

中医药治疗 2 型糖尿病的现代生物学

孙 杰^{1,2} 刘 燕¹ 吴英杰^{1,2}

(1 大连医科大学重大疾病基因工程模式动物研究所,大连,116044; 2 大连医科大学中西医结合学院,大连,116044)

摘要 2 型糖尿病是全世界的健康难题,西医西药在治疗糖尿病中存在局限性,中医治疗糖尿病历史悠久,其整体观念和辨证论治更符合系统生物学对糖尿病的认识,在糖尿病的治疗中具有重要的价值。但是由于文化背景不同和科学技术的限制,中医药治疗糖尿病的疗效和机制还未被国际广泛认可。中医病机与疾病的病理生理机制能够用现代生物学理论有机的联系起来,用中西医结合观认识糖尿病,用现代生物学理论去解释病因病机、法理方药,用组学、质谱技术、基因测序技术等破解对中医药糖尿病治疗中的科学疑问,把中医的精华展现出来,为中医药治疗糖尿病的研究提供理论依据。

关键词 中医药;2 型糖尿病;现代生物学;辨证论治;整体观;中西医结合;消渴;组学

Interpretation of the Treatment of Type 2 Diabetes by Traditional Chinese Medicine by Modern Biological Theory

Sun Jie^{1,2}, Liu Yan¹, Wu Yingjie^{1,2}

(1 Institute of Genome Engineered Animal Models for Human Diseases, Dalian Medical University, Dalian 116044, China;

2 College of Integrative Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract Type 2 diabetes is a health problem in the world. There is much limitation in the treatment of diabetes by Western medicine. It is known that traditional Chinese medicine (TCM) has a long history of treating diabetes and its holistic view and syndrome differentiation and treatment are of great value in the treatment of diabetes, which is in accordance with systems biology knowledge of diabetes. Due to the limitation of cultural background, science and technology, the efficacy and mechanism of TCM for treating diabetes have not been widely recognized internationally. The etiology and pathogenesis system of TCM could be linked by the theory of modern biology and diabetes could be explained by the integration of Chinese and Western medicine. Modern biology was used to explain pathogenesis, principles, methods, formulas, and medicinals. Omics, mass spectrometry technology, gene sequencing technology are widely used to explain the questions of treating diabetes by TCM, demonstrating the essence of TCM and providing theoretical basis for the research on diabetes by TCM.

Key Words Traditional Chinese medicine; Type 2 diabetes; Modern biology; Treatment based on syndrome differentiation; Holistic view; Integrated of Chinese and Western medicine; Consumptive thirst; Omics

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.064

2 型糖尿病是一种全身性代谢疾病,发病率高,难以治愈,涉及到全身所有组织器官^[1];目前糖尿病的治疗主要依赖西医西药,西药的不良反应或毒性成为其长期应用的瓶颈^[2]。我国传统中医药对糖尿病的认识历史悠久,中医把糖尿病归为消渴的范畴,早在《黄帝内经》中就有“消渴”等记载,对消渴病的概念、病因病机、临床表现、治则治法、预后及调摄方法等都做了详细的论述^[3]。中医治疗糖尿病强调整体观和辨证论治,在糖尿病治疗方面积累的大量经验和理论^[4],但是由于缺乏现代生物学的论基础,因此限制了中医药治疗 2 型糖尿病的临床应用和发展。利用现代生物学的理论和技术手段进行有效的挖掘、学习、阐释和运用,对解决目前糖尿病治

疗过程中遇到的难题具有重要的意义。现从中西医结合观对糖尿病发的认识出发,利用现代生物学理论和技术中医药治疗糖尿病进行阐释和解读,以期中医药治疗糖尿病找到分子依据,促进中医药治疗糖尿病发展和国际化推广。

