

异常黑胆质证 2 型糖尿病大鼠模型的血浆代谢组学研究

巴哈古力·阿卜都热合曼¹, 阿布力克木·毛拉尤甫²,
买吾拉尼江·依孜布拉³, 马红⁴, 马晓丽^{5*}, 巴吐尔·买买提明^{5*}

(1. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院胰腺外科, 乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学维吾尔医学院, 乌鲁木齐 830011; 4. 新疆医科大学基础医学院, 乌鲁木齐 830011; 5. 新疆医科大学中心实验室, 乌鲁木齐 830011)

【摘要】 目的 建立与分析 2 型糖尿病 (T2DM) 维吾尔医异常黑胆质证大鼠模型血浆代谢组学变化特点。方法 建立 T2DM 维吾尔医异常黑胆质证大鼠模型并采集血浆样本, 测试核磁共振氢谱, 对数据进行多变量分析。结果 单纯的异常黑胆质证组大鼠血浆中葡萄糖和乳酸含量下降的同时 VLDL、LDL 和肉碱的含量明显增加 ($P < 0.05$); 病证结合的 T2DM 维吾尔医异常黑胆质证组大鼠血浆中多种氨基酸 (丙氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、亮氨酸、酪氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、甲基组氨酸、甘氨酸) 以及乳酸、丙酮酸、糖蛋白、柠檬酸、肌酸酐、 β -羟丁酸、乙酰乙酸、乙酸、肌酸、肉碱、鲨肌醇、VLDL、LDL 的含量均降低, 而葡萄糖和牛磺酸含量明显增加 ($P < 0.05$)。结论 蛋白质代谢、苯丙氨酸和酪氨酸代谢通路、糖酵解通路和脂代谢通路在病证结合的 T2DM 维吾尔医异常黑胆质证模型大鼠体内发生了明显的变化; 血浆代谢组学变化在一定程度上反映病证结合的 T2DM 维吾尔医异常黑胆质证大鼠模型体内发生的病理变化过程。

【关键词】 异常黑胆质证; 2 型糖尿病; 动物模型; 代谢组学

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 08-0016-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.08.004

Plasma metabonomic study of abnormal Savda rat model of type 2 diabetes

ABUDUREHEMAN Bahagu-li¹, MAOLAYOUFU Abulike-mu², HIZBILLA Mawlan-jan³, MA Hong⁴,
MA Xiao-li^{5*}, MAMTIMIN Ba-tur^{5*}

(1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. Department of Pancreatic Surgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000; 3. College of Traditional Uyghur Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011; 4. College of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011; 5. Central Laboratory, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011)

【Abstract】 Objective To study the serum metabonomic changes in abnormal Savda rat model of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Sprague Dawley (SD) rats were subjected to abnormal Savda-producing conditions followed by induction of T2DM. Plasma samples were collected from each test group and analyzed by ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. The spectral profiles were analyzed by multivariate analysis using orthogonal projection to latent structures discriminant analysis (OPLS-DA). **Results** The content of glucose and lactic acid in plasma of the rats with

【基金项目】 国家自然科学基金 (81460749)。

【作者简介】 巴哈古力·阿卜都热合曼, 硕士研究生, 研究方向: 波谱学为基础的代谢组学。E-mail: 564666323@qq.com

【通讯作者】 巴吐尔·买买提明, 博士生, 教授, 研究方向: 疾病代谢组学研究。E-mail: batur72@163.com; 马晓丽, 博士生, 副教授, 研究方向: 糖尿病机制研究。E-mail: 1065158755@qq.com

abnormal Savda syndrome was decreased, while the contents of VLDL, LDL and carnitine increased obviously. For abnormal Savda rat model with T2DM, the concentration of amino acids (alanine, valine, isoleucine, leucine, tyrosine, glutamic acid, phenylalanine, methyl-histidine, glycine), and lactic acid, pyruvic acid, glycoprotein, citric acid, creatinine, β -hydroxybutyric acid, acetoacetic acid, acetic acid, acetate, creatine, carnitine, scyllo-inositol, VLDL, LDL were decreased, and glucose and taurine concentrations were increased significantly. **Conclusions** Protein metabolism, phenylalanine and tyrosine metabolic pathway, glycolytic pathway and the lipid metabolic pathway may be considered as biomarkers of abnormal Savda rat model of T2DM.

