韩云琰, 江华, 刘献萍, 等. 基于肠道菌群和代谢组学研究牡蛎多糖改善小鼠 2 型糖尿病的作用机制 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(3): 420−431. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025020154

HAN Yunyan, JIANG Hua, LIU Xianping, et al. Mechanism of Oyster Polysaccharides in Improving Type 2 Diabetes in Mice Based on Gut Microbiota and Metabolomics[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(3): 420−431. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025020154

· 营养与保健 ·

基于肠道菌群和代谢组学研究牡蛎多糖改善小鼠 2 型糖尿病的作用机制

韩云琰[1,2], 江　华[1,2], 刘献萍[3], 吴松岩[4], 范焱杰[1,2], 简雨娴[1,2], 郭冬洁[1,2], 李林格[5,*], 佟长青[6], 翟兴月[1,*]

（1.大连医科大学附属第二医院临床营养科, 辽宁大连 116023;
2.大连医科大学公共卫生学院, 辽宁大连 116044;
3.大连市卫生健康事业发展中心, 辽宁大连 116011;
4.大连医科大学资产与实验室安全管理处, 辽宁大连 116044;
5.大连沅义科技有限公司, 辽宁大连 116039;
6.大连海洋大学食品科学与工程学院, 辽宁大连 116023）

摘　要: 为研究牡蛎多糖（Oyster polysaccharide，OPS）改善 2 型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus，T2DM）的作用机制，本文采用高脂饮食联合腹腔注射链脲佐菌素（Streptozocin，STZ）诱导 T2DM 小鼠模型，将实验小鼠分为正常对照组（NC）、模型组（MC）、OPS 低剂量组（OPS-L）、OPS 中剂量组（OPS-M）、OPS 高剂量组（OPS-H）和阳性药物组（MET）。测定小鼠血糖血脂指标，观察小鼠肝、肾组织形态，16S rDNA 测定肠道微生物群落，非靶向代谢组学对粪便代谢物进行生物信息学分析。与 MC 组比较，OPS-L、OPS-M 组小鼠空腹血糖（Fasting blood glucose，FBG）、血清空腹胰岛素（Fasting serum lisulin，FINS）、胰岛素抵抗指数（Homeostatic model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）显著降低（$P<0.01$，$P<0.001$），同时体重显著增加（$P<0.05$）；血清甘油三酯（Triglycerides，TG）、总胆固醇（Total cholesterol，TC）、低密度脂蛋白胆固醇（Low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）含量不同程度降低，肝肾组织损伤减轻，其中，OPS-M 组降糖效果显著。OPS 可调节 T2DM 小鼠肠道菌群结构，改变 α 和 β 多样性指数，向 NC 组恢复。血清代谢组学结果表明，OPS 干预后，代谢通路变化主要涉及组氨酸代谢、α-亚麻酸代谢、酮体合成与分解等。肠道菌群与代谢物相关性分析表明，g_*Muribaculaceae*、g_*Rikenellaceae*_RC9_gut_group 与胆汁酸差异代谢物密切相关。本研究表明 OPS 对小鼠 T2DM 具有改善作用，其机制可能与调节肠道菌群、改变粪便代谢物及血清胆汁酸谱有关。

关键词: 牡蛎多糖, 2 型糖尿病, 肠道菌群, 代谢组学, 胆汁酸

中图分类号: R151.1　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)03−0420−12

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025020154　　本文网刊:

Mechanism of Oyster Polysaccharides in Improving Type 2 Diabetes in Mice Based on Gut Microbiota and Metabolomics

HAN Yunyan[1,2], JIANG Hua[1,2], LIU Xianping[3], WU Songyan[4], FAN Yanjie[1,2], JIAN Yuxian[1,2], GUO Dongjie[1,2], LI Linge[5,*], TONG Changqing[6], ZHAI Xingyue[1,*]

（1.Clinical Nutrition Department, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, China;
2.School of Public Health, Dalian Medical University, Dalian 116044, China;
3.Dalian Health Development Center, Dalian 116011, China;

收稿日期: 2025−02−20

基金项目: 辽宁省自然基金面上项目（2023-MS-271）。

作者简介: 韩云琰（1998−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床营养, E-mail: hnlyhyyjy@163.com。

*** 通信作者:** 李林格（1993−）, 女, 博士, 研究方向: 生物活性物质, E-mail: lilinge@outlook.com。

翟兴月（1982−）, 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 临床营养, E-mail: xingyuetc@163.com。

4.Asset and Laboratory Safety Management Department, Dalian Medical University, Dalian 116044, China；
5.Dalian Yuanyi Technology Co., Ltd., Dalian 116039, China；
6.College of Food Science and Engineering, Dalian Ocean University, Dalian 116023, China）

Abstract: This study investigated the therapeutic mechanism of oyster polysaccharide (OPS) on type 2 diabetes mellitus (T2DM). A T2DM mouse model was established through high-fat diet combined with intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ). The experimental mice were divided into six groups: normal control (NC), model control (MC), low-dose OPS (OPS-L), medium-dose OPS (OPS-M), high-dose OPS (OPS-H), and positive control (metformin, MET). Comprehensive evaluations were conducted, including blood glucose and lipid profiles, hepatic and renal histopathology, 16S rDNA-based gut microbiota analysis, and untargeted fecal metabolomics. Compared to the MC group, the OPS-L and OPS-M groups exhibited significant reductions in fasting blood glucose (FBG), fasting serum insulin (FINS), and homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) (P<0.01, P<0.001), along with increased body weight (P<0.05). Serum levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were reduced to varying degrees, with alleviated hepatic and renal tissue damage. Notably, the OPS-M group demonstrated the most pronounced hypoglycemic effects. OPS treatment modulated gut microbiota composition in T2DM mice, restoring α- and β-diversity indices toward NC group levels. Serum metabolomics revealed alleviated metabolic pathways involving histidine metabolism, alpha-linolenic acid metabolism, and ketone body synthesis/degradation. Correlation analysis identified significant associations between differential bile acid metabolites and specific bacterial taxa, particularly g_*Muribaculaceae* and g_*Rikenellaceae*_RC9_gut_group. This study indicates OPS ameliorates T2DM in mice through mechanisms potentially linked to gut microbiota modulation, fecal metabolite regulation, and alterations in serum bile acid profiles.

Key words: oyster polysaccharide; type 2 diabetes mellitus; intestinal microbiota; metabolomics; bile acid

2 型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus, T2DM）是常见的代谢性疾病，其主要特征是胰岛素敏感性下降或胰岛素分泌不足，进而导致高血糖、高血脂等糖脂代谢紊乱症状。近年来，T2DM 在全球呈明显上升趋势，我国的患病人数已超过 1 亿，成为影响公众健康的重大公共卫生问题[1]。目前临床上治疗糖尿病主要是通过药物治疗、饮食干预和运动干预等综合措施改善血糖水平，从而预防糖尿病并发症的发生和发展[2]。

牡蛎多糖（Oyster polysaccharide, OPS）是从牡蛎中提取的活性物质，研究证实其具有降血糖潜力[3−4]。例如，Getachew 等[5] 发现分子量 1.08×10^5 Da 的 OPS 可降低血糖；Zhao 等[6] 通过代谢组学分析证明分子量 6.5×10^6 Da 的 OPS 能改善糖尿病小鼠症状。然而，现有研究多聚焦 OPS 的直接降糖效果，对其作用机制尤其是与肠道菌群的关联研究不足，限制了 OPS 在 T2DM 防治中的应用深度。

肠道菌群与 T2DM 的发生和发展密切相关，可能通过影响营养吸收、能量利用、胆汁酸代谢和慢性炎症等参与 T2DM 的病理过程[7−8]。T2DM 小鼠的代谢物与健康小鼠存在显著差异，磷脂、甘油三酯、氨基酸等代谢物与胰岛素代谢相关，并可预测糖尿病的发生[9−10]。此外，胆汁酸（Bile acid, BA）与肠道菌群相互作用可调节糖脂代谢[11]，影响法尼醇 X 受体（Farnesoid X receptor, FXR）和胆汁酸 G 蛋白偶联受体 5（Takeda g-protein-coupled receptor 5, TGR5）信号通路，进而影响血糖变化。

基于以上，本研究以高脂饮食联合链脲佐菌素（Streptozotocin, STZ）诱导的 T2DM 小鼠动物模型为研究对象，通过分析 T2DM 小鼠肠道菌群结构多样性特征和代谢组学差异研究 OPS 改善 T2DM 的机制，为 T2DM 的天然多糖干预提供新的视角，为治疗 T2DM 提供新的思路和途径。

