

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.19.007

“脾病，脉道不利”视域下探究糖尿病血管内皮损伤病机与防治

刘汉字¹，朱泳江¹，张泽华¹，李相龙¹，高泓^{2,3}，谢红艳^{2,3}，谢春光^{2,3}，王雪茹^{2,3}✉

1. 成都中医药大学，四川省成都市金牛区十二桥路37号，610075；2. 成都中医药大学附属医院；3. 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室

[摘要] 糖尿病血管内皮损伤是大血管病变早期防治的重要立足点。认为《素问·太阴阳明论篇》提出的“脾病，脉道不利”病机观与本病的“糖尿病肠道菌群紊乱-代谢产物失衡-血管内皮损伤”现代发病机制契合。提出健脾化浊利脉治法，健脾助运、实胰调肠，改善糖尿病肠道菌群紊乱；助脾散精、促精正化，减少异常代谢产物孳生；化瘀通脉、补虚复脉，恢复血管内皮损伤，协同保障脉道以通为用，为本病及其大血管病变的早期临床防治和基础研究提供思路。

[关键词] 糖尿病血管内皮损伤；肠道菌群；代谢产物；健脾

糖尿病是一种常见的慢性代谢性疾病，其继发的各种慢性并发症是威胁糖尿病患者健康和生存质量的首要因素，其中糖尿病大血管病变的病变范围广、危害程度高、远期预后差^[1]。研究表明，“血管内皮损伤-脂质核心沉积-粥样斑块形成-动脉狭窄/闭塞”是糖尿病大血管病变发生发展的基本病理进程^[2]，受损内皮通过富集脂质和促进凝血而启动动脉粥样硬化^[3]，糖尿病血管内皮损伤（diabetes vascular endothelial injury, DVEI）是大血管病变的始动环节^[4]。因此，抑制DVEI、改善斑块形成环境，是临床早期阻断病情进展的重要立足点，阐明DVEI内在机制并探寻有效防治措施则是该领域后续的重点工作。

DVEI及糖尿病大血管病变俱属中医学“消渴变病”范畴，临床多围绕虚气留滞、伏毒损络、脉积学说等理论，从痰、瘀、毒等实邪积滞脉络来论述既成之大血管病变^[5-6]。“脾病，脉道不利”出自《素问·太阴阳明论篇》，具有“脾病虚衰、浊邪内

生、脉道损伤”之意。我们基于临床经验认为，干预“脾病生浊”可防治“脉道不利”，进而改善DVEI，具有未病先防的重要意义。近年来，肠道菌群紊乱及其代谢产物失衡是糖尿病及其并发症领域的研究热点^[7-8]，维持菌群稳态、减少有害代谢物蓄积可改善DVEI，中医药对此具有一定优势^[9]。本文基于肠道菌群紊乱及其代谢物失衡对DVEI的重要影响，将“脾病”与“糖尿病菌群紊乱”相联系，探究“浊邪内生”如何损伤脉道，进而诱导“脉道不利”、引发DVEI，阐释DVEI“脾病，脉道不利”的病机内涵，以期临床防治工作提供思路。

1 DVEI的现代医学认识

DVEI指糖尿病诱导的血管内皮结构异常和功能障碍^[2]，肠道菌群紊乱及其代谢产物失衡是DVEI发病的重要因素。

1.1 糖尿病与肠道菌群互为影响

糖尿病可诱发肠道菌群紊乱。正常人与糖尿病患者肠道的菌群在总体数量、生物多样性及益害作用等方面存在显著差异，如糖尿病患者肠道中乳杆菌、双歧杆菌等有益菌属减少，而大肠杆菌、肠球菌等有害菌属及拟杆菌、多枝梭菌等条件致病菌属增加^[10-11]。反之，肠道菌群紊乱可通过调控胰岛素