【Key words】 Abnormal Savda; Type 2 diabetes; Animal model; Metabolomics

根据维吾尔医学体液学说,异常黑胆质是由体内正常黑胆质在数量或质量上出现异常状态,即偏盛或过高,使人体正常气质发生异常变化或失调而发生,也可以是体内产生的其它异常体液长期聚集,在机体“热”的作用下形成^[1,2]。异常黑胆质作为一种病理产物,在体内经常导致各种复杂性、难治性疾病^[3,4]。临床研究显示,72%的肿瘤、54.2%的2型糖尿病(T2DM)和46.5%哮喘患者的发病都与异常黑胆质证有关^[5]。相关的研究也证明,异常黑胆质证在不同疾病状态下表现出很大的共性^[6-8]。代谢组学(metabonomics)是一门采用高通量化学分析技术结合化学计量学方法,分析生物体代谢轮廓的改变机制的学科^[9,10],而NMR技术作为一种高效的,可重复的和非破坏性的技术,可以提供复杂混合物中有机分子的完整结构信息。

本研究采用NMR为基础的代谢组学研究手段,以异常黑胆质证为研究对象,在以往的研究基础上建立T2DM维吾尔医异常黑胆质病证大鼠模型^[11],收集模型血浆代谢物变化信息,阐述病证结合的大鼠模型体内的代谢网络变化特点。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF级SD大鼠22只,雄性,5周龄,体重170~230g,购买于新疆医科大学动物实验中心[SCXK(新)2011-0004];所有实验均在新疆医科大学实验动物中心完成[SCXK(新)2011-0001]。动物实验程序由新疆医科大学第一附属医院动物伦理委员会审批确认符合动物伦理学要求和实验动物保护的相关规定,批准号:IACUC-20140304001。

1.2 主要试剂与仪器

重水(美国Cambridge Isotop Laboratories公司);NaCl(天津市福晨化学试剂厂);K₂HPO₃(天津市光复精细化工研究所);NaH₂PO₃(沈阳化学试剂厂);600兆核磁共振波谱仪(美国Varian公司);RQH-350型

人工气候箱(上海精宏实验设备有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 异常黑胆质证动物模型的建立

将动物圈养在代谢笼中,室温25℃,自由获取食物和水。适应性饲养一周后,将动物随机分为健康对照组($n=9$)和异常黑胆质证组($n=13$)。异常黑胆质证组大鼠按照文献建立维吾尔医异常黑胆质证载体大鼠模型^[11],具体是:将大鼠置于适宜的喂养环境中,给予干寒属性饲料喂养(在普通鼠饲料中按7:3的比例加入干旱属性饲料制成颗粒状干饲料;干旱属性饲料由芫荽籽和大麦按1:1混合而成)、采用干寒饲养环境(温度5℃~7℃,相对湿度50%),每天置气候箱8h饲养;足底电刺激(第1周电压35/40V,每次25min,每天1次;第2周40/45V,每次35min,每天1次;第3周电压45/50V,每次45min,每天1次)等三因素复合作用21d,建立异常黑胆质证载体动物模型。

1.3.2 异常黑胆质证载体模型的评价

观察大鼠的皮肤毛发、行为状态、舌苔舌象、兴奋程度、饮食饮水情况、尿量及粪便状态、情绪反应、睡眠状态、体重增长率等状态并给予赋分,赋分标准见表1,将评分值 ≥ 27 分作为异常黑胆质证载体大鼠模型的纳入标准。

