

·综述·

本文引用:王语晴,郭婉琴,肖洪彬,牛雯颖. 2型糖尿病中医证候及中药复方的代谢组学研究[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(6):962-966.

2型糖尿病中医证候及中药复方的代谢组学研究

王语晴,郭婉琴,肖洪彬,牛雯颖*
(黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

〔摘要〕 代谢组学作为系统生物学研究领域的一门新兴学科,可以对小分子代谢终端产物进行动态、多元化的网络检测。2型糖尿病是以糖、脂代谢紊乱为主要特征的慢性代谢性疾病。本文通过代谢组学技术探讨不同证候2型糖尿病患者或动物模型及中药复方作用下生物体内代谢方式的改变和代谢产物的差异。根据特异性代谢产物的变化,以期对2型糖尿病中医辨证的分型和复方药效机制的研究提供参考依据。

〔关键词〕 代谢组学;2型糖尿病;中医证候;中药复方

〔中图分类号〕R259;R587

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.06.028

Metabonomics Study on Traditional Chinese Medicine Syndromes and Compound Prescriptions of Type 2 Diabetes

WANG Yuqing, GUO Wanqin, XIAO Hongbin, NIU Wenyong*
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin, Heilongjiang 150040, China)

〔Abstract〕 As an emerging discipline in the field of systems biology research, metabolomics can conduct dynamic and diversified network detection of small molecule metabolic end products. Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease characterized by disorders of glucose and lipid metabolism. In this paper, metabolomics techniques are used to explore the changes in metabolism and the differences in metabolites in organisms under the action of different syndromes of type 2 diabetes patients or animal models and Chinese herbal compound. According to the changes of specific metabolites, it is hoped to provide a reference for the research on the type of traditional Chinese medicine syndrome differentiation of type 2 diabetes and the study of the compound pharmacodynamic mechanism.

〔Keywords〕 metabolomics; type 2 diabetes; traditional Chinese medicine syndrome; Chinese herbal compound

糖尿病是由于胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷引起的,以慢性血糖升高为特征的代谢疾病。有研究^[1]报道,截止到2017年,世界范围内约有4.5亿的糖尿病患者,预计2045年患者总人数将达到6.93亿。因此,深入开展糖尿病研究工作迫在眉睫。中医药作为朴素唯物主义哲学观与几千年临床经验相结合的实践产物,药效温和持久,在改善胰岛功能及其

并发症防治方面有着独到的见解与思路。代谢组学是一种根据内、外源刺激对生物体代谢网络的影响,来研究该机体病理状态的技术手段^[2-3]。如今,凭借着高分辨率、高灵敏性及高通量的检测优势^[4],代谢组学技术广泛应用于糖尿病生物标志物检测中,从代谢角度为中医药控制血糖提供了新的研究思路和方法。

〔收稿日期〕2021-01-08

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(82074326)。

〔作者简介〕王语晴,女,在读硕士研究生,研究方向:方剂配伍规律及方剂作用机理研究。

〔通信作者〕*牛雯颖,女,博士,研究员,E-mail:nwy012603001@126.com。

1 代谢组学在中医证候和中药复方研究中的意义

组方遣药,方随证出,中医论治的关键在于辨证。目前,疾病分型多依赖医生的诊疗经验而缺乏客观、统一的标准和指标支撑,且证型繁杂多变,治疗侧重点也不尽相同^[5]。中药复方作为中医治疗疾病的传统方式之一,虽然疗效得到了临床检验,但其起效物质、作用形式却长期得不到科学阐释。究其根本原因在于中药复方具有多个活性成分,通过多组分、多靶点协同作用实现人体疾病的诊治与调节^[6]。因此,解释复杂证候的病变物质及作用的途径,从而综合准确地评价方剂的作用效果,成为现代医学领域研究的重点,而代谢组学正好满足这一点^[7]。

1.1 代谢组学在糖尿病中医证候研究中的意义

中医证候反映了某一时刻生物体外在宏观表现,代谢组学则阐释了其内在微观变化^[8]。机体在不同的生理、病理状态下代谢功能的变化会产生不同的代谢产物,物质这种病理代谢通路或代谢网络特异性的改变,与中医证型存在着“证相关代谢谱群”^[9]。利用代谢组学分析不同中医证候代谢产物的差异,明确证型中相关物质的变化趋势,这种生物信息学方法分析出的“证相关代谢谱群”可使中医证候的诊断更加科学、量化,降低主观因素的干扰^[10-12]。