基金项目：中国中医药科技发展中心（国家中医药管理局人才交流中心）中西医协同慢病管理研究项目（CXZH2024094）；国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目（ZYYCXTD-C-202209）；四川省中医药管理局中医药科技产业创新团队专项（2022C012）

✉ 通讯作者：1280086773@qq.com

受体底物和蛋白激酶B等通路促进胰岛素抵抗,或通过NOD样受体和Toll样受体途径增加肠道通透性,促进肠道菌群易位后激活炎症,继而加重胰岛功能障碍,即加重糖尿病^[12]。

1.2 糖尿病肠道菌群紊乱产生异常代谢产物

肠道菌群紊乱可促使短链脂肪酸(SCFAs)、脂类、氨基酸类、胆酸类、胆碱类等代谢产物失衡,并与糖尿病及其血管病变发病紧密相关,如富含肉碱和胆碱的食物经肠道菌群生成三甲胺(TMA),TMA在肝脏黄素单氧化酶催化下可转化为N-氧化三甲胺(TMAO)^[13]。研究显示,2型糖尿病患者血浆TMAO水平明显升高^[14],且TMAO已被确认为心血管疾病的重要危险因素^[15]。脂多糖(LPS)是肠道革兰阴性菌膜的重要成分,由脂质和多糖组成,可通过受损肠道易位至循环,导致内毒素血症^[16],2型糖尿病患者LPS水平升高^[17]。肠道菌群紊乱产生的异常代谢产物进一步损伤内皮结构和功能,这是诱导DVEI的关键。

1.3 肠道菌群代谢产物TMAO、LPS失衡诱导DVEI

TMAO和LPS是诱导DVEI最重要的两种菌群代谢产物。糖尿病患者血浆TMAO与一氧化氮(NO)呈负相关,可损害内皮功能^[18];TMAO还刺激肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、活性氧(ROS)和NOD样受体蛋白3(NLRP3)表达,诱导内皮炎性损伤,降低紧密连接蛋白和封闭素,破坏血管完整性^[19-20];或通过转化生长因子 β 通路调控内皮和间充质标志物,如上调 α -平滑肌肌动蛋白和下调血小板内皮细胞黏附分子-1,促进内皮间充质转化^[21]。此外,2型糖尿病心血管并发症患者血清中高度表达LPS^[17]。LPS不仅损伤内皮糖萼^[22],还激活核因子 κ B通路以上调细胞间黏附分子1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)和E-选择素表达,促进内皮细胞活化^[23];或刺激巨噬细胞向M1型分化,释放TNF- α 、IL-6、NLRP3等促炎因子,加重内皮细胞凋亡和焦亡^[23-24]。因此,TMAO和LPS诱导的DVEI是大血管病变发生发展的病理基础。

综上,糖尿病肠道菌群紊乱促使代谢产物TMAO和LPS失衡,通过炎症激活、表型转化、功能障碍、细胞死亡等多重机制诱发和加剧DVEI,构成了“肠道菌群紊乱-代谢产物失衡-血管内皮损伤”的恶性级联反应。

2 “脾病,脉道不利”视域下DVEI的病机认识

2.1 “脾病,脉道不利”之内涵

《素问·太阴阳明论篇》言:“今脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利。”脾病后,一方面,水谷不运、气血不化,则精微乏源、难以充养脉道,如《玉机微义》言:“血注之于脉,充则实,少则涩……衰竭则百脉由此空虚”,提示脉道失养则不利;另一方面,因虚致实,“脾病”水谷精微不得正化,反成浊化邪,浊邪壅滞,脉道损伤则不利。《素问·六节藏象论篇》言:“脾胃大肠小肠三焦膀胱者,仓廩之本,营之居也……通于土气。”“脾土”统御诸腑,协助胃之受纳腐熟、小肠之泌别清浊、大肠之摄津传导等,可发挥运化水谷、布散精微、充养形骸等作用。《灵枢·经脉》言:“脉道以通,血气乃行。”脉道通利,气血精微才可以正常输布以发挥滋养机体作用。因此,我们认为脾土为源,脉道为渠,精微为流,“脾土-精微-脉道”环节是机体生化承合的关键。反之,脾病则胃腑诸腑受病,胃腑受纳腐熟失常,酿湿生浊;小肠泌别清浊失衡,清浊不分;大肠摄津传导失司,浊不下传,终致浊邪壅滞、损伤脉道则“脉道不利”。故“脾病,脉道不利”是血管相关疾病的核心病机^[25]。