1.3.3 T2DM 维吾尔医异常黑胆质证大鼠模型的建立

建立的异常黑胆质证大鼠模型分成两组,即异常黑胆质证组和T2DM维吾尔医异常黑胆质证组。T2DM异常黑胆质证组大鼠用高脂乳汁(主要是饱和脂肪酸的动物脂肪,其中蛋白质占19%,碳水化合物占20%,脂肪占61%)灌胃的方式继续饲养8周后,隔3d腹腔注射STZ(25mg/kg)大约3~4次,每次STZ腹腔注射72h后测一次空腹血糖,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L就可以停止注射STZ^[11]。所有3组大鼠取血并分离血浆,保存于-80℃低温冰箱里待测。

表 1 异常黑胆质证模型大鼠状态评分标准

Tab. 1 Observation on the state of abnormal Savda syndrome in the rat models

观察指标 Observations	量化赋分 Quantitative assignment
皮肤毛发 Skin and hair	1 = 有光泽; 2 = 暗淡, 略有光泽; 3 = 无光泽, 手摸冰凉; 4 = 暗淡, 无光泽, 枯燥 1 = glossy; 2 = dull, with a certain luster; 3 = lackluster, cold; 4 = dull and dry
舌象舌苔 Tongue	1 = 舌淡粉, 红润; 2 = 少量斑点; 3 = 少量瘀斑; 4 = 暗紫, 大量瘀斑 1 = smooth and rosy; 2 = a few speckle; 3 = a few ecchymosis; 4 = large number ecchymosis
睡眠状态 Sleep	1 = 正常; 2 = 易惊; 3 = 倦怠嗜睡 1 = normal; 2 = easily frightened; 3 = lethargy
粪便状态 Feces	1 = 成形, 黏糊状; 2 = 成形, 半干; 3 = 成形, 干燥; 4 = 成形, 干结, 不易排出 1 = forming, sticky like; 2 = forming, semi drying; 3 = forming, drying; 4 = forming, dry, difficult to discharge
尿量性质 Urine volume	1 = 量正常, 浅黄色; 2 = 量正常, 黄色; 3 = 量少, 较黄, 有臭味; 4 = 白色絮状混浊 1 = normal volume, light yellow; 2 = normal volume, yellow; 3 = small volume, yellow and smelly; 4 = white flocculent turbidity
饮水状态 Drinking	1 = 正常; 2 = 互相争水; 3 = 量少 1 = normal; 2 = fight for water; 3 = less water
饮食状态 Diet	1 = 正常; 2 = 互相争夺; 3 = 量少 1 = normal; 2 = scramble each other; 3 = less food
行为状态 Behavior	1 = 活泼; 2 = 蜷缩少动 1 = lively; 2 = curl up and move less
兴奋程度 Excitability	1 = 对刺激敏感; 2 = 反应迟钝 1 = sensitive to stimuli; 2 = lags in response
情绪反应 Emotion	1 = 佳; 2 = 良; 3 = 烦躁不安; 4 = 易怒, 攻击性强 1 = best; 2 = good; 3 = fidget; 4 = irritable and aggressive
体重增长率 Weight gain	0 = 25 < ; 1 = 15 ~ 25; 2 = 10 ~ 15; 3 = 5 ~ 10; 4 = 5 < ; 5 = 0 > 0 = 25 < ; 1 = 15 ~ 25; 2 = 10 ~ 15; 3 = 5 ~ 10; 4 = 5 < ; 5 = 0 >