1 中西医结合观认识糖尿病

中医理论认为糖尿病的病机主要为阴津亏耗,燥热偏盛,阴虚为本,燥热为标,五脏柔弱。糖尿病在脏腑病机的不同,出现不同的证候^[5],表现为肺不布津,肝失调畅,胃火炽盛,脾阴不足,脾气虚不能转输水谷精微,水谷精微不能濡养肌肉,肾阴亏损则虚火内生。治疗方面,中医讲究分证论治,讲究个体化治疗,根据患者的表现,调整中药的配伍和用量,这

基金项目:中华医学会医学教育分会 2016 年医学教育研究课题(2016B-ZY011);国家自然科学基金面上项目(81471000);科技部国际合作项目(2014DFA32120);辽宁省自然科学基金项目(2014023042)

作者简介:孙杰(1980.12—),女,博士,讲师,研究方向:中西医结合基础及分子内分泌,E-mail:sunjiedl@163.com

通信作者:吴英杰(1965.02—),男,博士,教授,研究方向:基因工程模式动物及代谢性疾病,E-mail:yingjiwu@dmu.edu.cn

比西医治疗糖尿病的理论先进很多。

糖尿病是全身性的代谢疾病,整体认识论是治疗糖尿病的指导原则。中药治疗糖尿病主要通过补气、养阴、活血、清热、健脾、补肾等治法,发挥中药降血糖、降血脂、保护胰岛 B 细胞、提高胰岛素的分泌,提高周围组织的糖利用^[6],改善微循环,提高机体免疫力^[7],减轻脂肪组织巨噬细胞炎症反应,对肠道菌群的调节作用等功效。系统生物学理论是中药治疗糖尿病的思想基础^[8],多靶点同时作用于疾病的网络系统,克服药物单一靶点的局限性,并且不易产生耐药性,强调整体性和脏腑经络之间的联系,充分体现中医的整体观。糖尿病也是一种糖脂代谢异常性疾病,精准医学理念与中医的同病异治理论相似^[9],中医有关糖尿病的病机理论及辨证论治与西医对糖尿病的理论 and 治疗方法能够一一对应上,气虚的治疗可以通过调节神经内分泌;肝虚可以通过治疗脂肪肝、保护肝细胞进行调节;肾虚通过改善糖尿病肾病及肾脏的功能;脾虚可以通过调节消化功能、改善肠道菌群;降血脂,改善微循环和促进新陈代谢可以改善;肌肉胰岛素抵抗与水谷精微不能濡养肌肉有直接的关系。

因此,中医药对糖尿病的解读可以通过现代生物学手段进行,从神经内分泌调节(下丘脑、脑肠轴)、胰岛素利用组织(肝、肾、肌肉)、胰岛素生成组织(胰腺)中基因蛋白表达的变化,胰岛素灭活组织(肝脏),糖尿病并发症组织器官(微循环、肾、心、眼)的分子变化,肠道微生物的改变,血脂血清指标,来研究中药对胰岛素抵抗和糖尿病作用,探讨中药改善胰岛素抵抗、治疗糖尿病的机制,全面挖掘和阐释中医药的优势。

2 中医药治疗糖尿病的现代生物学思路

2.1 胰岛素信号通路 胰岛素信号通路是研究糖尿病发生机制、病理改变的经典通路,糖尿病时这一信号通路转导出现异常,药物治疗能够改变信号转导,促进糖的利用,改善细胞功能。胰岛素受体、胰岛素受体底物、腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)、PI3K/Akt/mTOR 信号通路及糖异生途径和三羧酸循环相关的酶、转录因子等等与胰岛素信号通路一起构成一个细胞内的信号网络^[10],影响基因修饰,内质网功能,细胞增殖、凋亡与自噬等,同时一些激素、细胞因子以及细胞内分子和细胞器也通过网络影响到胰岛素信号通路,涉及面广,相关的研究还有待进一步深入。