2.2 “脾病,脉道不利”与DVEI的联系

2.2.1 脾病虚衰是DVEI的发病之基 《素问·奇病论篇》言:“夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气,津液在脾,故令人口甘也。此肥美之所发也……转为消渴。”现代医家多认为胰脾同源、脾不散精是糖尿病发病关键,胰岛调节血糖的工作机理是脾气调控精微的体现,若脾病虚衰、精微不散,胰岛功能不足,则精微不归正化,导致血糖使用与储存障碍,滞留壅塞,成为糖毒邪气而发为糖尿病^[26-27]。此外,《医学入门·脏腑条分》云:“脾与小肠相通”,施今墨亦言:“中医之论脾,包含胃肠之机能”^[28],故胃肠病可归为脾病。若饮食不节、运化失常,嗜食肥甘厚味、酿湿生热或过食生冷、损伤脾阳,均可损及脾土,致使脾病虚衰,诱发糖尿病之际,还导致肠胃机能障碍,如胃腑受纳腐熟失常、小肠泌别清浊失衡、大肠摄津传导失司等,如前文所述,可表现为肠道菌群丰度失控、益害作用失调,菌群紊乱反之促进胰岛素抵抗并激活炎症,加重糖尿病病程。

脾病虚衰诱发的糖尿病及肠道菌群紊乱,二者

相互为患可生成异常代谢产物,该过程是“肠道菌群紊乱-代谢产物失衡-血管内皮损伤”恶性级联反应的始动环节,故言脾病虚衰是DVEI的发病之基。

2.2.2 浊邪内生是DVEI的致病之因 脾土统御诸腑运化、布散精微充养形体,以脉道为主要通道。其中,精微介导了脾土与脉道之间的密切联系,故“脾病”致使“脉道不利”的关键在于脉中精微状态,包括“脾不散精”与“精不正化”两方面^[29],即浊邪内生的两种主要途径。脾不散精则精微壅滞,精不正化则精微异化,浊邪内生。具体而言,在“脾病虚衰”诱导的糖尿病和肠道菌群紊乱相互为患的基础上,一方面,脾不散精,则肠道菌群生成的SCFAs、脂类、氨基酸类、胆酸类、胆碱类等产物难以合理利用和正常代谢,精微壅滞而成浊;另一方面,精不正化,肠道菌群紊乱可生成大量异常代谢产物,如TMAO和LPS,精微异化而生浊,浊邪蓄积则致脉道不利,成为DVEI的致病因素。

脾病虚衰通过“脾不散精”与“精不正化”而内生浊邪,浊邪既成,可损伤脉道,故浊邪内生是“肠道菌群紊乱-代谢产物失衡-血管内皮损伤”恶性级联反应的发展枢纽,是DVEI的致病之因。

2.2.3 浊邪损脉是DVEI的病变之象 “脾不散精”与“精不正化”致使精变生浊,浊邪内生蓄积而损伤脉道,如异常代谢产物TMAO和LPS在血管中孳生、蓄积,导致脉体受损和功能障碍,最终“脉道不利”。具体而言,TMAO、LPS降低内皮紧密连接、损伤内皮糖萼和诱导内皮细胞死亡,进而破坏血管完整性,致使结构受损和功能障碍。在此基础上,还介导内皮细胞炎性活化或内皮间充质转化,促进DVEI发生发展,继而成为动脉粥样硬化斑块形成和大血管病变恶性进展的重要病理基础。整个过程从微观层面具象展示了“内生浊邪”如何损伤脉道致使“脉道不利”。而结构受损、功能障碍、细胞死亡、炎症激活和表型转化则是DVEI的病变征象。内生TMAO、LPS等浊邪诱导脉体受损和功能障碍,致使“脉道不利”,故浊邪损脉是“肠道菌群紊乱-代谢产物失衡-血管内皮损伤”恶性级联反应的病理转归,是DVEI的病变之象。