1.3.4 血浆样本的¹H-NMR 测试

大鼠血浆样本各取 200 μ L 加入 400 μ L 重水生理盐水配制的磷酸缓冲液(0.045 mol/L NaH₂PO₄ + 0.045 mol/L K₂HPO₄, 溶剂: 20 % v/v D₂O 和 80 % v/v H₂O, pH 7.4) 中混合, 室温条件下放置 10 min, 以 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 550 μ L 放入核磁管内。用 Inova600 型核磁共振波谱仪调用 CPMG 脉冲序列进行血浆¹H-NMR 谱测定。在 25℃ 的测试温度下采用预饱和方式抑制水峰, 饱和时间为 2 s, 采样点数 32 k, 扫描次数为 128 次, 谱宽为 10000 Hz。以解谱为目的, 部分血浆样品测试了 J-分解谱(J-Res), ¹H-¹H 同核相关谱(COSY 谱) 和质子全相关谱(TOCSY 谱) 等核磁共振二维谱。

1.3.5 图谱处理和分析

所有¹H-NMR 谱进行相位和基线校正, 并用增宽因子为 0.5 Hz 的指数窗函数进行处理。每一个¹H-NMR 谱的 δ 9.0 ~ 0.5 ppm 范围以每段为 80.003 ppm 进行分段积分并进行归一化处理, 同时, 水分的信号范围 $\delta_{\text{H}} = 5.20 \sim 4.68$ ppm 移除掉。数据用 SIMCA-P + 11 软件进行正交偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least-squares discriminant

analysis, OPLS-DA)。OPLS-DA 是一种基于偏最小二乘法线性回归统计分析方法—偏最小二乘判别分析(partial least squares discriminant analysis, PLS-DA) 方法的改进方法, 也就是对 PLS 模型进行了正交信号校正(orthogonal signal correction, OSC), 提高了分析结果的可信度。OPLS-DA 分析方法用 R^2X 与 Q^2 等参数评价分析结果的准确性, 其中 Q^2 表示统计结果的真实性。代谢物在两组中的差异性采用 OPLS-DA 分析中获得的变量重要性参数(variable importance in the projection, VIP) 值确定。VIP > 1 的代谢物被认为是在两组中具有差异性的代谢物, 而代谢物含量变化的方向采用 OPLS-DA 分析中的变量相关系数(correlation coefficient, r) 判断。本研究中对数据进行 OPLS-DA 分析之前通过 200 次的排列验证试验对 PLS 模型进行外部验证, 以便判断其有效性。

2 结果

对 PLS 模型的外部验证结果如图 1 所示, 验证实验结果显示, 多元分析实验模型有效。对正常对照组、异常黑胆质证组和 T2DM 异常黑胆质证组¹H-

NMR 谱进行的多元分析结果显示,3 组之间有明显的代谢差异,详见图 2。分析模型参数分别是 $R^2 X = 0.27$ 与 $Q^2 = 0.47$ 、 $R^2 X = 0.56$ 与 $Q^2 = 0.90$ 和 $R^2 X = 0.57$ 与 $Q^2 = 0.92$ 。异常黑胆质证组大鼠的血浆中葡萄糖和乳酸含量下降的同时 VLDL、LDL 和肉碱的含量明显增加;T2DM 异常黑胆质证组血浆中多种氨基酸(丙氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、亮氨酸、酪氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、甲基组氨酸、甘氨酸)以及乳酸、丙酮酸、糖蛋白、柠檬酸、肌酸酐、 β -羟丁酸、乙酰乙酸、乙酸、肌酸、肉碱、鲨肌醇、VLDL、LDL 的含量都降低,而葡萄糖和牛磺酸含量明显增加,详见表 2。