中药治疗糖尿病的作用靶点不外乎胰岛素信号

网络上的分子,因此研究中药治疗糖尿病时,信号通路是研究药物作用机制的重要对象,在经典的治疗靶点之外发现新的作用靶点,以期为糖尿病的治疗提供新的理论依据。

2.2 炎症反应与免疫 炎症反应与肥胖和 2 型糖尿病关系密切,长期慢性的低度炎症性疾病,是脂肪组织、肝脏和肌肉发生胰岛素抵抗以及 2 型糖尿病的危险因素^[11],多种炎症反应介质参与了其病理生理过程及并发症的发生、发展,但是炎症反应产生的机制及促发胰岛素抵抗的病理生理过程并未完全明了,巨噬细胞(Macrophages, Mφ)被认为在胰岛素抵抗中起关键作用的因素,脂肪组织巨噬细胞(Adipose Tissue Macrophages, ATMs)被激活,能够释放多种细胞因子,如 TNF-α、IL-6 和 MCP-1 等,使细胞内的胰岛素受体底物-1(IRS-1)发生丝氨酸磷酸化,使胰岛素信号转导受阻,从而发生胰岛素抵抗;这些细胞因子能够通过 JNK 信号通路引起内质网应激,影响细胞内的糖脂代谢,引发细胞自噬和凋亡的异常;同时不断增加的细胞因子分泌引起广泛脂肪细胞溶解、游离脂肪酸大量释放,产生脂毒性,进一步加重全身的胰岛素抵抗和高血糖。

很多用于治疗糖尿病的中药都具有免疫调节的作用,而且具有双向调节免疫的作用,在免疫力低下时增强免疫力,刺激体液免疫和细胞免疫,促进细胞因子的分泌;在免疫力亢进时减轻炎症反应,抑制过敏原的释放,保护机体免受免疫损伤,但是其免疫调节的机制还尚不明确。中药的免疫调节作用在糖尿病的治疗中能起到减毒增效、扶正固本的作用,基于这一点开发能够与二甲双胍等西药联合用药的中药。

2.3 神经内分泌 神经内分泌的紊乱与糖尿病的发生发展有着密切的关系,糖稳态依靠神经内分泌网络的调节^[12],下丘脑-垂体-甲状腺轴、下丘脑-垂体-生长轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)、下丘脑-垂体-性腺轴(HPG 轴)都参与到了糖代谢的调节^[13]。内分泌腺体分泌的激素可以直接参与糖代谢,也能够通过神经内分泌轴正负反馈作用于下丘脑,影响下丘脑对能量调节的作用^[14]。

在下丘脑弓形核(ARC)中含有促进和抑制食欲的神经元:肽基因相关蛋白(AgRP)神经元和阿黑皮素原(POMC)神经元,通过分泌的食欲素、饥饿素(Ghrelin)、神经 Y 肽、5-羟色胺、β-内啡肽等能够直接影响机体的食欲和能量代谢,还可以调控外周组织的胰岛素敏感性,新近研究发现下丘脑 POMC 神

经元中转录因子 4(ATF4)通过激活核糖体 S6K 蛋白激酶(p70 S6K1),进而抑制肝脏的胰岛素敏感性,调节机体能量平衡和脂质代谢^[15]。另一方面下丘脑通过脑肠轴,影响内分泌组织的分泌功能,影响肠道对食物的分解吸收和利用。在高糖刺激下,下丘脑会发生内质网应激,使蛋白分子的折叠发生障碍,影响细胞的功能;下丘脑的内质网应激还能够介导瘦素抵抗,参与肥胖和糖尿病的发生^[16]。

中药组方治疗糖尿病理论都是围绕整体功能进行的,例如肾为先天之本,在肾虚型糖尿病时补肾法能够调节内分泌功能,调节神经,增强免疫,促进物质代谢。从肝论治糖尿病考虑到了肝失疏泄、肝郁气滞影响到神经内分泌、免疫、消化、糖脂代谢等功能,因此从血液、神经、内分泌和免疫等方面进行统一性调节^[17],达到治疗糖尿病的目的。