综上,“脾病,脉道不利”揭示了DVEI的病机:脾病虚衰是发病根基,诱发糖尿病肠道菌群紊乱,并在此基础上通过“脾不散精”与“精不正化”内生TMAO、LPS等浊邪,此为关键致病之因;浊邪孳生蓄积,损害内皮结构和引发功能障碍,导致脉道损伤、脉道不利,形成DVEI的病变

之象。脾病为本,浊邪为标,脉损为象,故宜以健脾化浊利脉法治疗DVEI。

3 “脾病,脉道不利”视域下DVEI的防治思路

在“脾病,脉道不利”指导下,本团队提出健脾化浊利脉治法,以健脾、化浊、利脉分阶段防治“糖尿病肠道菌群紊乱-代谢产物失衡-血管内皮损伤”,旨在为临床DVEI防治提供新思路。

3.1 健脾方药改善糖尿病肠道菌群紊乱

脾病虚衰致使消渴发病,又“脾与小肠相通”,“脾病”则小肠机能障碍,促发肠道菌群紊乱。脾病虚衰为糖尿病肠道菌群紊乱的核心病机,该阶段以健脾治法为主^[30]。参苓白术散补气健脾、行气渗湿,恢复脾土功能,可调节肠道菌群转化和代谢产物,经肠脑神经传输轴或环磷酸腺苷途径增加肠道糖异生底物及能量,发挥改善糖脂代谢作用,延缓2型糖尿病发生^[31]。有学者^[32]阐述了肠道菌群消化吸收和免疫调节是“脾为之卫”的现代映射,以益气健脾实卫之玉液汤改善肠道菌群紊乱,并通过脂质、辅因子和维生素、核苷酸等代谢途径调节血清代谢产物,降低炎症因子表达和减轻胰岛素抵抗,进而修复胰岛损伤,治疗2型糖尿病。中药复方益糖康^[33]直指糖尿病脾脏虚衰病机,益气健脾、养阴清热,可改善2型糖尿病小鼠肠道菌群结构、增加菌群丰度,调节肠道菌群-SCFAs-G蛋白偶联受体41/43信号通路,治疗糖尿病。上述方药不仅健脾、修复胰脾受损之本,如改善胰腺损伤、胰岛素抵抗和肠道菌群紊乱等,还化解糖脂邪气和炎症因子火毒侵袭之标,最终恢复“脾土”的正常功能,协同缓解糖尿病肠道菌群失衡。

3.2 化浊方药调节菌群代谢产物失衡

《灵枢·逆顺肥瘦》言:“此肥人……其血黑以浊,其气涩以迟。”肠道菌群紊乱,TMAO和LPS之浊邪内生、伏匿脉道,可阻碍气血交互、损伤脉道形体,采用化浊方药减轻浊邪内生并导邪外出,避免疾病进展。泽泻饮健脾调节肠道菌群紊乱、杜浊邪生成之源,减少TMAO、LPS孳生,给浊邪渗泄之路,具有抗动脉粥样硬化作用^[34]。由黄连、陈皮、法半夏、葛根等组成的黄连降脂方具有化痰降浊、通脉泄浊之效,能显著改善痰瘀互结型动脉粥样硬化患者临床症状,降低TMAO、血脂和炎症水平,延缓疾病进程^[35]。有学者^[36]联合Meta分析和数据挖掘方法明确了健脾化浊法治疗糖尿病的优势作用,并以桑葛化浊饮为代表,经实验验证桑葛