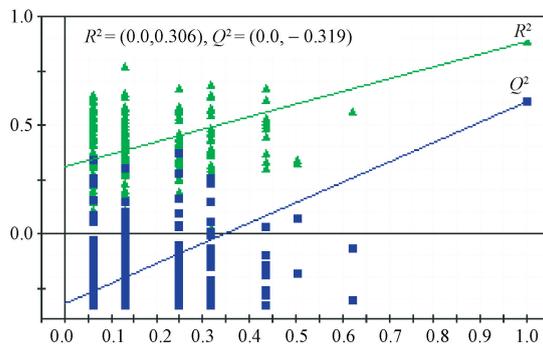
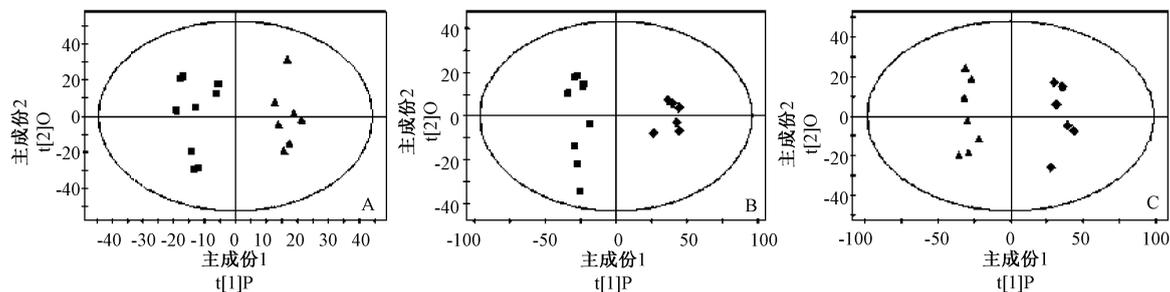


图 1 排列验证实验结果

Fig.1 Results of permutation test



注:(■)健康大鼠;(▲)异常黑胆质证大鼠;(◆)T2DM 异常黑胆质证大鼠。

图 2 OPLS-DA 分析得分图

Note. (■):Healthy rat;(▲)Abnormal Savda model;(◆)T2DM with abnormal Savda model.

Fig.2 OPLS-DA score plot generated from ¹H-NMR

结果显示,T2DM 异常黑胆质证大鼠模型体内氨基酸代谢(异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、谷氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸和甲基组氨酸),糖代谢(α -葡萄糖、 β -葡萄糖和乳酸),脂代谢(VLDL 和 LDL)和肌酸、肌酸酐等代谢物含量发生了明显的变化。对变化较大的代谢通路通过富集分析进行了确认,结果如图 3。结果显示,蛋白质代谢、苯丙氨酸和酪氨酸代谢通路、糖酵解通路和脂肪酸代谢通路在 T2DM 异常黑胆质证大鼠模型体内发生变化的主要代谢通路。

3 讨论

异常黑胆质理论是维吾尔医体液论的核心理论之一,病证结合动物模型是揭示异常黑胆质证生物学基础的有力工具。建立以证候诊断标准为基础的评价体系并利用该体系对病证结合模型的证候属性进行评价、揭示异常黑胆质证的生物学基础是在整个证候评价体系的建立过程中必不可少的重要环节。

本研究结果显示,异常黑胆质证模型大鼠体内主要发生了与能量代谢有关的葡萄糖和脂肪酸代谢通路的变化,此结果与前期研究结果完全一

致^[6],证明异常黑胆质作为一种病理产物会引起能量代谢通路的变化,其基本机制与葡萄糖和脂肪酸代谢通路的改变有关。而 T2DM 异常黑胆质证大鼠模型体内发生了多种代谢通路的变化。病证结合的 T2DM 异常黑胆质证大鼠模型血浆中亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、甘氨酸、谷氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、1-甲基组氨酸等多种氨基酸含量明显降低。不同疾病状态下的异常黑胆质证均会发生氨基酸代谢的明显降低^[3,4],而氨基酸代谢的异常会影响蛋白质代谢通路,尤其是苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等必需氨基酸含量的降低及能量代谢的异常会导致蛋白质分解代谢加强。维吾尔医体液论认为异常黑胆质证引起患者体重持续下降^[1,2],其原因与蛋白质与脂肪代谢的异常密切相关。T2DM 异常黑胆质证大鼠蛋白质代谢通路的变化,验证了异常黑胆质证的基本病理机制。