2.4 肠道微生物 人体微生物的数量远远超出了我们的想象,正常成人肠道内约有 100 万亿微生物,这些微生物与人和谐共生,成为调节肠道功能、参与人体生老病死的重要成员。2 型糖尿病与肠道菌群的关系研究是近几年的研究热点,肠道菌群可能成为预防和治疗肥胖和 2 型糖尿病的新靶点^[18],随着基因测序技术的不断进步,使肠道微生物的检测成为可能。肠道微生物能够参与人体的代谢,提供各种代谢所需要的酶、能量、维生素,分解胆汁和发挥解毒作用等,还能调节脂肪和葡萄糖的代谢。肠道微生物还能通过影响脑肠轴和神经内分泌参与大脑信号的调节,影响食欲,控制胃肠道功能^[19]。研究证实 2 型糖尿病患者的肠道菌群与正常人群比较存在显著性差异,益生菌和致病菌之间存在拮抗关系,糖尿病患者粪便中的厚壁菌门、梭菌类明显减少,拟杆菌与厚壁菌比例以及普氏拟杆菌与大肠埃希菌比例与血糖水平正相关。肠道宏基因组与 2 型糖尿病之间存在潜在关联,通过检测患者肠道菌群,可以预测患者罹患糖尿病的风险,肠道微生物的宏基因组能够作为 2 型糖尿病的标志物^[20]。二甲双胍作为目前糖尿病治疗的经典老药,已有几十年的历史,以往的研究均认为其降糖作用主要是通过改善肝脏、肌肉和脂肪的胰岛素抵抗而实现的,Nature Medicine 最新报道二甲双胍能够作用于肠道微生物而发挥降糖作用^[21],颠覆了人们对降糖药的传统认识,也为糖尿病的药物治疗提供了新的思路。

中医理论认为肺与大肠相表里,现代微生物学已经证实肠道菌群影响肺的功能,西奈山伊坎医学院的研究人员通过研究发现,存在于机体中数以万

亿的微生物群落或可调节机体肺脏树突细胞产生免疫应答的能力,大肠功能的失调势必会影响肺气的宣发肃降,肺主一身之气,肺的功能失常,影响宗气的生成和气的运动,清气不能入,浊气不能出,新陈代谢出现异常,水湿痰浊,气血运行不畅,血脂血黏度增加,出现肥胖和胰岛素抵抗以及糖尿病。脾为后天之本,脾的运化功能失常,胃肠功能的紊乱,食物的消化吸收和排泄异常,肠道微生物的存在于脾的功能之间的互动关系是不容忽视的。

3 现代生物学技术在研究中医药治疗糖尿病中的应用

3.1 蛋白质组学 蛋白质是生物体内负责执行生命功能和传递信息不可代替的元素,蛋白质技术成为后基因组时代的基石。蛋白质组学技术能够大规模、高通量、系统化研究某一细胞或组织器官中的全部蛋白,为中医药现代化带来机遇,是研究中药药理和中医证候的先进手段^[22]。蛋白质复杂网络关系与糖尿病病机复杂多样性和分子网络极度相似,中医理论对糖尿病的辨证论治和同病异治能够通过蛋白质组学的差异表达得到解释和验证。利用蛋白质组学技术和方法,能从分子水平解读糖尿病病理理论的本质和科学内涵,筛选中药作用的靶点和有效成分。蛋白质组学检测的技术主要有双向凝胶电泳、差异凝胶电泳、质谱分析等。生物信息学是蛋白质组学分析的核心技术之一,通过生物信息学分析,找出差异蛋白,进一步鉴定蛋白的结构与功能。