陈爱娟等^[13]利用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用(UPLC-Q-TOF-MS)的代谢组学技术和偏最小二乘-判别式分析法(PLS-DA)来分析中医证型 2 型糖尿病患者的血清内源性代谢物,明显分辨出了阴虚热盛、气阴两虚和血瘀气滞这 3 种患者的证型,结果表明代谢组学技术可以通过揭示不同“证”生物标志物来阐明疾病证候演变的生理病理学基础^[14]。代谢产物或途径与不同证候所存在的这种关联性,有助于进一步探索糖尿病中医“证”的生物学基础。

1.2 代谢组学在糖尿病中药复方研究中的意义

中药复方配伍复杂,代谢产物多样且含量难以测量^[15],其研究思路和方法也受到了局限。代谢组学应用到中药复方领域中,以其全景式、整体性、综合性的技术特点,通过检测机体内的复方药效物质的动态性变化,筛选和鉴定出特异性生物标志物来揭示中药作用的相关代谢途径^[16-17]。

王静等^[18]运用气相色谱-质谱联用技术(GC-MS),通过主成分分析法(PCA)分析发现:与模型组相比,黄连、生地黄配伍组 2 型糖尿病大鼠尿液代谢轨迹发生了变化,其中 7 种差异代谢物含量升高,苯甲酸、2,3-二羟基丁酸等物质出现显著回调,这种系统生物学手段为黄连、生地黄降糖疗效评价提供了新的思路。通过分析糖尿病相关代谢产物来评价整体药效系统的新策略,动态地揭示了降糖复方的科学内涵,有助于促进中药药物疗效的定量评价,并进一步探索潜在的药效物质基础^[19]。

2 糖尿病中医证候的代谢组学研究

中医认为,阴虚燥热、本虚标实为消渴的发病机制,其中阴虚为本、燥热为标。仝小林^[20]将糖尿病分为郁、热、虚、损 4 个不同阶段。早中期出现以脾虚胃热和中满内热为核心病机的郁热阶段,中晚期则以阴虚燥热为主,到了损的阶段多出现夹痰、毒、瘀等病理产物。本文根据糖尿病由虚及损的病理演变过程,查找近些年利用代谢组学技术对糖尿病中医证型研究的相关文献,对以下证候展开叙述。

2.1 脾气虚证

消渴病是“卫虚荣竭”所致发病,源于气虚不足,尤以脾气之虚多见。杨宇峰等^[21]通过 UPLC-Q-TOF-MS 技术检测脾气虚证 2 型糖尿病大鼠的血浆小分子代谢产物,发现大鼠血浆中的硬脂酸、2-羟基丁酸、酪氨酸、苯丙氨酸等 6 种小分子代谢物水平发生了明显上调,机体内小分子代谢物的变化与脂类、糖类、氨基酸类代谢紊乱有关,从体内代谢角度揭示了脾气虚证 2 型糖尿病相关的潜在生物标志物。

2.2 气阴两虚证

消渴病情迁延,燥热伤阴,阴虚及气,气虚和阴虚同时并见。吴小秋等^[22]在气阴两虚型消渴患者的血清代谢产物中发现了溶血磷脂酸、磷脂酰乙醇胺、神经节苷脂等主要潜在生物标志物,其中涉及到氨基酸、脂肪酸等重要代谢途径。苏君梅等^[23]在临床研究发现,相较于非气阴糖尿病患者,气阴两虚组 GC-MS 尿液分析中的甘氨酸、D-半乳糖、木糖醇、马尿酸发生了显著差异。为研究气阴两虚证 2 型糖尿病大鼠血清小分子代谢产物的定量表达,曾梦莹等^[24]采用 PLS-DA 分析后发现血清中的 α -葡萄糖、 β -葡萄糖以及组氨酸含量明显增加,乙烷基甘氨酸、甲

酸则表现出了明显的下调趋势。根据相关实验研究可以看出,气阴两虚证机体内出现了严重的脂肪、氨基酸代谢紊乱及糖酵解代谢障碍,而这些差异性代谢产物可能是确定气阴两虚糖尿病的生物标记物和中医辨证分型的物质基础。