T2DM 异常黑胆质证大鼠体内苯丙氨酸和酪氨酸代谢通路也发生了明显的变化。苯丙氨酸是必需氨基酸,其代谢通路主要有三个,即蛋白质代谢通路、苯丙氨酸-苯丙酮酸代谢通路和苯丙氨酸-酪氨酸代谢通路。苯丙氨酸和酪氨酸最后通过乙酰辅酶 A 和延胡索酸进入到 TCA 循环提供能量。

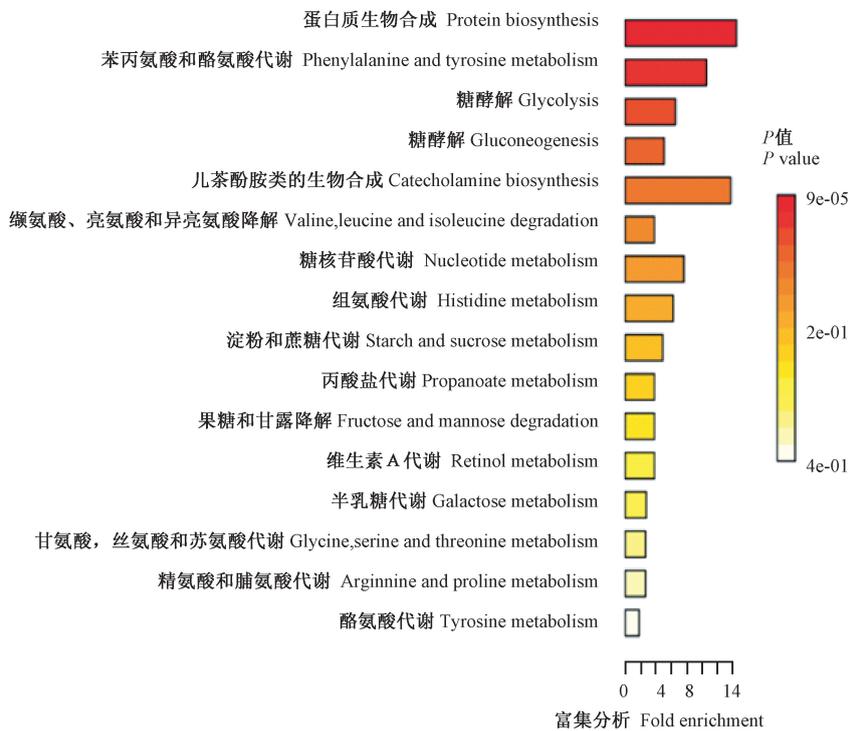


图 3 T2DM 异常黑胆质证大鼠体内发生变化的代谢通路

Fig. 3 Enrichment analysis of metabolic pathways of abnormal Savda rat model with T2DM