化浊饮调节肠道菌群失衡和改善肠道通透性,降低 LPS、白细胞介素 1β 、TNF- α 表达,防治糖尿病作用明确。脾病虚衰是浊邪内生之源,化浊离不开健脾。我们认为,健脾可恢复肠道菌群稳态,“助脾散精”使肠道菌群产物利用与代谢正常,“促精正化”减少异常代谢产物孳生,若浊邪蓄积则需因势利导,加以渗泄、通利之品,如泽泻、萆薢等,给邪出路。

3.3 利脉方药修复血管内皮损伤

“脉道以通,血气乃行”,脉道以通为用、体用协调是维持正常生命活动的基础,也是 DVEI 防治的根本目标。使用利脉方药防治血管内皮损伤,主以活血化瘀、通利脉道,兼以益气滋阴、修复脉道。黄芪桂枝五物汤是治疗血痹病的专方,可补气温阳通脉、养血活血通经,该方重以温通,使营卫相合、气血得行。现代研究^[37]表明,黄芪桂枝五物汤可激活组蛋白去乙酰化酶,改善内皮功能障碍并治疗糖尿病血管损伤。益气活血法的代表方剂补阳还五汤,补气可激活腺苷酸活化蛋白激酶以抑制动力相关蛋白 1 介导的线粒体分裂,从而达到活血清除 ROS 生成,改善内皮损伤,防治糖尿病动脉粥样硬化的目的^[38]。由黄芪、玄参、水蛭、丹参等组成的补脏通络方^[39],可益气养阴补脏,促进 NO 分泌、改善内皮功能障碍,同时祛瘀化痰通络以减少内皮素及 IV 型胶原表达,逆转主动脉内膜增厚,保护血管内皮。综上,利脉治法可活血化瘀通脉,祛除 ROS、IV 型胶原等有形之邪积滞,还益气滋阴复脉,激活微观调控机制,促进 NO 分泌,改善虚损之象,最终恢复脉道之通利。

3.4 健脾、化浊、利脉治疗 DVEI 思路

参芪复方是本团队临床防治糖尿病及其大血管病变的经验方,具有健脾、化浊、利脉之功,直指“脾病,脉道不利”之机。全方由人参 15 g、黄芪 15 g、山药 10 g、山萸肉 10 g、生地黄 10 g、天花粉 10 g、丹参 10 g、酒大黄 6 g 八味中药组成。人参和炙黄芪为君,健脾补气,调精微运化、杜浊邪来源。山药、山萸肉、生地黄、天花粉为臣,山药、山萸肉益阴固精,阴足则气充、气充则脾健;生地黄、天花粉清热凉血,清热以散浊、凉血以利脉。酒大黄、丹参为佐,活血化瘀、行气益气,增化浊利脉之功、防补益滋腻之弊。八药共用,健脾补气、化浊利脉,攻补兼施、虚实同治,使血脉通利,疾病得复。

首先,参芪复方益气健脾。一方面,健脾实

胰,通过调节磷酸肌醇 3 激酶调节亚基 1/蛋白激酶 B 通路抑制胰岛 β 细胞凋亡^[40]、调节胰腺细胞线粒体能量代谢和氧化应激^[41]、激活 RAS 信号转导改善胰岛微循环^[42]等恢复胰腺稳态,进而发挥降糖调脂作用^[43];另一方面,健脾调肠,通过调节拟杆菌门/厚壁菌门比值,增加产丁酸菌相对丰度,恢复小肠机能,减轻肠道损伤和改善肠道微生态^[44],共同缓解糖尿病肠道菌群紊乱。

