

糖尿病肾病代谢组学差异代谢物的研究进展

刘彦玲, 张 丛, 王 强, 王铭爽, 黄建梅*

北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

摘 要: 糖尿病肾病是糖尿病主要的慢性微血管并发症之一, 也是引起终末期肾病最常见的原因。糖尿病肾病代谢组学通过研究内源性代谢物产生的变化性和规律性, 寻找新的诊断指标, 并为糖尿病肾病的早期诊断和机制研究提供了新思路。综述近十年来糖尿病肾病代谢组学的差异代谢物研究现状, 并从差异代谢物的检出频次、样本分布、类别及生物学意义方面进行了深入分析, 以期促进糖尿病肾病病理机制更广泛而深入的研究。

关键词: 糖尿病肾病; 差异代谢物; 代谢组学; 生物标志物

中图分类号: R 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 01-0190-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.031

Advances in metabolomics of differential metabolites in diabetic kidney disease

LIU Yanling, ZHANG Cong, WANG Qiang, WANG Mingshuang, HUANG Jianmei

Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Diabetic Kidney Disease is one of most common chronic microvascular complications of diabetes mellitus. It is the leading pathogenicity of end-stage of renal disease and the main death cause of diabetes mellitus. Metabolomics of diabetic kidney disease were to look for new detection targets and establish new identification technology by studying the regularity and characteristic of the endogenous small molecule metabolisms. we conducted a systematic search using the key terms of 'metabolomics' and 'metabonomics' with 'diabetic kidney disease'. Finally we selected 39 articles. These researches help us to find more sensitive biomarkers to contribute to the diagnosis and therapeutic treatment of DKD at an early phase and provide some ideas for the research of DKD. This systematic review mainly summarized the current state of research on differential biomarkers of DKD and discussed the clinical relevance of metabolomics in the prediction, diagnosis and management of DKD.

Key words: diabetic kidney disease (DKD); differential metabolites; metabolomic; biomarker

糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是糖尿病(diabetic mellitus, DM)主要的慢性微血管并发症之一,发病率为30%~40%,是目前糖尿病患者的主要致死因素,也是近年来逐渐增多的终末期肾病(ESRD)的病因之一^[1-3]。预计到2030年全世界糖尿病患者将增加到3.66亿^[4](占全球人口4.4%)。DKD的典型病理表现是:早期出现肾小球肥大、肾小球基底膜均质性增厚,中后期出现Kimmelstiel-wilson结节(KW结节),微血管瘤形成,明显透明样变以及纤维帽样或肾小囊滴状病变等。很多时候,糖尿病伴随原发性肾小球疾病发生,如糖尿病合并IgA肾病、膜性肾病、乙肝相关性肾炎

等。本文纳入文献均为单纯性糖尿病引起的肾脏病变研究。

由于大多数DKD患者早期无任何临床表现,或被糖尿病症状掩盖,往往不能及时发现。早期DKD,一旦肾脏受累出现持续性蛋白尿,肾脏病变往往是不可逆转的,最终在短时间内进入ESRD。目前临床上对于DKD的诊断主要依靠检测尿微量白蛋白排泄率、肾小球滤过率和肾活检等。近年来对微量白蛋白尿的出现是否能代表肾脏损害,同时出现后是否必然进展到明显蛋白尿,最终导致肾衰竭有较多争议,并且肾活检存在一定的风险性和难操作性^[5]。因此寻找更灵敏、确切的生物标志物进

收稿日期: 2018-08-22

基金项目: 国家自然科学基金(81774014)

第一作者: 刘彦玲(1994—),女,中药分析研究生,研究方向为糖尿病肾病代谢组学。Tel: 18810612286 E-mail: liuyanling@bucm.edu.cn

*通信作者: 黄建梅,研究方向为中药质量控制及药物代谢研究。Tel: (010)326797 E-mail: hjm70@139.com

行DKD早期诊断,监测疾病进展和分层治疗很有必要。已有研究表明在明显器质性病变之前,糖尿病患者体内的某些相关代谢物已经发生了变化。基于代谢组学样品制备快速,其关键技术质谱和核磁共振光谱也应用成熟,经生物统计学和生物信息学数据处理,为新诊断标志物的发现提供了有效的手段和方法^[6]。