1　材料与方法

1.1　材料与仪器

SPF 级 ICR 雄性小鼠，4~5 周龄，体重 20±2 g　购自辽宁长生生物技术股份有限公司，饲养于大连医科大学 SPF 级动物实验中心，动物许可证号：SCXK（辽）20200001，此研究已获得大连医科大学实验动物伦理会批准，批准号为：AEE23096；牡蛎多糖（6.5×10^6 kDa）　威海市宇王集团海洋生物科技工程有限公司，主要由葡萄糖组成，总糖含量为 97.8%，从牡蛎中提取纯化获得；高脂饲料（60% 脂肪比）、链脲佐菌素（STZ）　北京博爱港生物技术有限公司；盐酸二甲双胍片　石药集团欧意药业有限公司；小鼠胰岛素（Insulin, INS）酶联免疫吸附测定法（ELISA）试剂盒、胰高血糖素样肽-1（Glucagon-like peptide 1, GLP-1）酶联免疫吸附（ELISA）试剂盒　泉州市睿信生物科技有限公司；总胆固醇（Total cholesterol, TC）测试盒、甘油三酯（Triglyceride, TG）测试盒、高密度脂蛋白胆固醇（High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）测试盒、低密度脂蛋白胆固醇（Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）测试盒　南京建成生物科技有限公司。

GA-3 型血糖测试仪　三诺生物传感股份有限公司；Cytation5MPV 酶标仪　美国伯腾仪器有限公司；Legend Micro21R 高速冷冻离心机　美国 Thermo

Scientific 公司; GZX-9070MBE 电热恒温槽　上海博讯公司; PCWJ-10 超纯水机　成都品成科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 2 型糖尿病模型的建立和动物分组　SPF 级雄性 ICR 小鼠, 普通饲料适应性喂养 3 d 后, 随机分为正常对照组(NC)、造模组, 正常对照组给予标准饲料喂养, 造模组给予高脂饲料 5 周, 第 6 周开始造模组小鼠连续 5 d 腹腔注射 STZ 50 mg/kg, 第一次注射前不禁水禁食 12~14 h, 后 4 d 自由饮食饮水。造模组 STZ 腹腔注射完成, 等待一周剪尾测空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG), FBG 值大于 11.1 mmol/L 视为 T2DM 模型建立成功。将成模小鼠分为模型组(MC)、二甲双胍阳性对照组(MET, 400 mg/kg)、OPS 低剂量组(OPS-L, 400 mg/kg)、OPS 中剂量组(OPS-M, 800 mg/kg)和 OPS 高剂量组(OPS-H, 1200 mg/kg), 每组 6 只小鼠。Zhao 等[6] 的研究表明, 中剂量(400 mg/kg)和高剂量(800 mg/kg)的牡蛎多糖对 T2DM 小鼠具有较好的改善效果。因此, 在确保实验动物安全的前提下, 本文选择了与 Zhao 等[6] 研究中、高剂量相同和稍高的剂量进行实验, 以期达到更好的治疗效果。正常对照组与模型组以 0.12 mL/只予以生理盐水, 每组分别按对应剂量灌胃, 每天 1 次, 连续 4 周。

1.2.2 一般指标　实验期间, 每周固定时间测量 1 次体重, 观察并记录小鼠精神状态、活动情况、饮食、饮水及毛色等情况。

1.2.3 血糖、血脂相关指标检测　每周固定时间尾尖静脉取血测量并记录 FBG。给药结束后, 各组小鼠禁食 12 h, 取粪便, 摘眼球取血, 室温静置 30 min, 4 ℃、1500 r/min 离心 20 min, 吸取上清液, −80 ℃冰箱保存备用。按照试剂盒说明书测定血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C 含量。ELISA 法检测血清空腹胰岛素(Fasting serum lisulin, FINS)及 GLP-1 含量, 按下式计算小鼠空腹血清中的胰岛素抵抗指数(Homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{FBG} \times \text{FINS}}{22.5}$$

1.2.4 肝脏、肾脏组织病理学切片的制备　分别取小鼠的肝脏、肾脏组织标本, 经 4% 多聚甲醛溶液固定处理 24 h, 石蜡包埋切片后采用苏木精-伊红(Hematoxylin-eosin staining, HE)染色, 用显微镜放大 200 倍观察组织病理学形态。

1.2.5 肠道菌群 16S rDNA 基因扩增子测序　利用 Omega Mag-bind soil DNA kit 提取样本基因组 DNA, 并通过 1% 琼脂糖凝胶电泳检测其纯度和浓度; 使用带 Barcode 的特异引物进行 PCR 扩增, PCR 产物经琼脂糖凝胶电泳纯化后, 构建文库并用 Qubit 定量, 文库在 Illumina NovaSeq 6000 测序仪上进行 PE250 读长测序; 测序数据经过拼接、质控、ASV 聚类、物种注释和多样性分析, 以评估样本的微生物群落结构。

1.2.6 小鼠粪便非靶向代谢组学检测　实验结束后, 收集各组小鼠粪便, 置于 2 mL 干燥灭菌的离心管中, 置于−80 ℃冰箱保存, 备用。样本在 4 ℃环境下缓慢解冻后, 使用研磨仪与 200 μL H_2O 和陶瓷珠匀浆。加入 800 μL 甲醇/乙腈(1∶1)进行代谢物提取, 随后在 4 ℃下 14000×g 离心 20 min。上清液经真空离心干燥后, 重新溶解于 100 μL 乙腈/水(1∶1)中, 并再次离心。取上清液进行 UHPLC-Q-TOF MS 分析, 使用 ACQUITY UPLC BEH Amide 色谱柱进行 HILIC 分离, 流速 0.5 mL/min, 进样量 2 μL。质谱分析在 AB Sciex TripleTOF 6600 上进行, ESI 源温度 600 ℃, 扫描范围 m/z 60~1000 Da, 积累时间 0.20 s/光谱。通过 XCMS 软件进行数据处理和代谢物鉴定。

1.2.7 小鼠血清胆汁酸靶向代谢组学检测　样本 4 ℃缓冻后, 取 100 μL 样本加 10 μL 同位素内标与 500 μL 预冷甲醇, 涡旋, −20 ℃静置 1 h 沉淀蛋白。将混合物在 4 ℃、14000×g 条件下离心 20 min, 收集上清液真空干燥, 分析前用 100 μL 甲醇∶水(1∶1, v/v)复溶, 涡旋后 14000×g、4 ℃离心 15 min, 取上清进样。色谱-质谱分析采用 Agilent 1290 Infinity UHPLC 系统与 SCIEX 6500+OTRAP 质谱仪联用, 色谱流动相 A 为 0.1% 甲酸水, B 为纯甲醇, 流速 250 μL/min, 进样量 2 μL, 质谱在电喷雾离子化(ESI)负离子模式下, 条件设置如下: 源温度为 550 ℃, 离子源气体 1(Gas1)为 55 psi, 离子源气体 2(Gas2)为 55 psi, 帘气(CUR)为 40 psi, 离子喷雾电压浮动值(ISVF)为−4500 V; 采用多反应监测(MRM)模式检测。

1.3 数据处理

实验数据使用均数±标准差(means±s.d.)表示, 计量资料符合正态分布时采用单因素方差分析, 否则用秩和检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有数据采用 GraphPad Prism 8.0 软件绘图, 并用 SPSS Statistics 27.0 对数据进行统计分析。用 Spearman 相关性分析 NC 组、MC 组、OPS-M 组肠道菌群与胆汁酸代谢谱之间的相关性。

2 结果与分析

2.1 OPS 对 T2DM 小鼠体重与糖代谢的影响

如图 1A, 饲喂小鼠过程中, NC 组小鼠的体重稳步增加, MC 组小鼠体重下降幅度极显著($P<0.001$), 符合 T2DM 小鼠体重减轻的典型病理特征[12]。MC 组小鼠精神不振、毛发粗糙且缺少光泽, 出现消瘦、少动、多饮、多食、多尿等表现。OPS 各剂量组小鼠与 MC 组相比精神状态、饮食活动较好, 毛发光滑。