其次,参芪复方调肠化浊。在健脾调肠改善糖尿病肠道菌群紊乱的基础上,一方面,散精化浊,通过调控脂质代谢、次级代谢产物合成、异生物素降解和代谢等途径,实现甘油磷脂、异亮氨酸酪氨酸、L-磺基丙氨酸、 β -酮基丙酸、前列腺素 H₂、前列腺素 E₃ 等 54 种肠道产物^[44]的生成、利用和正常代谢;另一方面,促精正化,提升 SCFAs、次级胆汁酸、吲哚等有益代谢产物含量,抑制肠道 LPS “渗漏”,降低 LPS 和内毒素含量^[44-45],且参芪复方主要活性成分槲皮素^[46]和山柰酚^[47]均可以降低循环 TMAO 水平。

最后,参芪复方活血利脉。清热凉血调节巨噬细胞分化和抑制 VCAM-1、ICAM-1 等因子黏附免疫分子,改善血管炎症微环境^[48];祛瘀活血调控血液流变学^[49]、代谢记忆^[50]等因素阻止血管持续损伤;滋阴复脉激活内皮祖细胞活性^[51]和调控 Hippo 通路抑制内皮细胞凋亡^[52],纠正血管损伤和促进内皮修复。参芪复方健脾化浊利脉,全程防治 DVEI “糖尿病肠道菌群紊乱-代谢产物失衡-血管内皮损伤”,恢复血管生理功能。

4 总结与展望

DVEI 是糖尿病大血管病变始动环节,基于“脾病,脉道不利”认识 DVEI 的“糖尿病菌群紊乱-代谢产物失衡-血管内皮损伤”病理过程,提出健脾化浊利脉治法指导防治,彰显了中医经典理论精髓的实践指引作用。在此基础上,以参芪复方为代表方,通过整合其防治 DVEI 的研究基础,具象展示健脾、化浊、利脉治法的优势,诠释“脾病,脉道不利”内涵,为 DVEI “理-法-方-药”证治体系构建的深入研究奠定基础 and 提供思路。然而就目前而言,仍需大量研究科学展示 DVEI 病理过程与“脾病,脉道不利”核心病机之间的内在逻辑,故提出以下展望:1) 除 TMAO 和 LPS,还存在哪些代谢产物可作为“浊邪”的微观表征?采用代谢组学技术挖掘代谢毒物谱系,具象展示“浊

邪”物质基础；2）除功能障碍、炎性损伤和表型转化等，“浊邪”还通过哪些环节诱导“脉道不利”和“DVEI”？采用多组学和单细胞测序等技术构建 DVEI 发生进展综合网络机制；3）以参芪复方为健脾、化浊、利脉治法的代表方，其健脾、化浊、利脉的功效与 DVEI 防治的分子对话机制仍需深入解析。