2.3 血瘀证

中医有“百病皆有瘀”的说法。瘀血是消渴之标,贯穿疾病始终,并呈进行性发展。楚淑芳等^[25]采集血瘀证患者的血液标本,运用核磁共振(NMR)进行了定量代谢组学分析,得出患者体内的丙酮、乙酰乙酸、 α -羟基丁酸等 9 种代谢产物发生上调,延胡索酸、柠檬酸等 5 种代谢产物出现下调,两组患者血浆代谢产物存在的显著差异主要存在于脂肪酸氧化、氨基酸代谢、三羧酸循环等代谢途径中,提示血瘀证 2 型糖尿病的发病机制可能是脂肪代谢、氨基酸代谢紊乱以及能量代谢障碍导致的。苏君梅等^[26]对血瘀证患者的尿液进行 GC-MS 分析后发现了 3 种差异性代谢产物水平的上调,其中,D-葡萄糖和肌醇可能成为血瘀脉络证 2 型糖尿病的特异性的潜在代谢标记物,提示血瘀证患者体内出现了严重的糖代谢通路紊乱和多元醇通路的异常。

2.4 痰瘀互阻证

痰、瘀既是消渴的病理性产物,亦是致病因素。脾失健运,酿为膏脂,则痰浊内盛,浸淫脉道,妨碍血行。气血运行不畅则为瘀,继而痰凝、血瘀互相交结^[27]。潘秋等^[28]运用 GC-MS 对造模 6 周的痰瘀互阻 2 型糖尿病大鼠的尿液进行分析,发现大鼠体内 D-葡萄糖酸、L-抗坏血酸、戊二酸和十八烷酸等多个小分子代谢物含量增加。尿液特征性代谢产物生理病理状态下的不同变化表明:痰瘀互阻证 2 型糖尿病的发生和尿液代谢物的变化与糖尿病大鼠体内氧化应激及脂类代谢发生异常有关,这些体内的小分子化合物可能是与痰瘀互阻 2 型糖尿病大鼠模型相关的生物学物质基础。

3 中药复方治疗糖尿病的代谢组学研究

中药复方是祖国传统中医药的瑰宝,通过多靶点、多组分、多环节来防治糖尿病。在中医药整体观、辨证观理论的指导下,借助代谢组学现代科技手段和技术平台来研究糖尿病中药及其复方,对于药物的代谢模式和途径的揭示具有独特的优势^[29-30],能

够更好地阐释中药复方治疗疾病的可靠性和科学性。以下对近几年代谢组学技术在中药复方治疗糖尿病中的相关发现展开叙述。

3.1 益气养阴方——益糖康

益糖康由人参、黄芪、丹参、枸杞子、赤芍、黄连等多种药物组成,具有健脾益气、养阴清热活血的作用。杨宇峰等^[31]在益糖康组大鼠的血清中初步鉴定出了乳酸、1,5 脱水山梨醇、L-苯丙氨酸、L-精氨酸等 8 种潜在内源性代谢生物标志物,充分证明益糖康可以通过调节糖代谢、氨基酸代谢、脂肪代谢、三羧酸循环等多条代谢途径将机体血糖水平控制在维稳状态,有助于进一步探讨益糖康治疗糖尿病气阴两虚证的作用机制。

3.2 养阴活血益气方——丹蛭降糖胶囊

丹蛭降糖胶囊为经验方,根据“益气、养阴、活血”的治则,由牡丹皮、水蛭、菟丝子等 6 味中药组方而成,在临床上多用于糖尿病合并血管疾病的防治。高家荣等^[32]根据丹蛭降糖胶囊组 2 型糖尿病病变大鼠血清代谢谱的变化,分析相关代谢通路发现了 15 个降糖胶囊防治 2 型糖尿病血管病变相关的物质,涉及氨基酸代谢、胆汁酸代谢、脂代谢以及氧化-抗氧化平衡等多个代谢途径。同时,他在大鼠尿液中筛选出了 13 个差异性标志物,其养阴活血作用机制可能与调节能量代谢、色氨酸代谢、酪氨酸代谢和氧化应激状态相关^[33]。此外,实验还发现血液、尿液中内源性小分子物质及代谢途径并不是单独存在的,对血糖的调控是多代谢途径的。与单一化学成分相比,中药复方在控制血糖的同时,也发挥着多代谢途径的调节作用的优势,多途径、多方式地干预糖尿病的发生与发展^[34]。