3.2 代谢组学 代谢组学的出现为中医的整体观和中药的多靶点研究打开了一扇大门,使中医药理论体系的科学价值和丰富内涵得到前所未有的揭示和认可。代谢组学重点是把机体作为一个完整的系统来研究,通过测定组织、体液以及代谢物中代谢物的组成变化来研究疾病和药物作用下机体代谢网络的变化情况。质谱联用技术和生物信息学技术支撑着代谢组学的研究,代谢组学的分析主要包括样品的制备、数据采集和数据分析、寻找生物标志物、解读其中蕴藏的生物学意义^[23]。代谢组学研究一方面可以用于中医证候特征的研究,检测相关证候的关键分子,如脾虚、肾虚、肝阳亢等病证可以通过代谢组学的标志物进行分子生物学诊断;另一方面代谢组学能够对中药药理学研究提供有效的途径,尤其是针对成分不单一的组方或是单味药,把药物的作用靶点以及体内的生物学变化能够准确的反映出来。

糖尿病是全身性的内分泌代谢紊乱性疾病,血

液和尿液中代谢物的变化以及生物标志物能够反映出整体的代谢情况,是研究糖尿病的发病、病程、诊断、预后以及药物对机体代谢的影响的重要对象^[24]。代谢组学系统性的研究理念与中医学整体观的理论内涵十分相似,利用代谢组学来认识中医的整体观、系统观和辨证论治将有助于中医药治疗糖尿病理论的科学阐释。

3.3 脂质组学 脂类是体内种类繁多的代谢物,具有重要的功能,能够作为细胞膜的结构、储存能量和参与信号通路等,脂质代谢异常在糖尿病的发病中扮演重要的角色。脂质组学在系统层面上研究脂质在生物体内的信号通路和网络,反映机体的生理水平和预测疾病^[25]。脂质组学研究体现了中医整体观,为中医证本质的研究提供了全面系统性的策略,也促进了系统生物学的发展。中医理论认为肥胖、糖尿病均与痰湿有关,而且现代医学也认为糖尿病患者的脂肪代谢也存在异常,以前对脂肪组织以及脂质代谢、脂质化合物的作用没有足够的重视,脂质组学技术的发展为研究脂质代谢和全身的脂质环境提供有效的检测手段。脂质组学是代谢组学的一个分支,与其他组学研究类似,通过脂质分析方法如液相色谱质谱联用法(LC-MS)、气相色谱质谱联用法(GC-MS)、电喷雾电离质谱法(ESI-MS)和核磁共振法(NMR)等,规模性地检测血液、组织或细胞等其中脂质变化,通过建立数据库和生物信息学分析其脂质特征及与其相互作用,发现生物标志物^[26],揭示药物治疗的对脂质代谢的调控,从整体上探索中药对糖尿病的作用机制。

3.4 肠道微生物测序分析 目前常用的并且先进的肠道微生物测序是 16S rRNA 测序技术。16S rRNA 普遍存在于原核生物细胞内,碱基序列保守,是用于细菌的系统进化研究和微生物群落多样性研究的靶分子。16SrRNA 的全基因组由 9 个可变区和 10 个保守区组成,可变区具有菌种的特异性,利用高通量测序^[27],能够与分辨出菌种间的差异和分类学特征,而保守区测序则能够反映物种间的从属关系。通过 16S 基因测序技术能够获得肠道微生物群落组成以及各种菌群的相对丰度,利用数据处理和序列聚类分析细菌间的网络关系,微生物分类单位分析和分类单位功能分析探讨菌群相对丰度与生理指标的相关性,寻找可用于标记糖尿病有害菌和治疗糖尿病的益生菌,揭示细菌多样性与饮食、肥胖、糖尿病之间的关系^[28]。中药多是经过口服,尤其是中药组方更需要长期服用,所以中药对胃肠道的影