参考文献

- [1]冷玉琳,高泓,富晓旭,等. 2 型糖尿病大血管病变患者中医证候要素分布特征的多中心横断面研究[J]. 中医杂志, 2024, 65(17): 1794-1801.
- [2]LIU H, WANG X, GAO H, et al. Physiological and pathological characteristics of vascular endothelial injury in diabetes and the regulatory mechanism of autophagy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1191426. doi: 10.3389/fendo.2023.1191426.
- [3]PAONE S, BAXTER AA, HULETT MD, et al. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(6): 1093-1106.
- [4]KATAKAMI N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(1): 27-39.
- [5]黄苏萍,林妙娴,陈龙辉,等. 糖尿病血管病变当重痰瘀[J]. 中医杂志, 2010, 51(11): 968-970.
- [6]关明丹,王庆峰,杨宇峰,等. 基于免疫浸润特征从“浊邪化热,虚火灼脉”论治糖尿病大血管损伤[J]. 中医杂志, 2022, 63(9): 825-829.
- [7]TARGHER G, LONARDO A, BYRNE CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2): 99-114.
- [8]WINTHER SA, ØLLGAARD JC, TOFTE N, et al. Utility of plasma concentration of trimethylamine N-oxide in predicting cardiovascular and renal complications in individuals with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2019, 42(8): 1512-1520.
- [9]岳悦. 补脾胃泻阴火升阳汤基于 TMAO 肠道菌群代谢途径干预 2 型糖尿病大血管病变的研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [10]ZHANG X, SHEN D, FANG Z, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71108.
- [11]MA Q, LI Y, LI P, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109138. doi:org/10.1016/j.biopha.2019.109138.
- [12]MARTÍNEZ-LÓPEZ YE, ESQUIVEL-HERNÁNDEZ DA, SÁNCHEZ-CASTAÑEDA JP, et al. Type 2 diabetes, gut microbiome, and systems biology: a novel perspective for a new era[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2111952.
- [13]杨德仪,林靖涵,王涛,等. 中药调控肠道菌群代谢产物干预疾病研究进展[J]. 生物工程学报, 2025, 41(6): 2236-2255.
- [14]李晓静,柳洪宙,董松,等. 血浆氧化三甲胺浓度与 2 型糖尿病的关系[J]. 首都医科大学学报, 2024, 45(6): 1100-1105.
- [15]VINJÉ S, STROES E, NIEUWDORP M, et al. The gut microbiome as novel cardio-metabolic target: the time has come![J]. Eur Heart J, 2014, 35(14): 883-887.
- [16]ZHANG S, CAI Y, MENG C, et al. The role of the microbiome in diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 172: 108645. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108645.
- [17]郑晓晓. 肠道菌群和脂多糖与 2 型糖尿病及其心血管并发症的相关性研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2024.
- [18]魏娜,孟珊珊,庄红丽. 血清氧化三甲胺对糖尿病肾病患者炎症因子和血管内皮功能的影响[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(9): 89-91, 94.
- [19]JIANG J, LIU W, ZHANG Q, et al. Trimethylamine N-oxide aggravates vascular permeability and endothelial cell dysfunction under diabetic condition: in vitro and in vivo study[J]. Int J Ophthalmol, 2024, 17(1): 25-33.
- [20]XUE L, HUANG L, TIAN Y, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes high-glucose-induced dysfunction and NLRP3 inflammasome activation in retinal microvascular endothelial cells[J]. J Ophthalmol, 2023, 2023: 8224752. doi: 10.1155/2023/8224752.
- [21]WANG B, QIU J, LIU B, et al. Trimethylamine N-oxide promotes PERK-mediated endothelial-mesenchymal transition and apoptosis thereby aggravates atherosclerosis[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 142: 113209. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113209.
- [22]SAMPEI S, OKADA H, TOMITA H, et al. Endothelial glycocalyx disorders may be associated with extended inflammation during endotoxemia in a diabetic mouse model[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 623582. doi: 10.3389/fcell.2021.623582.
- [23]LIN Y, WANG J, BU F, et al. Bacterial extracellular vesicles in the initiation, progression and treatment of atherosclerosis[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2452229.
- [24]孔稳稳. 基于 TREM-1/NLRP3/Caspase-1 信号通路探讨虎杖苷抑制血管内皮细胞焦亡的作用及其机制研究