3.3 补肾益阳方——金匱肾气丸

金匱肾气丸载于《金匱要略》,由干地黄、茯苓、泽泻、桂枝、附子等 8 味中药组成,全方温阳药和滋阴药配伍使用,是温补肾阳、化气利水的经典方剂。李文兰等^[35]应用高效液相色谱-电喷雾离子阱质谱法(HPLC-ESI/MSn)分析金匱肾气丸总苷的有效成分及给药后大鼠血浆代谢产物的变化情况,共鉴定出了 17 个化学成分。赵群菊等^[36]通过 NMR 代谢组学技术在肾气丸组 2 型糖尿病大鼠的血液中检测出乳酸、甜菜碱、苏氨酸等差异内源代谢物,并对涉及的代谢通路进行了研究,发现金匱肾气丸能够显著

改善糖尿病糖、脂代谢的物质基础。代谢组学的研究方法,可以揭示肾气丸干预肾阳虚证的药效作用机制。

3.4 化湿降浊方——香砂六君丸和葛根芩连汤

香砂六君丸由木香、砂仁、党参、白术(炒)、茯苓等药材组成,具有化湿降浊、和胃健脾的功效。医家普遍认为,糖尿病胃轻瘫的病机属脾胃失营、湿浊中阻。冯小可等^[37]等应用代谢组学技术对香砂六君丸组大鼠与糖尿病胃轻瘫模型组大鼠血清中小分子代谢物进行定性和定量分析,结果发现给药组中的草氨酸、鸟氨酸、酪氨酸、D-阿糖醇等水平发生了显著上调,其中,甘油酸、阿糖醇、天门冬酰胺、反式-4-羟基-L-脯氨酸等代谢物含量显著低于模型组,提示香砂六君丸可能通过调节氨基酸代谢来改善糖尿病胃轻瘫大鼠血清的病理代谢物水平来降浊化湿。

葛根芩连汤源于张仲景的《伤寒杂病论》,全方由葛根、黄芩、黄连和甘草组成。四药相配,既能解肌散邪,又能清泄肺胃之实热。现代药理研究^[38]证实,葛根芩连汤主要有效成分小檗碱、黄连碱等生物碱类以及黄芩苷、葛根素等黄酮类可以显著降低糖脂水平。张敏等^[39]就葛根芩连汤影响2型糖尿病大鼠血清代谢谱进行了相关研究,发现葛根芩连汤能够显著回调参与能量代谢、脂质代谢和氨基酸代谢途径的10种代谢物而发挥作用。汪双红等^[40]分析模型大鼠和葛根芩连汤组大鼠尿液的¹H-NMR谱,发现葛根芩连汤组大鼠尿液中 α -酮戊二酸、柠檬酸、胆碱、磷脂酰胆碱和牛磺酸含量增加,肌酸、氧化甜菜碱和马尿酸含量降低,多数异常代谢产物出现回调,初步阐明了葛根芩连汤对胰岛素抵抗状态下大鼠尿液代谢具有调控作用。杜晨晖^[41]比较了葛根芩连汤与发酵葛根芩连汤对2型糖尿病大鼠血清中内源性代谢物的影响,通过代谢组学的研究分析,提示葛根芩连汤通过调节能量代谢、脂质代谢和氨基酸代谢等多条途径发挥药效。

4 讨论

研究^[42]发现2型糖尿病患者体内糖类、氨基酸、醇类、有机酸等多种代谢物含量变化是2型糖尿病的主要代谢特征。实验研究发现:脾气虚证2型糖尿病模型大鼠体内硬脂酸、2-羟基丁酸、酪氨酸、苯丙氨酸等代谢物水平的上调与脂类、糖类、氨基酸类代谢紊乱有关;血瘀患者血液中 α -羟基丁酸、丙酮、

乙酰乙酸以及尿液中D-葡萄糖和肌醇含量的增高可以作为血瘀证糖尿病的潜在生物标记物,说明糖代谢紊乱程度极为严重;气阴两虚证糖尿病患者尿液中木糖醇含量明显减少,甘氨酸水平明显高于其他证型,出现了严重蛋白质代谢紊乱和胰岛功能障碍;在痰瘀互阻证2型糖尿病大鼠尿液中发现的L-抗坏血酸、戊二酸和十八烷酸等多个小分子代谢物与氧化应激及脂类代谢异常密切相关。病理代谢产物不尽相同,各证型生物标记物及机体的功能状态不断变化,可以不同程度反应糖代谢、脂质代谢紊乱、氨基酸代谢以及能量代谢的异常。特异性内源代谢产物的变化很有可能成为中医证候分型的生物学基础。