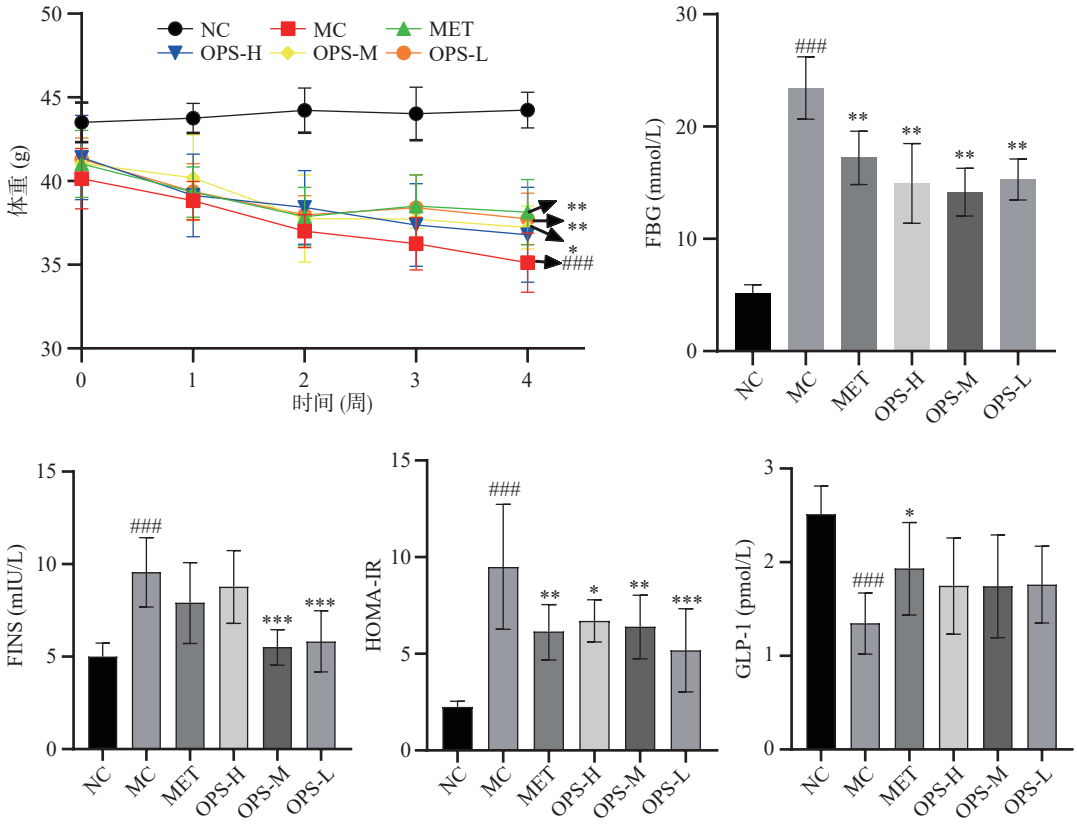


图 1　OPS 对 T2DM 小鼠体重及糖代谢的影响

Fig.1　Effects of OPS on body weight and glucose metabolism in T2DM mice

注：(A)体重；(B)空腹血糖；(C)胰岛素；(D)胰岛素抵抗指数；(E)胰高血糖素样肽-1。n=6；与正常对照组比较，#P<0.05，##P<0.01，###P<0.001；与模型组比较，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001；ns 差异不显著；图 2、图 5、图 7 同。

OPS 干预期各组小鼠空腹体重变化如图 1A 所示。治疗前除 NC 组小鼠外，其余各组小鼠体重均无显著性差异(P>0.05)。MET 组小鼠于第 3 周体重开始回升并保持相对稳定，治疗 4 周后，MET 组和 OPS-L、OPS-M 组体重显著高于 MC 组(P<0.05)，OPS-H 组体重高于 MC 组，但无显著性差异，说明 MET 和 OPS 低、中剂量可有效改善 T2DM 小鼠体重下降的趋势。

如图 1B，经过 4 周灌胃治疗，各组小鼠 FBG 改善均非常显著(P<0.01)，尤其是 OPS-M 组效果最佳。与 NC 相比，MC 组小鼠表现出胰岛素抵抗，特征为更高的 FINS 和 HOMA-IR 水平。OPS 干预后，OPS-L 和 OPS-M 组小鼠 FINS 水平显著降低(P<0.001)(图 1C)，所有 OPS 组和 MET 组 HOMA-IR 水平均有显著改善(P<0.05，P<0.01，P<0.001)(图 1D)，表明 OPS 能缓解 T2DM 小鼠的高胰岛素状态。此外，与 NC 组相比，MC 组小鼠 GLP-1 水平下降极显著(P<0.001)，经给药干预后，各组 GLP-1 水平均有所升高，其中 MET 组效果显著(P<0.05)，OPS 组也有不同程度的改善(图 1E)。GLP-1 是肠道 L 细胞分泌的肠源性激素，它可以通过调节葡萄糖的摄取和胰岛素的合成，抑制胰岛 β 细胞的凋亡和延缓胃排空等多重效应改善 T2DM 症状[13]。综上，结果表明 OPS 对 T2DM 小鼠的糖代谢紊乱和胰岛素抵抗状态具有显著的改善作用。

2.2　OPS 对 T2DM 小鼠血脂的影响

如图 2 所示，MC 组较 NC 组表现出显著的血脂代谢紊乱：TC 和 LDL-C 显著升高(P<0.01，P<0.001)，而 HDL-C 水平显著降低(P<0.01)。OPS 干预后，低、中剂量组 TC、HDL-C 水平显著回调(P<0.05，P<0.01，P<0.001)，各剂量组 LDL-C 均显著降低(P<0.01，P<0.001)；TG 水平变化虽不显著但也有向 NC 组恢复的趋势，这与贻贝多糖[14] 及苦瓜多糖[15] 的降脂作用一致。脂代谢紊乱可加剧胰岛素抵抗，既是糖尿病发生的重要诱因，也是其并发症发展的关键风险因素[16]，而 OPS 对血脂的调控可能为此类代谢疾病的干预提供新思路。

2.3　OPS 对 T2DM 小鼠肝脏和肾脏组织的修复作用

肝脏组织 HE 染色结果见图 3。NC 组小鼠肝小叶规则，肝索呈放射状，排列整齐，肝细胞质丰富。MC 组小鼠肝脏组织出现明显脂肪样变性，表现为微小颗粒样大小空泡填充在肝细胞质内，给予 MET 和 OPS 干预后肝细胞内空泡变少，且空泡变小，肝细胞体积变小，与 Shi 等[17] 急慢性肝损伤保护结果相似。肾脏组织 HE 染色结果见图 4。与 NC 组相比，MC 组小鼠肾小球肥大明显，毛细血管袢扩张充血严重，系膜细胞增殖，系膜基质扩张，肾小囊变窄，肾间质严重充血水肿。与 MC 组比较，MET 和 OPS 干预的小鼠肾小球肥大较轻，毛细血管袢扩张充血，系膜细胞增殖，系膜基质扩张，肾小囊变窄较小，表明 OPS

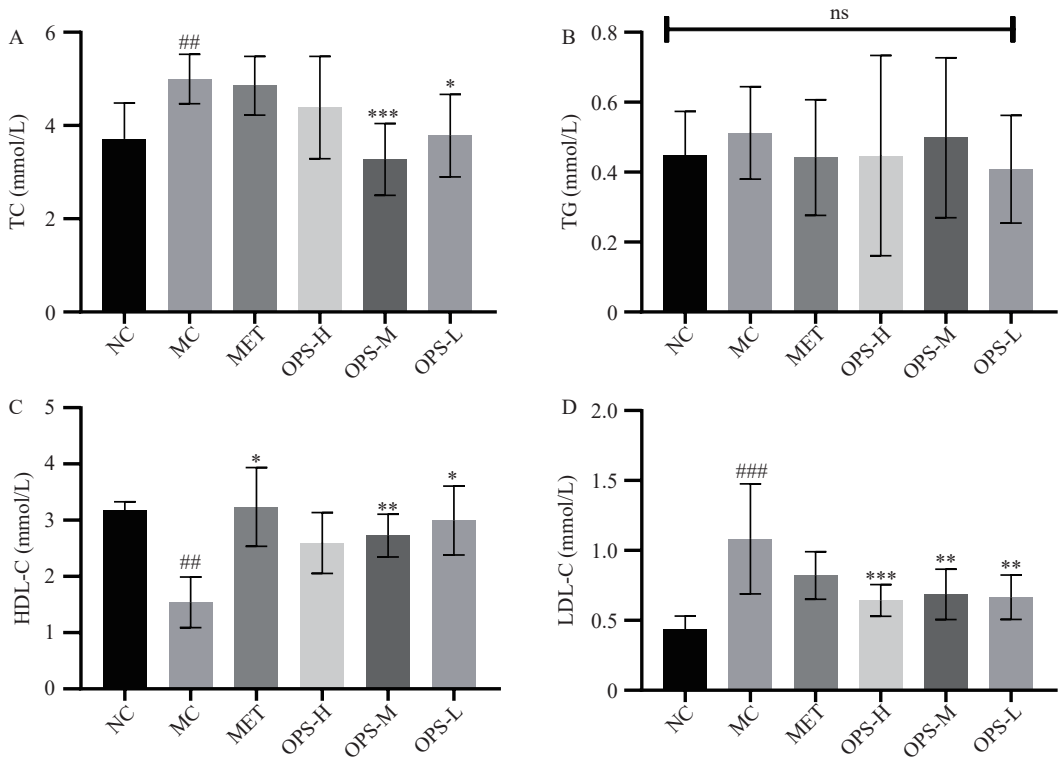


图 2　OPS 对 T2DM 小鼠血脂指标的影响

Fig.2　Effect of OPS on the lipid profile in T2DM mice

注: A: 总胆固醇; B: 甘油三酯; C: 高密度脂蛋白; D: 低密度脂蛋白; n=6。

可以改善长期高血糖导致的肝肾组织损伤。T2DM 与肝脏和肾脏损伤之间存在密切的关系, 其中肝脏在糖代谢中起着核心作用, 而糖尿病肾病则是糖尿病最常见的微血管并发症之一。

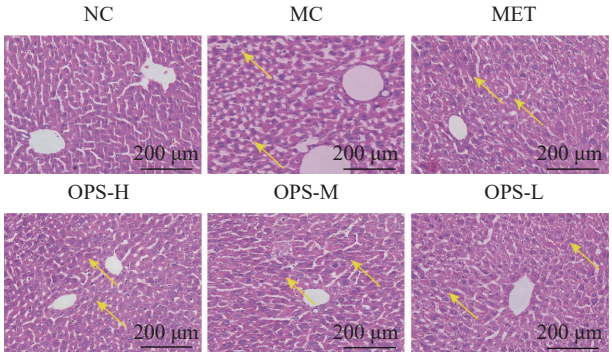


图 3　2 型糖尿病小鼠肝脏病理组织切片

Fig.3　Histopathology examination of liver in T2DM mice

注: 正常对照组(NC); 模型组(MC); 二甲双胍阳性对照组(MET); OPS 高剂量组(OPS-H); OPS 中剂量组(OPS-M); OPS 低剂量组(OPS-L); 放大倍数为 200×; 黄色箭头: 肝细胞脂肪变性形成的空泡; 图 4 同。