- [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [25] 张会永, 崔家鹏, 杨关林. 从《内经》脾病“脉道不利”探讨“从脾论治”冠心病[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(11): 1256-1258.
- [26] 晁俊, 刘桢, 钟文, 等. 基于“脾胰同源”理论从脾论治糖尿病[J]. 中医杂志, 2017, 58(17): 1458-1461.
- [27] 冷玉琳, 刘晓可, 朱建伟, 等. 基于“脾气散精”理论探讨助脾散精法对代谢性疾病内质网应激的调节作用[J]. 中医杂志, 2020, 61(10): 866-869.
- [28] 吕林, 王凤云, 马祥雪, 等. 中医脾虚本质科学内涵研究之探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(3): 622-627.
- [29] 王晶, 岳仁宋, 汪晓敏, 等. 基于“脾气散精”理论探讨助脾散精法对 2 型糖尿病患者肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2994-2996.
- [30] 苗丁山, 王鹤亭, 刘桢, 等. 从脾主运化探讨肠道菌群-胰岛 β 细胞远程串扰在糖尿病血糖维稳中的作用[J]. 中医杂志, 2021, 62(15): 1312-1315.
- [31] 张栋婧. 基于肠道菌群探讨参苓白术散防治痰湿体质易感 2 型糖尿病的肠道糖异生机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [32] 高嘉良. 基于“脾为之卫”探讨玉液汤对 2 型糖尿病大鼠肠道菌群和血清代谢物影响的研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2025.
- [33] 林巧妮. 中药复方益糖康调控肠道菌群改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的机制[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2025.
- [34] ZHOU S, HUA S, CHEN X, et al. ZeXieYin formula alleviates atherosclerosis by regulating SBAs levels through the FXR/FGF15 pathway and restoring intestinal barrier integrity[J]. Chin Med, 2025, 20(1): 68.
- [35] 汪圣. 基于“心与小肠相表里”探讨黄连降脂方防治动脉粥样硬化的疗效和机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2024.
- [36] 宋民. 基于肠道菌群-内毒素机制探讨桑葛化浊饮对糖尿病前期的干预作用[D]. 济南: 山东中医药大学, 2024.
- [37] 陈美江. 黄芪桂枝五物汤通过激活 HDAC4 治疗糖尿病血管损伤[D]. 广州: 广州中医药大学, 2025.
- [38] 全婉昱. 基于 AMPK/Drp1 调控内皮细胞线粒体动态平衡探讨补阳还五汤防治糖尿病动脉粥样硬化的药效及作用机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2025.
- [39] 杨化冰, 徐丹林, 马骏. 补脏通络方对糖尿病大鼠大血管内皮的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(21): 6135-6136.
- [40] 刘桢, 张翕宇, 晁俊, 等. 参芪复方对 2 型糖尿病 GK 大鼠胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 34-39.
- [41] 张慧漩. 参芪复方对糖尿病 GK 大鼠胰腺组织能量代谢和氧化应激的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2025.
- [42] 周秀娟. 参芪复方的靶点网络构建及改善胰岛微循环障碍的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [43] 富晓旭, 谢春光. 参芪复方加减治疗 2 型糖尿病大血管病变患者 57 例临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(15): 1297-1300.
- [44] 张愿. 参芪复方调节糖尿病 GK 大鼠肠道菌群及代谢产物的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [45] 熊冉. 参芪复方对 2 型糖尿病患者肠道菌群代谢产物影响的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [46] ZHANG L, WU Q, WANG N, et al. Quercetin inhibits hepatotoxic effects by reducing trimethylamine-N-oxide formation in C57BL/6J mice fed with a high L-carnitine diet[J]. Food Funct, 2023, 14(1): 206-214.
- [47] HUA F, ZHOU P, BAO G, et al. Flavonoids in Lu'an GuaPian tea as potential inhibitors of TMA-lyase in acute myocardial infarction[J]. J Food Biochem, 2022, 46(7): e14110.
- [48] 徐刚. 基于 miR-223-3p/RBP-J/IRF8 探讨参芪复方抑制 GK 大鼠胸主动脉免疫炎症的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2025.
- [49] 刘晓可. 参芪复方对 2 型糖尿病患者血液流变学影响的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [50] 赵佳迪. 参芪复方对高糖“代谢记忆”介导的人脐静脉内皮细胞增殖、HIF-1、IL-6 表达的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [51] 何敏慧, 高泓, 谢红艳, 等. 参芪复方含药血清对高糖环境下大鼠骨髓 EPCs 的影响[J]. 光明中医, 2024, 39(5): 889-892.
- [52] 刘汉宇. 参芪复方调控 Hippo 信号通路抗 2 型糖尿病大鼠胸主动脉细胞凋亡的机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2025.

(下转第 2013 页)