复方干预后,利用代谢组学技术来定性定量地分析生物体内小分子代谢物的变化及各阶段的终端代谢产物,发现了特异性的内源代谢生物标志物且相关证型的病变代谢物质出现了不同程度的回调现象。中药复方多途径调节体内病理代谢物并通过脂质、能量、氨基酸及糖代谢等多条代谢通路来控制血糖的方式,从代谢层面为中药复方治疗糖尿病药效机制的阐明提供了科学依据。

代谢组学为糖尿病中医分型诊断及复方用药的合理性提供了技术手段和科学依据。但目前存在筛选出的潜在标志物数量过多且缺乏研究深度等问题,不能准确地反映机体的全部代谢状态。今后的研究方向可以通过联合不同组学技术进行交叉印证,深入开展病-证-方关联的基础研究,从微观水平上给予糖尿病发病机制及药效物质基础更多科学的阐释。

参考文献

- [1] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018, 138: 271-281.
- [2] WANG X J, REN J L, ZHANG A H, et al. Novel applications of mass spectrometry-based metabolomics in herbal medicines and its active ingredients: Current evidence[J]. Mass Spectrometry Reviews, 2019, 38(4/5): 380-402.
- [3] HE X Y, ZHONG J, WANG S W, et al. Serum metabolomics differentiating pancreatic cancer from new-onset diabetes[J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 29116-29124.
- [4] 韩 严,杨宗保,程燕彬,等.基于¹H-NMR研究齐刺法对急性胃黏膜损伤小鼠代谢的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(10):