1 DKD代谢组学差异代谢物频次分析

通过关键词“DKD”、“DN”、“代谢组学”、“metabolomic”、“metabonomics”、“糖尿病肾病”等关键词检索筛选出39篇高质量的文献(临床样本24篇、大鼠模型8篇、小鼠模型7篇)进行差异代谢物统计,并且由课题组其他3名研究者进行审核,统计结果发现:被检测到的差异代谢物共386个,根据研究对象不同, ≥ 5 和 ≥ 3 频次差异代谢物中大、小鼠模型和临床患者种类数相当(图1),说明了目前研究的DKD模型与临床研究具有一定可比性。 ≥ 5 的差异代谢物中,有机酸8种、糖类2种、氨基酸1种(图2),在高频次代谢物中,相同代谢物有机酸出现的种类最多。

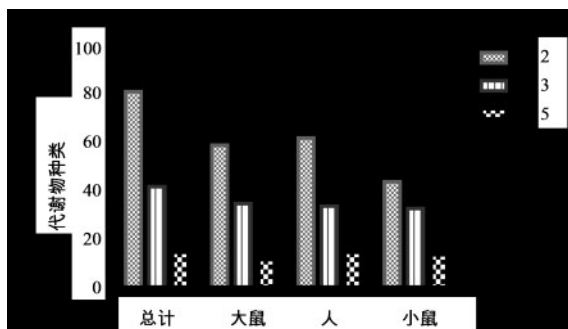


图1 差异代谢物统计

Fig. 1 Statistical results of differential metabolites

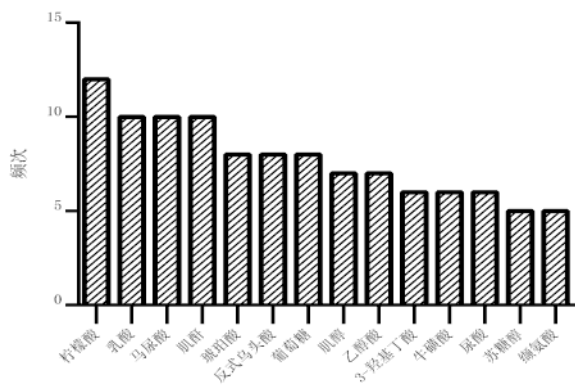


图2 高频次差异代谢物

Fig.2 High-frequency differential metabolites

按照代谢物种类进行分类总结出9类化合物(表1),化合物数目最多的是脂肪酸类,然后依次是有机酸、氨基酸、糖类、磷脂类等。同样,在临床患者和实验大鼠模型中,有机酸、氨基酸和脂肪酸类均占到很大的比例,针对高频次差异代谢物分析其变化情况(表2)。不同研究者得出的结论具有差异性,根据文献分析排除DKD对象和检测方法的差异,导致其变化不同的主要原因可能是不同研究者采样时间点不同造成的,文献研究发现代谢物的变化与病程有显著相关性^[7-8]。Wei^[9]等发现在DKD发展过程中乳酸、尿囊素、醋酸代谢物呈现先升高后降低的趋势,说明代谢物的变化可能是一个动态的过程,还需要明确含量和病程的关系,目前DKD代谢组学研究主要集中在非靶向代谢和高通量筛选阶段,对代谢物的验证以及含量研究甚少。

表1 DKD代谢组学的差异代谢物种类分析

Table 1 Analysis of differential metabolite species in DKD metabolomics

差异代谢物	总数	检测频次			DKD对象		
		≥ 5	≥ 3	≥ 2	临床患者	大鼠	小鼠
总种数	386	14	41	80	235	124	94
氨基酸	66	1	13	21	43	30	19
糖类	33	2	4	7	21	23	7
有机酸	62	9	16	23	34	32	20
核酸	17	0	1	7	16	3	0
脂肪酸	80	0	0	7	57	14	12
磷脂	51	0	2	4	46	9	16
胆固醇类	8	0	1	1	4	2	0
其他脂质	33	0	2	2	17	13	6
其他代谢物	42	1	4	10	20	18	11