综上, OPS-M 组不仅在降低空腹血糖、调节胰岛素抵抗和改善血脂异常等关键指标上显示出良好效果, 而且对肝肾组织的保护作用也较为明显, 因此, 选择牡蛎多糖中剂量组的小鼠样本进行后续肠道菌群和代谢组学检测。

2.4　OPS 对 T2DM 小鼠肠道菌群恢复的影响

2.4.1　各组小鼠肠道菌群 α 多样性分析　α 多样性是指在特定区域或者生态系统内物种的多样性, 分析

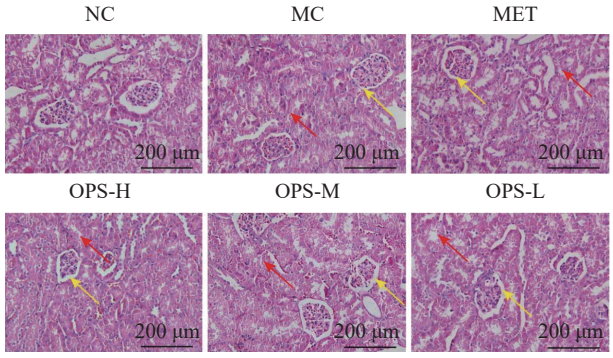


图 4　2 型糖尿病小鼠肾脏病理组织切片

Fig.4　Histopathology examination of kidney in T2DM mice

注: 黄色箭头: 肾小球肥大; 红色箭头: 肾间质充血水肿。

α 多样性的指标包括 Chao1、Shannon 和 Simpson 指数。如图 5 所示, 与 NC 组比较, MC 组 Shannon 指数(体现菌群多样性)极显著升高(P<0.001), Chao1 指数(体现菌群丰富度)降低、Simpson 指数(体现菌群多样性)升高, 经 OPS 干预后, 各指数有回调趋势。表明 T2DM 小鼠的肠道菌群丰富度降低、多样性增加, OPS 的干预可以改善 T2DM 小鼠肠道菌群的失调。

2.4.2　各组小鼠肠道菌群 β 多样性分析　使用基于 Bray Curtis 距离的主坐标分析(Principal co-ordinates analysis, PCoA)对小鼠肠道菌群 β 多样性进行分析。结果如图 6 所示, NC 组和 MC 组样本呈现出明显的分离趋势, 分别聚集在不同的区域。这表明 T2DM 小鼠的肠道菌群组成与 NC 组小鼠存在显著

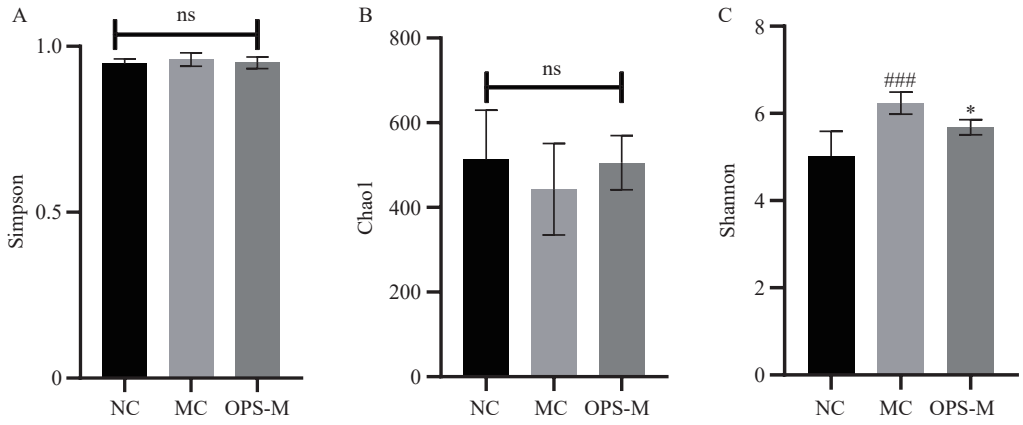


图 5　各组小鼠肠道菌群 α 多样性比较

Fig.5　Comparison of α-diversity of gut microbiota among mice in different groups

注：A：Chao1 指数；B：Simpson 指数；C：Shannon 指数；n=6。

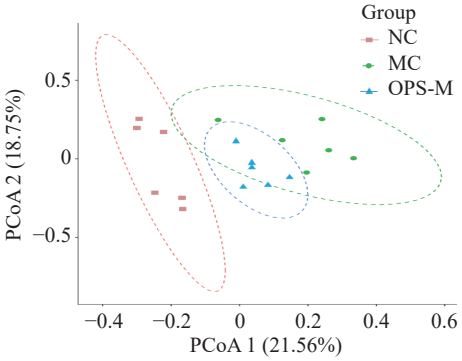


图 6　小鼠肠道菌群 β 多样性的 PCoA 分析

Fig.6　PCoA analysis of β-diversity of mouse intestinal flora

差异。这种差异可能是由于 T2DM 的病理生理变化导致肠道微环境的改变，从而影响了微生物群落的结构和功能。OPS-M 组的样本在 PCoA 图上与 MC 组有一定的重叠，但部分样本也呈现出分离趋势。这表明牡蛎多糖干预对 T2DM 小鼠的肠道菌群组成有一定的调节作用。

2.4.3　各组小鼠肠道菌群物种组成及差异分析

2.4.3.1　基于门水平的肠道菌群物种结构分析　如图 7 所示，在门水平上，小鼠的肠道微生物主要由厚壁菌门（Firmicutes）、拟杆菌门（Bacteroidetes）、放线菌门（Actinobacteria）和变形菌门（Proteobacteria）组成，其中 Bacteroidetes 和 Firmicutes 占比较大。与 NC 组比较，MC 组 Firmicutes 相对丰度显著增加（P<0.01），Bacteroidetes 相对丰度显著降低（P<0.05），Firmicutes/Bacteroidetes（F/B）显著升高（P<0.01）。与 MC 组相比，经 OPS-M 灌胃的小鼠 Firmicutes 相对丰度显著降低（P<0.05），Bacteroidetes 相对丰度显著升高（P<0.01），F/B 的值显著降低（P<0.001），表明 OPS 可以促进 T2DM 小鼠肠道微生物群的恢复。有研究表明，F/B 的值与血糖水平呈正相关，且在肥胖或糖尿病小鼠肠道中门水平肠道菌群有同样的变化趋势[18−19]。

2.4.3.2　基于属水平的肠道菌群物种结构分析　小鼠肠道菌群属水平的相对丰度如图 8 所示。从图中可以看出，各组小鼠肠道优势菌群主要为 *Muribaculaceae*、拟杆菌属（*Bacteroides*）、f_Lachnospiraceae|g_uncultured、*Ileibacterium* 等。与 NC 组相比，MC 组小鼠上调了 *Muribaculaceae*、*Rikenellaceae*_RC9_gut_group、*Lachnospiraceae*_NK4A136_group、*Dubosiella*（杜氏杆菌属）、f_Lachnospiraceae|g_uncultured、*Alistipes*（另枝菌属）相对丰度；下调了拟杆菌属、*Ileibacterium*、*Alloprevotella*、*Bifidobacter*-