响作用巨大,对肠道微生物的影响是中药治疗糖尿病的又一特色^[29]。

3.5 中药质谱分析 中药以及中药组方由于其成分复杂、多靶点综合作用而发挥降糖作用,一直以来其多以组分不被国际上的学术期刊认可,也阻碍了中医药的国际化进程。中药质谱技术能够进行中药成分的分析 and 单一成分筛选,极大地推动了中药的研究和现代化进程^[30]。中药复方如六味地黄丸、葛根芩连汤、消渴丸、天芪胶囊等虽然有明确的降糖作用,但其药物的有效成分和机制、用法还需进一步研究;单味中药如黄芪、葛根、苦瓜、人参、黄连等降糖作用的机制不明确;中药质谱技术使重要的有效成分分析成为可能,中药的有效组分如黄芪多糖、葛根素、人参皂苷等降糖作用和机制得到了进一步的研究。

3.6 基因工程模式小鼠 随着人类基因组计划的完成,科学研究已经不满足于简单的 DNA 序列,基因组研究的重点转向基因功能,在基因水平探索人类健康和疾病的奥秘。糖尿病是多基因疾病,与基因的关系密切,中医对糖尿病的证型分类有多种,可以分为上消、中消和下消,也有的分为气虚型、阴虚性等^[31],不同证型分类与体质类型关系密切,而体质是先天的,由基因决定,所以基因研究对糖尿病病的中医治疗有重要的意义,糖尿病小鼠模型能够很好地模拟人糖尿病的发生发展过程,成为研究中医证型和中药作用机制的重要实验动物^[32]。

21 世纪的基因组草图使人类认识了自己,基因操作技术则使人类认识了基因,后基因组时代已经到来。切实有效的基因操作技术和能表现出特定基因表型的动物模型为基因功能的研究提供了有效的途径和手段,基因工程模式小鼠为糖尿病的分子水平研究提供了有效的实验对象,目前 CRISPR/Cas9 基因敲除技术和 Cre-Loxp 重组技术,以及应运而生的显微注射技术和胚胎冷冻技术使基因工程模式小鼠的制备变得更加快捷方便。特定基因的敲除、编辑、插入或是高表达能够模拟体内基因发挥作用的真实情况,组织特异性基因敲除小鼠为基因在特定组织中的功能研究提供了有效的途径和手段,成为精确研究糖尿病分子机制及信号通路和药物靶点的良好动物模型。

4 结语

健康与疾病是人类社会发展和进步的共同话题,不管中医、西医还是现代生物学,它们的终极任务都是为破解人类生命的难题,这些手段在本质上

应该是相辅相成,在很多方面可以找到相通和共识,所以中西医结合是对中医学内涵的扩展,也是对西医的补充,而现代生物技术的进步则为打通了一条由中医通向现代医学的方法之路。在糖尿病的治疗中,西医的治疗手段已经到了一个平台期,虽然能够维持目前糖尿病患者的治疗水平,但不能从根本上避免药物的不良反应和治愈糖尿病,中医药的治则治法是从整体出发、辨证论治,而且在医学古籍中有治愈糖尿病的记载,用现代生物学的技术挖掘中医药的精华是中医药发展的必由之路。