2 DKD代谢组学差异代谢物样本的分布分析

通过以上文献总结发现不同样本其差异代谢物种类和数目不同(表3),研究DKD代谢组学的文献尿液样本17篇,血浆及血清样本24篇,肾脏组织样本5篇,尿液样本中的差异代谢物集中分布在有机酸类(图3),其次是氨基酸、脂肪酸、磷脂类代谢物等,体现了DKD代谢的复杂性;血浆及血清中共有差异代谢物是肌酐和异亮氨酸(图4),肾脏组织和尿液、血清血浆相比,由于样本特殊性,篇幅限制等没有体现出共有差异代谢物(图5),这些存在交集的差异代谢物,应作为后期进行定量靶向代谢组学或机制探究更加关注的关键差异代谢物。

表2 DKD 高频次差异代谢物的变化

Table 2 Changes in DKD high frequency differential metabolites

代谢物名称	总频数	上调			下调			参考文献
		S/P	U	K	S/P	U	K	
柠檬酸	12	3	6	1	1	2	0	[9-17]
乳酸	10	1	3	4	2	0	0	[7,10,16-21]
马尿酸	10	0	4	1	0	2	1	[7,16-17,19,22-25]
肌酐	10	3	3	0	1	2	1	[9-10,12,22,26-30]
琥珀酸	8	1	3	1	1	1	1	[14-17,19,26]
顺式乌头酸	8	2	3	0	0	2	0	[9,12-15,24]
D-葡萄糖	8	3	3	3	2	0	0	[10-11,16,18,20-21]
肌醇	7	1	3	2	0	0	1	[15-17,25,30]
乙醇酸	7	1	1	0	0	4	1	[7,13,16,19,23,31]
3-羟基丁酸	6	0	1	1	2	2	0	[9,15,17,19,26]
牛磺酸	6	0	3	0	1	0	2	[11,16,18,21,26,30]
尿酸	6	4	0	1	0	1	0	[16,22,28,32-34]
苏糖醇	5	0	2	2	1	1	0	[7,15-16,31]

表中“p”表示血浆样本,“s”表示血清样本,“K”表示肾脏组织样本,“U”表示尿液样本

“p”: plasma sample; “s”: serum sample; “K”: kidney tissue sample; “U”: urine sample.

