glucose: results from two independent population-based cohorts[J]. Diabetes, 2023, 72(12): 1870-1880.

[6] Wu H, Lv B M, Zhi L Q, et al. Microbiome-metabolome dynamics associated with impaired glucose control and responses to lifestyle changes[J]. Nat Med, 2025, 31(7): 2222-2231.

[7] Xu J, Lian F M, Zhao L H, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. ISME J, 2015, 9(3): 552-562.

[8] Liu R, Wang J H, Zhao Y K, et al. Study on the mechanism of modified Gegen Qinlian decoction in regulating the intestinal flora-bile acid-TGR5 axis for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on macro genome sequencing and targeted metabonomics integration[J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155329.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南：2024版[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.

[10] Zhang R Y, Liu M Y, Yang J H, et al. Shenqi tangluo pill demonstrates protective impacts on kidney damage in mice with type 2 diabetes through modulation of intestinal flora and the microbial metabolic product trimethylamine N-oxide (TMAO)[J]. Phytomedicine, 2026, 157: 158369.

[11] Fraulob J C, Ogg-Diamantino R, Fernandes-Santos C, et al. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet[J]. J Clin Biochem Nutr, 2010, 46(3): 212-223.

[12] Rondanelli M, Borromeo S, Cavioni A, et al. Therapeutic strategies to modulate gut microbial health: approaches for chronic metabolic disorder management[J]. Metabolites, 2025, 15(2): 127.

[13] Oliphant K, Ali M, D'Souza M, et al. *Bacteroidota* and *Lachnospiraceae* integration into the gut microbiome at key time points in early life are linked to infant neurodevelopment[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1997560.

[14] Hunthai S, Usawachintachit M, Taweevisit M, et al. Unraveling the role of gut microbiota by fecal microbiota transplantation in rat model of kidney stone disease[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 21924.

[15] Wang W J, Fan Z X, Yan Q Q, et al. Gut microbiota determines the fate of dietary fiber-targeted interventions in host health[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2416915.

[16] Li Z, Yuan H, Chu H, Yang L. The crosstalk between gut microbiota and bile acids promotes the development of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Microorganisms, 2023, 11(8): 2050.

[17] Hui S C, Liu Y, Chen M T, et al. Capsaicin improves glucose tolerance and insulin sensitivity through modulation of the gut microbiota-bile acid-FXR axis in type 2 diabetic db/db mice[J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(23): 1900608.

[18] Xu H T, Fang F, Wu K Z, et al. Gut microbiota-bile acid crosstalk regulates murine lipid metabolism via the intestinal FXR-FGF19 axis in diet-induced humanized dyslipidemia[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 262.

[19] Gao R L, Meng X J, Xue Y L, et al. Bile acids-gut microbiota crosstalk contributes to the improvement of type 2 diabetes mellitus[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1027212.

（收稿日期：2026-06-18 修回日期：2026-11-02）

（本文责编：林 静）