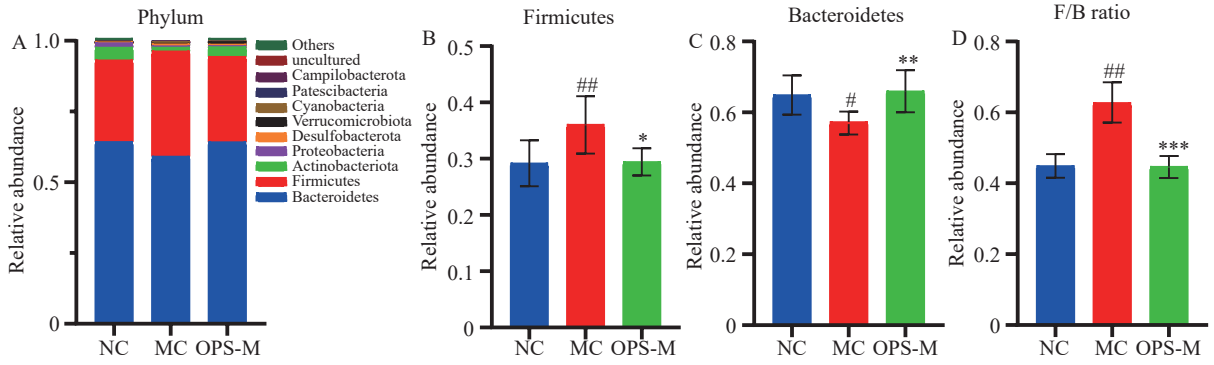


图 7　小鼠肠道菌群门水平的物种结构分析

Fig.7　Species structure analysis at mice intestinal microflora level

注：A：门水平物种相对丰度；B：厚壁菌门相对丰度；C：拟杆菌门相对丰度；D：厚壁菌门与拟杆菌门相对丰度的比值；n=6。

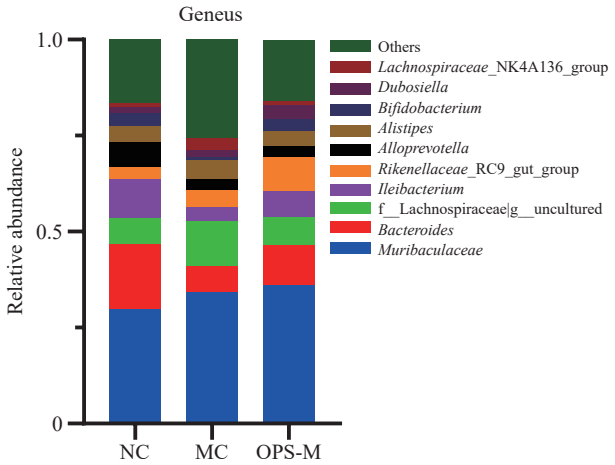


图 8 小鼠肠道菌群属水平的物种结构分析

Fig.8 Species structure analysis at the genus level of mice intestinal flora

ium(双歧杆菌属)相对丰度。经 OPS 灌胃后,上调了拟杆菌属、双歧杆菌属相对丰度,下调了 *Lachnospiraceae*_NK4A136_group、 f_Lachnospiraceae|g_uncultured、另枝菌属相对丰度。其中拟杆菌属和双歧杆菌属是健康成人小肠常见的优势菌属[20−21],表明 OPS 在属水平上对 T2DM 小鼠肠道菌群结构有正向调节作用,即增加与糖脂代谢相关的益生菌丰度,抑制有害菌的生长。

2.4.4 LEFSe 多级物种差异分析 为明确 OPS 干预对小鼠属水平上的肠道菌群造成的影响,采用 LEfSe(LDA Effect Size)对不同组小鼠的肠道菌群进行差异性分析,默认 LDA 值大于 2 的物种为组间具有统计学差异的标志菌属。如图 9A,NC、MC 和 OPS-M 组关键菌属分别有 3、11 和 9 个,NC 组中的菌群为 *Ileibacterium* 属、拟杆菌属(*Bacteroides*)和 *Parasutterella* 属;MC 组中的关键菌群为普雷沃氏菌属(*Alloprevotella*)、苏黎世杆菌属(*Turicibacter*)、*Gastranaerophilales*、*Oscillibacter*、*Candidatus_Arthromitus*、*Ruminococcus*、*Incertae_Sedis*、*Eubacterium__xylanophilum*_group、 *Lachnospiraceae*_UCG_001、UCG_007 和 *Harryflintia*;OPS-M 组中的关键菌群为 *Muribaculaceae*、*Rikenellaceae*_RC9_gut_group、*Clostridium_sensu_stricto*_1、*Christensenellaceae*_R_7_group、*Eubacterium*_brachy_group、*Candidatus_Soleaferrea*、*Anaerofustis* 和一些非培养菌属(uncultured)。如图 9B,MC 组与 NC 相比,*Bac-*

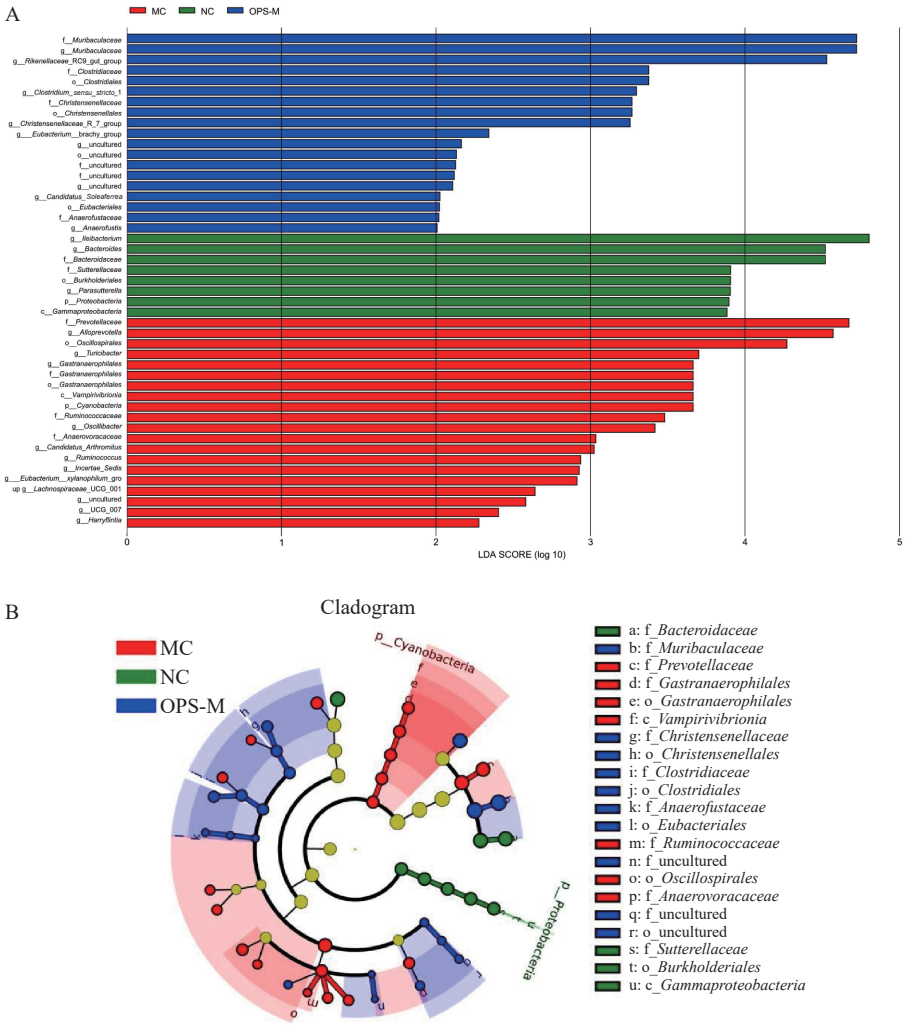


图 9 LDA 值(A)和 LEfSe 多级物种差异分析(B)

Fig.9 LDA histogram (A) and LEfSe multilevel species difference analysis (B)

teroidaceae、*Muribaculaceae* 等呈现差异富集；OPS-M 组部分逆转了这些菌群结构的偏移，提示其可能通过调节特定菌群的系统发育分支发挥干预作用。现有研究发现，在 T2DM 患者中，拟杆菌的丰度降低，导致肠道屏障功能受损，加剧炎症反应[22]。此外，已有研究将慢性炎症与 T2DM 的发生联系起来[23]。已有研究证实 *Muribaculaceae* 与结肠中的羟基脂肪酸的脂肪酸酯水平高度相关，从而增强血清中的花生四烯酸和亚油酸，并促进肠中 GLP-1 的释放和胰腺中的胰岛素分泌，从而减轻胰岛素抵抗并表现出降血糖作用[24]。综上，OPS 能够调节 T2DM 小鼠的肠道菌群结构，增加有益菌的丰度，降低有害菌的丰度。

2.5　OPS 干预 2 型糖尿病小鼠的粪便代谢组学分析

2.5.1　粪便代谢物分析　采用 LC-MS 联用技术，在正、负离子模式下检测分析小鼠粪便代谢物。主成分分析（Principal component analysis, PCA）结果显示了 NC 组与 MC 组、MC 组与 OPS-M 组总体分布趋势和组间样本的差异度（图 10A、B），表明 3 组间存在系统性代谢差异。