表 2 差异性代谢物的相关系数和 VIP 值

Tab. 2 Correlation coefficient and VIP values of the differential metabolites

代谢物 Metabolites	正常/异黑模型 Normal/Savda		正常/异黑 T2DM Normal/ T2DM with Savda		异黑模型/异黑 T2DM Savda/ T2DM with Savda	
	<i>r</i>	VIP	<i>r</i>	VIP	<i>r</i>	VIP
1 异亮氨酸 Isoleucine			-0.96	1.51	-0.94	1.48
2 亮氨酸 Leucine			-0.92	1.46	-0.9	1.43
3 缬氨酸 Valine			-0.95	1.49	-0.89	1.49
4 乳酸 Lactic acid	-0.75	1.88	-0.81	1.21	-0.9	1.5
5 丙氨酸 Alanine			-0.83	1.34	-0.9	1.48
6 糖蛋白 Glycoprotein			-0.98	1.36	-0.97	1.34
7 谷氨酸 Glutamic acid			-0.99	1.5	-0.94	1.33
8 肌酸 Creatine			-0.75	1.49	-0.96	1.37
9 肌酸酐 Creatinine			-0.8	1.27	-0.87	1.33
10 柠檬酸 Citric acid			-0.81	1.35	-0.72	1.14
11 肌醇 Inositol						
12 鲨肌醇 Scyllo-inositol			-0.76	1.36		
13 胆碱 choline						
14 甘氨酸 Glycine			-0.84	1.32	-0.82	1.38
15 酪氨酸 Tyrosine			-0.94	1.46	-0.79	1.47
16 苯丙氨酸 Phenylalanine			-0.83	1.46	-0.93	1.49
17 β-羟丁酸 β-hydroxybutyrate			-0.91	1.44	-0.84	1.28
18 乙酰乙酸 Acetoacetic acid			-0.92	1.24	-0.96	1.35
19 甲基组氨酸 Methyl histidine			-0.79	1.2	-0.73	1.06
20 α-葡萄糖 α-glucose	-0.7	1.81	0.95	1.52	0.94	1.51
21 β-葡萄糖 β-glucose	-0.75	1.34	0.91	1.48	0.98	1.06
22 极低密度脂蛋白 VLDL	0.74	2.47	-0.85	1.28	-0.92	1.23
23 低密度脂蛋白 LDL	0.75	2.02	-0.74	1.28	-0.96	1.26
24 乙酸 Acetic acid			-0.97	1.46	-0.92	1.41
25 丙酮酸 Pyruvate			-0.96	1.44	-0.95	1.45
26 牛磺酸 Taurine			0.96	1.4	0.97	1.26
27 肉碱 Carnitine	0.72	1.12	0.88	1.42	-0.96	1.28

丙酮酸位于能量代谢的关键通路的交点,在体内主要的生成途径是葡萄糖依次经过己糖激酶、6-磷酸果糖激酶 1、丙酮酸激酶等酶的作用下分解而生成,并且在有氧状态下通过三羧酸循环分解,可以认为这是获得能量最有效的途径。所以,丙酮酸位于无氧分解和有氧分解的交界点上,是极为重要的中间产物。此外,丙酮酸可直接生成丙氨酸,因为它可以与氨基转移反应相结合,故在氮代谢方面也起着重要的作用。正常情况下机体通过利用葡萄糖的氧化供能获得能量,但在某些生理情况(饥饿、禁食)或病理情况下(如糖尿病),糖代谢受阻、脂肪动员增强,机体主要通过脂肪酸 β -氧化来获得能量。丙酮酸是糖酵解和糖异生的起点的最终产品,并且可以通过丙氨酸氨基转移来产生,而乳酸与葡萄糖无氧氧化过程中的主要产物,因此血浆丙酮酸、乳酸含量的降低主要与葡萄糖代谢紊乱有关。柠檬酸为三羧酸循环的中间产物,其含量的降低能量消耗增加有关。三羧酸循环紊乱导致体内组织器官的严重损坏^[12],这在一定程度上这与糖尿病病理状况相符,即胰岛素不足时使三羧酸循环减弱、糖分解减少,使得 T2DM 异常黑胆质证大鼠血浆 α -葡萄糖和 β -葡萄糖明显增加。除此之外,谷氨酰胺、糖蛋白和丙氨酸还对免疫功能的维持起到很主要的作用,具有改善机体代谢、改善机体免疫状况等作用。结合以往的研究^[13]可以认为,机体出现异常黑胆质病证时,导致内分泌功能紊乱、免疫功能低下等。