参考文献

- [1] Tadic M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2015, 108(4): 269-276.
- [2] Grunberger G. Should Side Effects Influence the Selection of Antidiabetic Therapies in Type 2 Diabetes? [J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(4): 21.
- [3] 李恩, 李照国, 李振江. 黄帝内经理论传承与现代研究(上册) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 379.
- [4] 林兰. 现代中医糖尿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1-5.
- [5] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [6] 赵进喜, 王世东, 黄为钧. 中医药防治糖尿病及其并发症研究述评 [J]. 世界中医药, 2017, 12(1): 10-15.
- [7] 赵勇, 张玲. 中药免疫调节研究进展 [J]. 中草药, 1994, 25(11): 603-606.
- [8] 倪青, 庞国明, 孔宪遂, 等. 糖尿病肾病的中医药研究思路与方法 [J]. 中华中医药杂志, 1998, 13(4): 60-62.
- [9] 黄婧文, 朴胜华, 郭姣. 糖脂代谢病人中医体质类型及舌脉特点分析 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 32(3): 1082-1084.
- [10] Miranda DN, Coletta DK, Mandarino LJ, et al. Increases in insulin sensitivity among obese youth are associated with gene expression changes in whole blood [J]. Obesity (Silver Spring), 2014, 22(5): 1337-1344.
- [11] Keane KN, Calton EK, Carlessi R, et al. The bioenergetics of inflammation: insights into obesity and type 2 diabetes [J]. Eur J Clin Nutr, 2017, 71(7): 904-912.
- [12] 张汝学, 贾正平, 谢景文, 等. 糖代谢的神经内分泌免疫调节与中药治疗糖尿病机制 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(6): 394-396.
- [13] 俞冬梅. 神经内分泌调节理论在糖尿病治疗中的应用研究 [J]. 甘肃医药, 2017, 36(2): 104-106.
- [14] Kohno D. Sweet taste receptor in the hypothalamus: a potential new player in glucose sensing in the hypothalamus [J]. J Physiol Sci, 2017, 67(4): 459-465.
- [15] Zhang Q, Yu J, Liu B, et al. Central activating transcription factor 4 (ATF4) regulates hepatic insulin resistance in mice via S6K1 signaling and the vagus nerve [J]. Diabetes, 2013, 62(7): 2230-2239.
- [16] Bouret SG, Gorski JN, Patterson CM, et al. Hypothalamic neural projections are permanently disrupted in diet-induced obese rats [J]. Cell Metab, 2008, 7(2): 179-185.
- [17] 王晓艳. 整体观下的辨证论治和辨病论治关系论 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(28): 43-45.
- [18] 贺娟, 罗晓红. 肠道菌群与 2 型糖尿病的关系研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34(3): 398-400.
- [19] 田祖宏, 聂勇战. 肠道微生物与脑-肠轴交互作用的研究进展 [J]. 传染病信息, 2016, 29(5): 302-307.
- [20] Karlsson FH, 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.
- [21] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug [J]. Nat Med, 2017, 23(7): 850-858.
- [22] 郭宏. 糖尿病及其慢性并发症蛋白质组学研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(1): 11-14.
- [23] 赵珊, 王鹏程, 冯健, 等. 代谢组学技术及其在中医药研究中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 756-764.
- [24] Lu Y, Wang Y, Ong CN, et al. Metabolic signatures and risk of type 2 diabetes in a Chinese population; an untargeted metabolomics study using both LC-MS and GC-MS [J]. Diabetologia, 2016, 59(11): 2349-59.
- [25] Hyötyläinen T, Orešič M. Systems biology strategies to study lipidomes in health and disease [J]. Prog Lipid Res, 2014, 55: 43-60.
- [26] Hyötyläinen T, Ahonen L, Pöhö P, et al. Lipidomics in biomedical research-practical considerations [J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1862(8): 800-803.
- [27] Li L, Wang Z, He P, et al. Construction and Analysis of Functional Networks in the Gut Microbiome of Type 2 Diabetes Patients [J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2016, 14(5): 314-324.
- [28] Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, et al. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes [J]. Lipids Health Dis, 2016, 15: 108.
- [29] 覃俏娜, 陈红霞, 李双蕾. 肠道菌群与 2 型糖尿病的中西医相关性研究 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(5): 59-62.
- [30] 张俊杰, 贾金萍, 秦雪梅. 质谱技术在中药研究中的应用进展 [J]. 分析测试学报, 2017, 36(5): 579-587.
- [31] 郑宏. 2 型糖尿病患者中医证型分析及其与糖尿病慢性并发症关系的探讨 [J]. 当代医学, 2018, 24(11): 135-136.
- [32] 宋丹, 冉丽媛, 姜如娇, 等. 糖尿病研究中的动物模型进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(9): 83-87.

(2017-06-05 收稿 责任编辑: 杨觉雄)