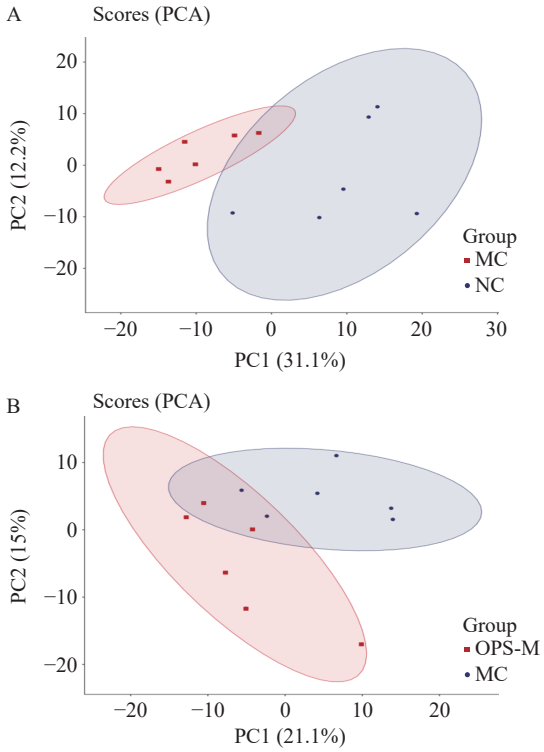


图 10　各组小鼠的粪便代谢组学分析

Fig.10　Fecal metabolomic analysisof mice in each group

注：A: NC 组与 MC 组的 PCA 得分图；B: MC 组与 OPS-M 组的 PCA 得分图。

2.5.2　差异代谢物的筛选和鉴别　基于 OPLS-DA 模型，以 VIP>1.0 和 P<0.05 为条件筛选差异代谢物，筛选 NC 组与 MC 组、MC 组与 OPS-M 组之间具有差异的代谢产物，最终筛选出 87 种具有显著性差异的代谢物，其中正离子模式下有 53 个，负离子模式下有 34 个。经 OPS 治疗后，显著下调了胆汁酸中的甘氨胆酸（Glycocholic acid）、甘氨石胆酸（Lithocholylglycine）、3-脱氢胆酸（3-dehydrocholic acid）、脂肪酸中的硬脂酸（Stearidonic acid）、十二烷二酸（Dodecanedioic acid）和氨基酸中的高精氨酸（L-homoarginine）、乙酰赖氨酸（N.epsilon.-acetyl-l-lysine）等，显著上调脂肪酸中的（2E,4E）-己二烯酸（（2E,4E）-hexa-2,4-dienoic acid）、二十碳烯酸（Eicosenoic acid）、芥酸（Erucic acid）、氨基酸中的精氨酰-丙氨酸（Arg-Ala）、亮氨酰-天冬氨酰-赖氨酸（Leu-Asp-Lys），提示 OPS 能使 T2DM 小鼠的粪便代谢物发生明显变化以改善 T2DM 糖脂代谢紊乱（附表 1，详见本刊官网 http://www.spgykj.com/文章的网络版）。其中，OPS 上调的（2E,4E）-hexa-2,4-dienoic acid、Eicosenoic acid、Erucic acid 均为不饱和脂肪酸，可以降低胆固醇和甘油三酯的含量，从而改善 T2DM 的脂代谢[25]。

2.5.3　代谢通路分析　为了进一步探究代谢物间的相互关系，将鉴定得到的差异代谢物导入 MetaboAnalyst 6.0 数据库进行代谢通路富集，获得代谢通路气泡图（图 11）。与 NC 组比较，MC 组共筛选得到 34 条与 T2DM 显著相关的代谢通路，包括酪氨酸代谢、α-亚麻酸代谢、类固醇激素生物合成、淀粉和蔗糖代谢、嘧啶代谢等，这些代谢通路的变化引发了 T2DM。OPS-M 组与 MC 组对比筛选到的 23 条富集的通路主要包括 D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢、乙醛酸和二羧酸代谢、酮体合成与分解、氮代谢、氨基酰 tDNA 的生物合成等。二者交集的 16 个差异代谢物富集通路为组氨酸代谢、α-亚麻酸代谢、酮体合成与分解、丁酸代谢等。

研究表明，α-亚麻酸（α-Linolenic acid, ALA）代谢通路可能介导 OPS 对 T2DM 的治疗作用。动物实验证实富含 ALA 的饮食可显著改善糖尿病模型小鼠的糖脂代谢异常[26−27]。我国前瞻性队列研究提示 ω-3 多不饱和脂肪酸摄入量与 T2DM 风险呈负相关[28]。本实验发现 OPS 干预显著逆转了 T2DM 小鼠粪便中二十碳烯酸和芥酸水平（附表 1，详见本刊官网 http://www.spgykj.com/文章的网络版），提示其可能通过调控 ALA 代谢途径发挥治疗效应。

3-羟基丁酸（3-Hydroxybutyrate, 3HB），也称 β-羟基丁酸，作为脂肪代谢关键产物，在糖尿病状态下因脂肪动员增强而异常升高，其血液浓度达 9.1 mmol/L 时可引发酮症酸中毒[29−30]。研究显示 3HB 通过调控 PPARγ 磷酸化影响胰岛素敏感性相关基因表达[31]。本研究中 MC 组粪便 3HB 水平显著升高，经 OPS 干预后有效回调（附表 1，详见本刊官网 http://www.spgykj.com/文章的网络版），提示其降糖机制可能与调控酮体代谢平衡相关。

2.6　OPS 干预 2 型糖尿病小鼠的靶向胆汁酸代谢组学分析

采用靶向代谢组学的方法对 NC 组、MC 组和 OPS-M 组小鼠血清中的胆汁酸进行研究，共检测到

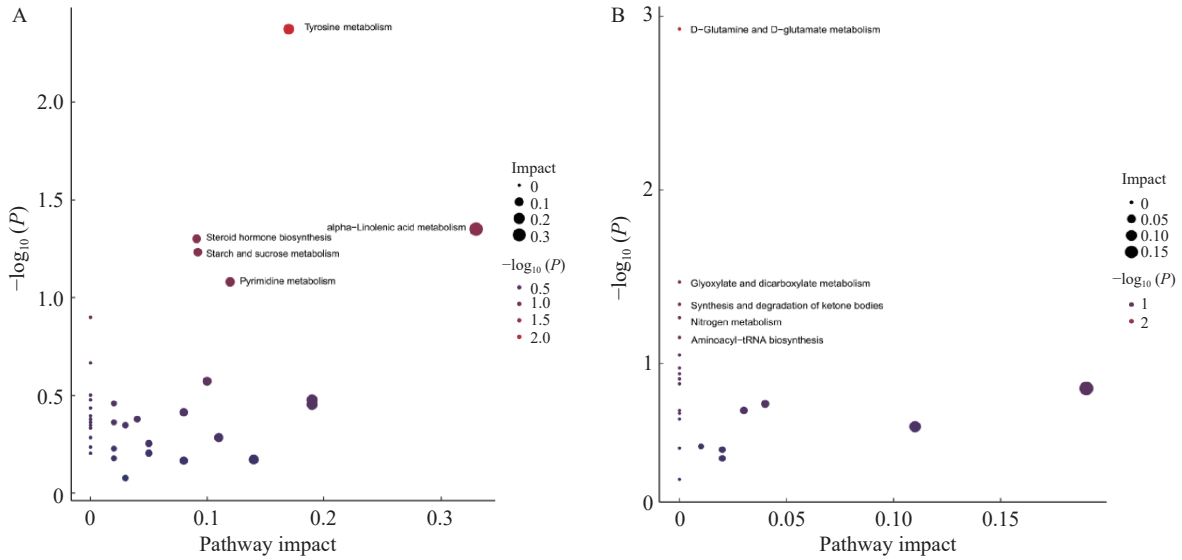


图 11　T2DM 造模及 OPS 对小鼠的代谢通路影响

Fig.11　Effects of T2DM modeling and OPS on metabolic pathways in mice

注: A: NC 组 vs MC 组; B: MC 组 vs OPS-M 组。

25 种胆汁酸。将测定出来的 25 种胆汁酸按照 NC 组和 MC 组、MC 组和 OPS-M 组进行 OPLS-DA 分析, 结果显示, OPS 干预显著改变了 T2DM 小鼠的胆汁酸代谢谱(图 12A、B)。筛选 VIP 评分大于 1 的胆汁酸进行分析。如图 12C 所示, 在 NC 组与 MC 组的 OPLS-DA 血清 BA 谱中, *β*-鼠胆酸(*β*-Muricholic acid, *β*-MCA)、胆酸(Cholic acid, CA)、脱氧胆酸(Deoxycholic acid, DCA)、牛磺鹅去氧胆酸(Taurochenodeoxycholic acid, TCA)、牛磺脱氧胆酸(Taurodeoxycholic acid, TDCA)、牛磺鼠胆酸(Tauromuricholic acid, TMCA)在 VIP 评分中排名较高, 其中, DCA、TCA、TDCA、TMCA 含量升高, *β*-MCA、CA 含量降低。如图 12D 所示, 对 MC 组与 OPS-M 组胆汁酸的 OPLS-DA 分析中, CA、DCA、TCA、牛磺猪去氧胆酸(Taurohyodeoxycholic acid, THDCA)的 VIP 评分较高, 其中, CA 含量升高,