- 1232-1238.
- [5] 胡蕊,樊永平.运用证素辨证理论探讨多发性硬化中医分型思路[J].江苏中医药,2011,43(8):1-2.
- [6] 郭慧,崔扬,王秋红,等.基于代谢组学技术的中药复方研究近况[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(1):213-219.
- [7] 陈海锦,陈子珺,都广礼.中药复方配伍规律的现代研究进展[J].中华中医药学刊,2018,36(12):2835-2841.
- [8] 田鸿芳,高树中,马玉侠.近十年中医证候的代谢组学研究进展[J].成都中医药大学学报,2013,36(2):99-102.
- [9] 王恒和,张富康,程刚,等.“证治代谢组学”假说的研究思路与实践[J].中国全科医学,2016,19(19):2344-2347.
- [10] 任敏.2型糖尿病中医证素辨证与代谢组学及视网膜血氧分析的相关性研究[D].成都:成都中医药大学,2017.
- [11] 向茗,曾光,何军锋,等.运用证素辨证理论探讨2型糖尿病中医辨证分型[J].中华中医药杂志,2015,30(8):2684-2687.
- [12] 崔扬,郭慧,匡海学,等.代谢组学技术在中医证型研究中的应用概述[J].中华中医药杂志,2017,32(2):672-675.
- [13] 陈爱娟,吴芳,陈伟.基于UPLC-QTOF-MS/MS对2型糖尿病中医证型的代谢组学研究[J].现代医药卫生,2015,31(17):2572-2574.
- [14] 侯雅静,陈家旭,潘秋霞,等.基于代谢组学方法的中医证候研究进展[J].天津中医药大学学报,2017,36(4):241-244.
- [15] 王彩虹.中药多成分药代动力学的新方法和策略研究[D].北京:北京协和医学院,2017.
- [16] 谢静,李云鹃,缪兴龙,等.基于代谢组学技术的中药复方药效物质基础与作用机制研究[J].药物评价研究,2020,43(7):1439-1445.
- [17] 李飞,赵原,蔺瑞,等.中药复方药效物质及作用机制研究进展[J].中国药理学杂志,2019,54(13):1037-1044.
- [18] 王静,袁子民,李云兴,等.基于GC-MS代谢组学法研究黄连、生地黄治疗II型糖尿病的配伍机制[J].中国中药杂志,2014,39(3):526-530.
- [19] 缪潇瑶,肖炳坤,孙云波,等.代谢组学在中药复方研究中的应用[J].世界科学技术-中医药现代化,2018,20(8):1345-1350.
- [20] 仝小林.糖尿病中医认识及研究进展述评[J].北京中医药,2016,35(6):509-512.
- [21] 杨宇峰,滕飞,徐娜,等.脾气虚证2型糖尿病大鼠血液代谢组学研究[J].中华中医药杂志,2014,29(8):2464-2466,2713.
- [22] 吴小秋,刘志龙,黎莉,等.2型糖尿病气阴两虚证血清气相色谱-质谱代谢组学特点分析[J].中医学报,2014,29(7):961-964.
- [23] 苏君梅,许广艳,葛卫红.2型糖尿病气阴两虚证尿液代谢组学研究[J].中华中医药学刊,2015,33(6):1323-1326.
- [24] 曾梦莹,何新苗,苏比努尔,等.定量代谢组学研究气阴两虚糖尿病大鼠血清小分子代谢特征谱[J].中华中医药杂志,2018,33(8):3313-3317.
- [25] 楚淑芳,李惠林,刘德亮,等.2型糖尿病血瘀证患者血浆代谢组学特征[J].中医杂志,2017,58(8):664-668,672.
- [26] 苏君梅,葛卫红.2型糖尿病气阴两虚证和血瘀络证尿液代谢组学研究[J].健康研究,2015,35(2):145-147,150.
- [27] 李勤,谢冰昕,张颖,等.糖脂平治疗痰瘀互阻型2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病临床研究[J].河北中医,2020,42(3):365-369,378.
- [28] 潘秋,赵慧辉,陈建新,等.糖尿病大鼠脾气亏虚、痰瘀互阻证的尿液代谢组学分析[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(3):276-279.
- [29] 秦昆明,王彬,陈林伟,等.代谢组学在中药现代研究的应用与展望[J].中国中药杂志,2014,39(16):3010-3017.
- [30] 李春雨,王张,王平,等.基于代谢组学技术的中药效应物质基础及作用机制研究[J].中草药,2013,44(7):918-922.
- [31] 杨宇峰,石岩.益糖康治疗糖尿病气阴两虚证血清代谢组学研究[J].中医学报,2019,34(12):2593-2596.
- [32] 高家荣,方朝晖,庄星星,等.基于UPLC/QTOF-MS技术的丹蛭降糖胶囊防治2型糖尿病血管病变大鼠的血清代谢组学研究[J].中国医院药学杂志,2016,36(11):878-883.
- [33] 高家荣,庄星星,魏良兵,等.基于UPLC/QTOF-MS技术的丹蛭降糖胶囊在2型糖尿病大鼠体内尿液代谢组学研究[J].中草药,2015,46(14):2096-2103.
- [34] ZHANG T T, JIANG J G. Active ingredients of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetes and diabetic complications[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2012, 21(11): 1625-1642.
- [35] 李文兰,胡杨,季宇彬,等.高效液相色谱-电喷雾离子阱质谱法鉴定金匱肾气丸总苷化学成分及代谢产物[J].分析化学,2010,38(12):1765-1770.
- [36] 赵群菊,邱林,戴子凌,等.基于代谢组学的肾气丸干预2型糖尿病肾阳虚证作用机制研究[J].时珍国医国药,2019,30(1):53-56.
- [37] 冯小可,刘佳莅,王岚,等.香砂六君丸对糖尿病胃轻瘫大鼠的血清代谢组学研究[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(23):87-91.
- [38] 吴青华,李冰涛,涂珺.复方中药治疗糖尿病的研究进展[J].中国中药杂志,2019,44(6):1104-1109.
- [39] 张敏,杜晨晖,李津,等.基于血清代谢组学比较葛根芩连汤饮片与煮散对2型糖尿病大鼠的干预作用[J].药学报,2017,52(9):1444-1451.
- [40] 汪双红,曾培,潘思娜,等.葛根芩连汤对胰岛素抵抗模型大鼠尿液代谢组影响的¹H-NMR代谢组学方法研究[J].时珍国医国药,2018,29(10):2373-2377.
- [41] 杜晨晖,李津,闫艳,等.葛根芩连汤及其发酵产物干预2型糖尿病大鼠的¹H-NMR代谢组学研究[J].中草药,2018,49(10):2302-2311.
- [42] HENG W, WILRIKE P, CARINA R, et al. Urine metabolomics combined with the personalized diagnosis guided by Chinese medicine reveals subtypes of pre-diabetes[J]. Molecular bioSystems, 2012,8(5): 1482-1491.