T2DM 异常黑胆质证大鼠体内的脂肪动员明显加强,以便补充其体内的巨大能量消耗,其原因可能是动物模型制备过程中生存环境的剧烈变化所致。模型动物体内与脂肪代谢密切相关的肉碱含量的增加也说明了这一点。肉碱的作用是增加脂肪的动员和分解、加强脂肪代谢。脂肪酸进行 β -氧化以前必须活化,活化在线粒体外进行。内质网及线粒体外膜上的脂酰 CoA 合成酶催化脂肪酸活化,生成脂酰 CoA。脂肪酸的活化在细胞液中进行,而催化脂肪酸氧化的酶系存在于线粒体的基质内,因此活化的脂酰 CoA 必须进入线粒体内才能代谢,而脂酰 CoA 不能直接通过线粒体内膜,此时需要肉碱的转运。对脂酰 CoA 和肉碱结合起到催化作用的是线粒体内膜外侧的肉碱脂酰转移酶 I,是脂肪酸 β -氧化的限速酶,而脂酰 CoA 进入线粒体是脂肪酸 β -氧化的限速步骤。虽然以往的很多研究发现,血浆中高水平的游离脂肪酸通过抑制胰岛素受体诱发或加重胰岛素抵抗,为 T2DM 的发生、发展作出贡献^[14],然而,一般浓度的游离脂肪酸是在胰腺 β -细胞刺激性分泌过程中的重要物质,可以刺激胰腺 β

细胞促进胰岛素的分泌。T2DM 异常黑胆质证大鼠血浆中 VLDL 和 LDL 的降低可能是 T2DM 异常黑胆质病证大鼠体内量供应的巨大变化所导致。

本研究结果表明,蛋白质代谢通路、苯丙氨酸和酪氨酸代谢通路、糖酵解通路及脂肪酸代谢通路的变化是 T2DM 异常黑胆质证大鼠模型体内主要的代谢通路变化。

参考文献:

- [1] 买买提明·沙比尔. 维吾尔医学诊断学[M]. 乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社,1993. 135-148.
- [2] 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医学体液论及其现代研究[M]. 乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社,2003. 44-52.
- [3] Mamtimin B, Hizbulla M, Kurbantay N, et al. An magnetic resonance-based plasma metabolomic investigation on abnormal Savda in different complicated diseases [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(2): 166-172.
- [4] Mamtimin B, Kedena, Kong B, et al. Plasma amino acid profiling of cancer patients with abnormal Savda based on high-performance liquid chromatography [J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(5): 560-565.
- [5] 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医异常黑胆质新论 [M]. 乌鲁木齐:新疆人民出版社,2009. 8-9.
- [6] Mamtimin B, Xia G, Mijit M, et al. Metabolic differentiation and classification of abnormal Savda Munziq's pharmacodynamic role on rat models with different diseases by nuclear magnetic resonance-based metabolomics [J]. Pharmacogn Mag, 2015, 11(44): 698-706.
- [7] Halmurat Upur, Nurmuhhammad Amat, Aynur Matsidik, et al. Cancer and melancholia; two "scourge" diseases of the modern world were historically connected [J]. Acta Physiol, 2015, 215(S706): 83.
- [8] Batur M, Halmurat U, Hao FH, et al. Correlative analysis of neoplasm patients with phlegm-stasis or abnormal Savda syndrome based on metabolomics [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(1): 119-124.
- [9] Nicholls AW, Holmes E, Lindon JC, et al. Metabolomic investigations into hydrazine toxicity in the rat [J]. Chem Res Toxicol, 2001, 14(8): 975-987.
- [10] Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. Metabolomics: systems biology in pharmaceutical research and development [J]. Curr Opin Mol Ther, 2004, 6(3): 265-272.
- [11] 阿不都卡德尔·库尔班, 斯坎德尔·白克力, 玉苏甫·吐尔逊, 等. 异常黑胆质证性 II 型糖尿病病证结合模型的建立 [J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(11): 1191-1195.
- [12] Liu Y, Huang R, Liu L, et al. Metabolomics study of urine from Sprague-Dawley rats exposed to Huang-yao-zi using ¹H NMR spectroscopy [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 52(1): 136-141.
- [13] 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都热依木·玉苏甫, 阿不都艾尼, 等. 维吾尔医成熟剂和清除剂抗活性氧的作用研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2000, 6(3): 30-32.
- [14] Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade [J]. Diabetes, 1999, 48(6): 1270-1274.