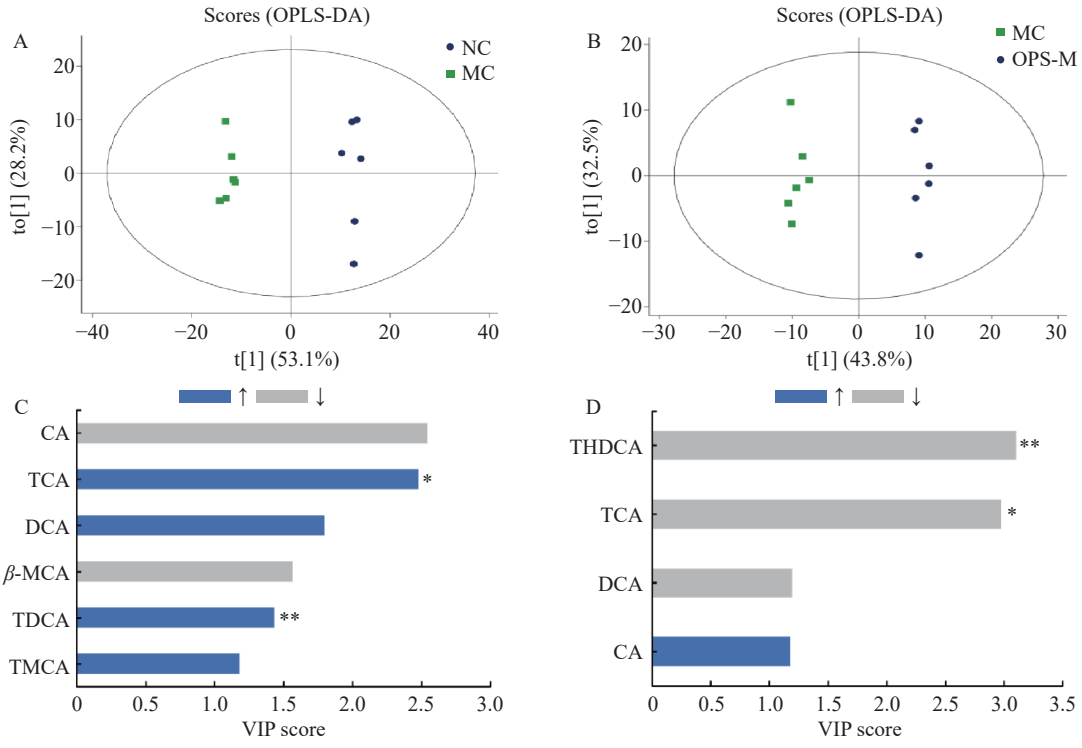


图 12　OPS 对 T2DM 小鼠胆汁酸代谢的影响

Fig.12　Impact of OPS on bile acid metabolism in mice

注: A~B 是血清 BA 谱的 OPLS-DA 分析; C~D 是基于血清 BA 图谱的 OPLS-DA 模型得出的 VIP 得分大于 1 的胆汁酸, 其中 C: NC 组 vs MC 组, D: MC 组 vs OPS-M 组; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001。

DCA、TCA、THDCA 含量降低。将上述两两分析得到的胆汁酸取交集，得到 3 种 OPS 调节的与 T2DM 相关的胆汁酸：CA、DCA、TCA。TCA 在 MC 组中显著升高（P<0.05），在 OPS 干预后，TCA 含量显著降低（P<0.05），此外 DCA 也有同样的趋势，CA 变化虽不显著，但仍有在 T2DM 小鼠血清中下降经 OPS 干预后上升的趋势。

BA 在肝脏中由胆固醇合成，主要通过经典途径和替代途径生成 CA 和鹅去氧胆酸（CDCA），在小鼠中还产生鼠胆酸和熊去氧胆酸（UDCA）[32−34]。BA 通过 FXR 和 TGR5 参与糖脂代谢的调节[35]。FXR 促进 FGF15/19 的分泌，进而通过与肝成纤维细胞生长因子受体 4（FGFR4）/β-Klotho 蛋白结合，促进肝糖原合成和降低血糖，同时减轻 T2DM 小鼠的体重增加、葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗[36]。TGR5 则通过促进肠道 L 细胞分泌 GLP-1 来调节血糖[37]。本研究结果发现，OPS 能够促进 T2DM 小鼠 CA 的分泌，同时减少 DCA 和 THDCA 的含量。CA、CDCA 是 FXR 有效的胆汁酸配体[38]，而 THDCA 对 FXR 受体具有拮抗作用，说明 OPS 可能通过增加胆汁酸中 FXR 的激动剂 CA 和减少 FXR 的拮抗剂来促进 FXR 的表达，从而调节 T2DM 小鼠的糖代谢。

2.7　糖代谢指标、肠道菌群和胆汁酸谱综合分析

OPS 干预改变了胆汁酸成分和肠道菌群的结构，为明确胆汁酸与肠道菌群间的相互作用及其对糖代谢的影响，对其进行 Spearman 相关性分析（图 13）。肠道菌群通过一系列酶促反应，将初级 BA 转变为次级 BA，TGR5 主要由次级 BA 激活[39]，是肠道菌群和 BA 相互作用的靶点。在解偶联阶段，肠道中乳杆菌、双歧杆菌属和梭菌属等肠道微生物具有 BA 水解酶（BSH）活性，能解离宿主的初级 BA，促进 BA 外排，减弱肠道 FXR 的激活作用，使 CYP7A1 表达增加，从而减少胆固醇的堆积[40−42]。而游离胆汁酸能够通过破坏细菌 DNA 的高级结构（如双螺旋稳定性），干扰其蛋白质生物合成过程，从而选择性抑制对 BA 敏感的微生物增殖[43−44]。此外，口服 BA 能显著减少小肠内细菌的异常迁移，并抑制条件致病菌的过度繁殖[45]。基于以上，肠道菌群和胆汁酸之间的相互作用是复杂而紧密的，它们共同塑造宿主的代谢平衡，并对机体健康产生影响。

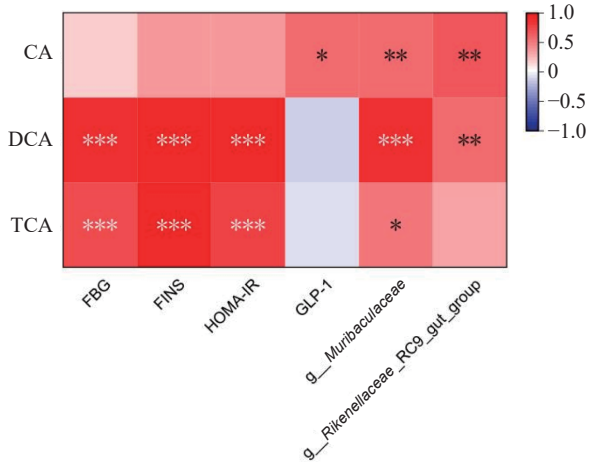


图 13　糖代谢指标、肠道菌群和胆汁酸谱 Spearman 相关性分析

Fig.13　Spearman correlation analysis of glycometabolic indicators, gut microbiota, and bile acid profile

注：*P<0.05（显著），**P<0.01（极显著），***P<0.001（非常显著）。

在本研究中，Spearman 相关性分析发现，部分胆汁酸与肠道菌群存在显著相关性（图 13）。其中 g_*Muribaculaceae*、g_*Rikenellaceae*_RC9_gut_group 与 CA、DCA 呈极显著正相关（P<0.01）；DCA、TCA 与 FBG、FINS、HOMA-IR 呈非常显著正相关（P<0.001），研究结果充分说明胆汁酸代谢和肠道菌群与 T2DM 的发生存在关联，并且 OPS 可能通过改善肠道菌群失调来调节胆汁酸从而对改善 T2DM 具有积极作用。

若缺少肠道菌群在胆汁酸代谢过程中的参与，宿主胆汁酸的信号传递可能会受到干扰，进而对多个宿主生理过程造成影响[46−47]。OPS 干预后多种胆汁酸含量下降，其中 3-dehydrocholic acid 与 T2DM 风险呈正相关[48]。

3　结论

通过研究牡蛎多糖对链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病小鼠的改善效果实验，发现 OPS 能够有效改善 T2DM 小鼠的体质量、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等指标，减轻肝肾组织损伤。OPS 通过调节肠道菌群结构，改变其 α 和 β 多样性指数，使其向正常对照组恢复，从而可能通过改善肠道菌群失调来调节胆汁酸代谢，对改善 T2DM 具有积极作用。粪便代谢组学分析显示，OPS 干预后，代谢通路变化主要涉及组氨酸代谢、α-亚麻酸代谢、酮体合成与分解等，这些代谢途径的变化可能与 OPS 对 T2DM 的改善作用有关。特别是 OPS 能够显著上调不饱和脂肪酸（如（2E,4E）-己二烯酸、二十碳烯酸、芥酸）的水平，这些不饱和脂肪酸可以降低胆固醇和甘油三酯的含量，从而改善 T2DM 的脂代谢。

本研究系统阐明了 OPS 通过菌群-代谢轴改善糖脂代谢的作用模式，为天然多糖在糖尿病干预中的应用提供了理论依据。然而，后续研究仍需深入解析 OPS 的构效关系及活性成分鉴定，明确菌群特异性调控与胆汁酸/糖脂代谢的因果关联，进行长期给药安全性评价，并设计合理的临床转化研究，以推动 OPS 从基础研究向实际应用的转化。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] LI J, CHEN Y, LIU Q, et al. Mechanistic and therapeutic links between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus[J]. Clinical and Experimental Medicine, 2023, 23(2): 287−299.

[2] ENGLAND CY, ANDREWS RC. James Lind Alliance research priorities: Should diet and exercise be used as an alternative to drugs for the management of type 2 diabetes or alongside them?[J]. Diabetic Medicine, 2020, 37(4): 564−572.

[3] MA Y, LIU X, LIU D, et al. Oyster (*Crassostrea gigas*) polysaccharide ameliorates high-fat-diet-induced oxidative stress and inflammation in the liver via the bile acid-FXR-AMPKα pathway[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(28): 8662−8671.

[4] CAI B, PAN J, CHEN H, et al. Oyster polysaccharides ameliorate intestinal mucositis and improve metabolism in 5-fluorouracil-treated S180 tumour-bearing mice[J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 256: 117545.

[5] GETACHEW A T, LEE H J, CHO Y J, et al. Optimization of polysaccharides extraction from Pacific oyster (*Crassostrea gigas*) using subcritical water: Structural characterization and biological activities[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 121: 852−861.

[6] ZHAO G, HOU X, LI X, et al. Metabolomics analysis of alloxan-induced diabetes in mice using UPLC-Q-TOF-MS after *Crassostrea gigas* polysaccharide treatment[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 108: 550−557.

[7] ZHOU Z, SUN B, YU D, et al. Gut microbiota: An important player in type 2 diabetes mellitus[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 834485.

[8] SANNA S, VAN ZUYDAM N R, MAHAJAN A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. Nature Genetics, 2019, 51(4): 600−605.

[9] JIN Q, MA R C W. Metabolomics in diabetes and diabetic complications: Insights from epidemiological studies[J]. Cells, 2021, 10(11): 2832.

[10] GUASCH-FERRÉ M, HRUBY A, TOLEDO E, et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2016, 39(5): 833−846.

[11] LI T, CHIANG J Y L. Bile acid signaling in metabolic and inflammatory diseases and drug development[J]. Pharmacological Reviews, 2024, 76(6): 1221−1253.

[12] WANG G, SI Q, YANG S, et al. Lactic acid bacteria reduce diabetes symptoms in mice by alleviating gut microbiota dysbiosis and inflammation in different manners[J]. Food and Function, 2020, 11(7): 5898−5914.

[13] 薛君, 张莹, 董智慧, 等. GLP-1 类似物对糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病自噬的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(10): 2477−2481. [XUE J, ZHANG Y, DONG Z H, et al. Effects of GLP-1 analogues on autophagy in diabetes mellitus complicated with metabolic associated fatty liver disease[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2024, 44(10): 2477−2481.]

[14] WANG R, YANG X, JIANG Q, et al. Effect of mussel polysaccharide on glucolipid metabolism and intestinal flora in type 2 diabetic mice[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2023, 103(7): 3353−3366.

[15] 张易, 董英, 祝莹, 等. 苦瓜碱提多糖调节 HepG2 细胞胰岛素抵抗的途径[J]. 中国食品学报, 2016, 16(12): 10−16. [ZHANG Y, DONG Y, ZHU Y, et al. The pathway of bitter gourd alkaline-extracted polysaccharides regulating insulin resistance in HepG2 cells[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2016, 16(12): 10−16.]

[16] XU Y, TANG G, ZHANG C, et al. Gallic acid and diabetes mellitus: Its association with oxidative stress[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2021, 26(23): 7115.

[17] SHI X, MA H, TONG C, et al. Hepatoprotective effect of a polysaccharide from *Crassostrea gigas* on acute and chronic models of liver injury[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2015, 78: 142−148.

[18] BERMÚDEZ-HUMARÁN LG, CHASSAING B, LANGELLA P. Exploring the interaction and impact of probiotic and commensal bacteria on vitamins, minerals and short chain fatty acids metabolism[J]. Microb Cell Fact, 2024, 23(1): 172.

[19] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. Nature, 2013, 498(7452): 99−103.

[20] CHEN Z, RADJABZADEH D, CHEN L, et al. Association of insulin resistance and type 2 diabetes with gut microbial diversity: A microbiome-wide analysis from population studies[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(7): e2118811.

[21] VAN DEN BOGERT B, ERKUS O, BOEKHORST J, et al. Diversity of human small intestinal streptococcus and veillonella populations[J]. FEMS Microbiol Ecol, 2013, 85(2): 376−88.

[22] FANG Y, ZHANG C, SHI H, et al. Characteristics of the gut microbiota and metabolism in patients with latent autoimmune diabetes in adults: A case-control study[J]. Diabetes Care, 2021, 44(12): 2738−2746.

[23] DONATH M Y, DINARELLO C A, MANDRUP-POULSEN T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes[J]. Nature reviews Immunology, 2019, 19(12): 734−746.

[24] YUAN L, ZHAO J, LIU Y, et al. Multiomics analysis revealed the mechanism of the anti-diabetic effect of Salecan[J]. Carbohydr Polym, 2024, 327: 121694.

[25] COELHO O G L, da SILVA B P, ROCHA D M U P, et al. Polyunsaturated fatty acids and type 2 diabetes: Impact on the glycemic control mechanism[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(17): 3614−3619.

[26] ZHANG Y, LI Z, LIU X, et al. 3-Hydroxybutyrate ameliorates insulin resistance by inhibiting PPARγ Ser273 phosphorylation in type 2 diabetic mice[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 190.

[27] A M, P B L, M H, et al. Imidazole propionate is increased in diabetes and associated with dietary patterns and altered microbial ecology[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 6448.

[28] KOH A, MANNERÅS-HOLM L, YUNN N O, et al. Microbial imidazole propionate affects responses to metformin through p38γ-dependent inhibitory AMPK phosphorylation[J]. Cell Metabolism, 2020, 32(4): 643-653. e4.

[29] KOH A, MOLINARO A, STÅHLMAN M, et al. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1[J]. Cell, 2018, 175(4): 947−961. e17.

[30] WARMBRUNN M V, ATTAYE I, ARON-WISNEWSKY J, et al. Oral histidine affects gut microbiota and MAIT cells improving glycemic control in type 2 diabetes patients[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2370616.

[31] YUE H, LIU W, ZHANG W, et al. Dietary low ratio of n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids improve type 2 diabetes mellitus via activating brown adipose tissue in male mice[J]. J Food Sci,

2021, 86(3): 1058−1065.
[32] 张建永, 张滨, 段灿灿. 交泰丸治疗糖尿病的理论基础及应用[J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 554−557. [ZHANG J Y, ZHANG B, DUAN C C. Theoretical basis and application of Jiaotai pill in the treatment of diabetes mellitus[J]. World of Chinese Medicine, 2016, 11(3): 554−557.]
[33] 马如风, 王丽丽, 郭鱼波, 等. 肉桂治疗 2 型糖尿病的理论基础及临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(3): 409−411. [MA R F, WANG L L, GUO Y B, et al. The theoretical basis and clinical study of cinnamon in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine, 2016, 22(3): 409−411.]
[34] MAHMOUD A A A, ELSHAZYLY S M. Ursodeoxycholic acid ameliorates fructose-induced metabolic syndrome in rats[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106993.
[35] WAHLSTRÖM A, SAYIN S I, MARSCHALL H, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 41−50.
[36] XIE C, HUANG W, YOUNG R L, et al. Role of bile acids in the regulation of food intake, and their dysregulation in metabolic disease[J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1104.
[37] SUN R, YANG N, KONG B, et al. Orally administered berberine modulates hepatic lipid metabolism by altering microbial bile acid metabolism and the intestinal FXR signaling pathway[J]. Molecular Pharmacology, 2017, 91(2): 110−122.
[38] SAYIN S I, WAHLSTRÖM A, FELIN J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist[J]. Cell Metabolism, 2013, 17(2): 225−235.
[39] CAO R, CRONK ZX, ZHA W, et al. Bile acids regulate hepatic gluconeogenic genes and farnesoid X receptor via G(alpha)i-protein-coupled receptors and the AKT pathway[J]. J Lipid Res, 2010, 51(8): 2234−2244.
[40] LUO M, YAN J, WU L, et al. Probiotics alleviated nonalcoholic fatty liver disease in high-fat diet-fed rats via gut microbiota/FXR/FGF15 signaling pathway[J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 2264737.
[41] RIDLON J M, IKEGAWA S, ALVES J M, et al. *Clostridium scindens*: A human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens[J]. J Lipid Res, 2013, 54(9): 2437−49.
[42] FOGELSON K A, DORRESTEIN P C, ZARRINPAR A, et al. The gut microbial bile acid modulation and its relevance to digestive health and diseases[J]. Gastroenterology, 2023, 164(7): 1069−1085.
[43] BOURGIN M, KRIAA A, MKAOUAR H, et al. Bile salt hydrolases: At the crossroads of microbiota and human health[J]. Microorganisms, 2021, 9(6): 1122.
[44] BUSTOS A Y, FONT DE VALDEZ G, FADA S, et al. New insights into bacterial bile resistance mechanisms: The role of bile salt hydrolase and its impact on human health[J]. Food Research International (Ottawa, Ont.), 2018, 112: 250−262.
[45] FUCHS C, CLAUDEL T, TRAUNER M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides[J]. Seminars in Liver Disease, 2013, 33(4): 330−342.
[46] GRÜNER N, MATTNER J. Bile acids and microbiota: Multifaceted and versatile regulators of the liver-gut axis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1397.
[47] GUO X, OKPARA E S, HU W, et al. Interactive relationships between intestinal flora and bile acids[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8343.
[48] JIANG Z, SUN T Y, HE Y, et al. Dietary fruit and vegetable intake, gut microbiota, and type 2 diabetes: Results from two large human cohort studies[J]. BMC medicine, 2020, 18(1): 371.