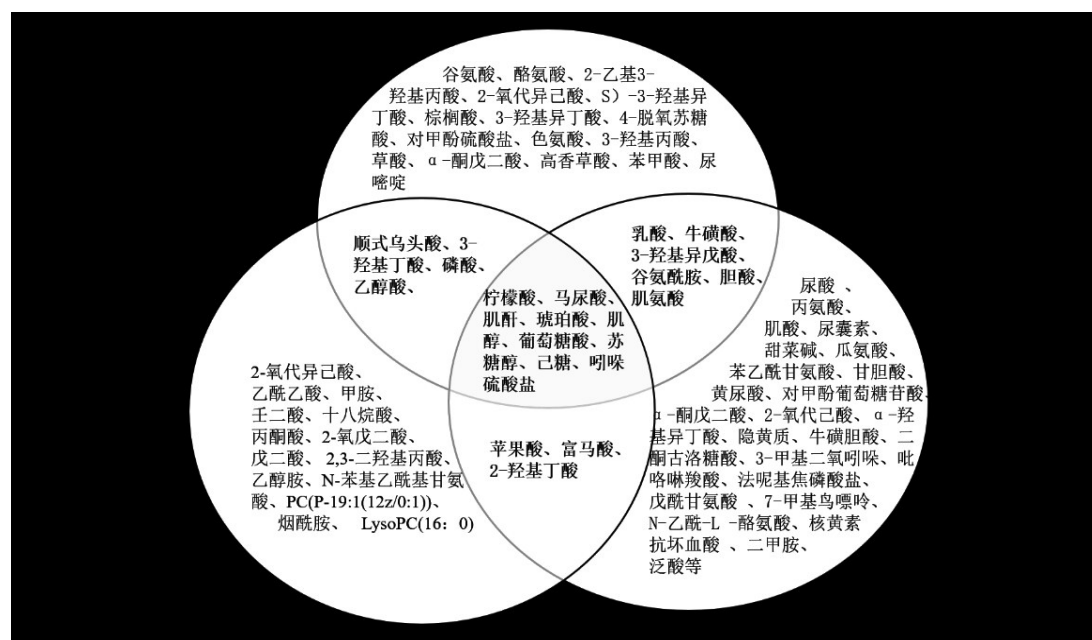


图3 DKD 尿液样本中差异代谢物分布

Fig. 3 Distribution of differential metabolites in DKD urine samples

3 DKD 代谢组学差异代谢物的生物学意义阐释

3.1 糖类差异代谢物

当机体处于高糖状态时,过剩葡萄糖由于缺乏胰岛素不能正常进入细胞,糖酵解途径受阻,有氧化减弱,糖原分解增加,合成减少,糖异生作用加强,糖代谢紊乱进而影响脂类代谢和蛋白代谢都受到损害。Zhao 等^[16]发现 DKD 大鼠肾脏中山梨糖醇、果糖和 N-乙酰葡萄糖胺显著增加,这些代谢物参

与了多元醇和己糖胺途径,与 DKD 发病机制关系密切^[35-36]。

3.2 氨基酸类差异代谢物

牛磺酸能够抑制肾脏局部脂质过氧化、AGEs 形成并减轻高糖诱导的肾小管损伤,尿液中牛磺酸随着病程的发展呈下降趋势^[9],据报道,牛磺酸可以影响血糖和胰岛素水平,并在胰腺细胞的功能和完整性中起关键作用,是胰岛素分泌的位点^[37]。牛磺

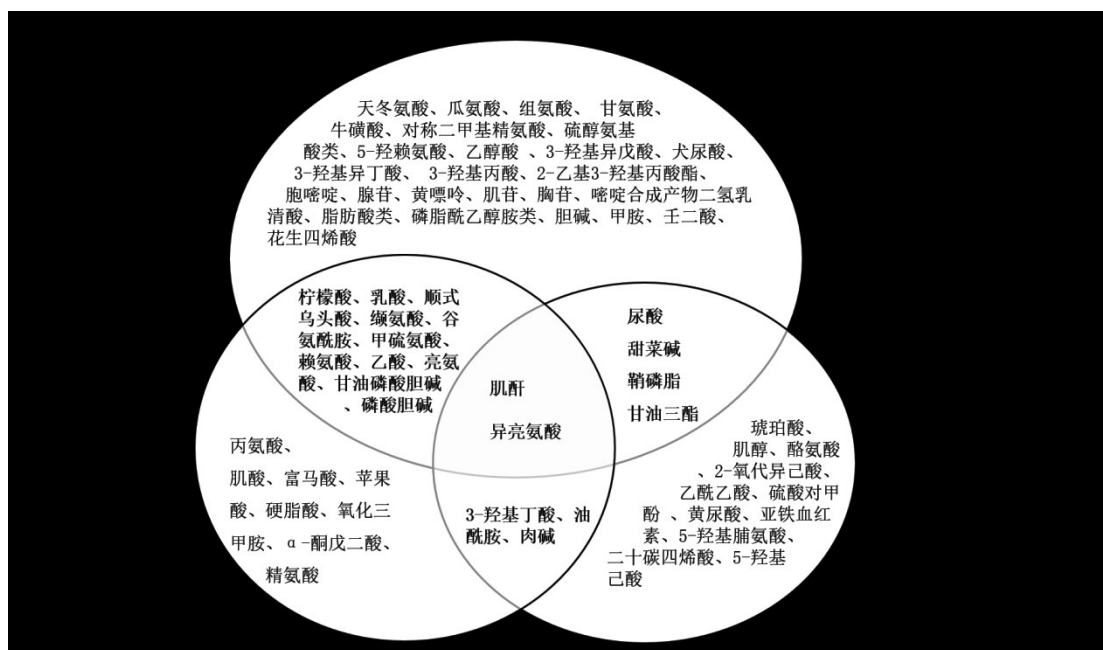


图4 DKD 血浆及血清样本差异代谢物分布

Fig. 4 Differential metabolite distribution in DKD plasma and serum samples

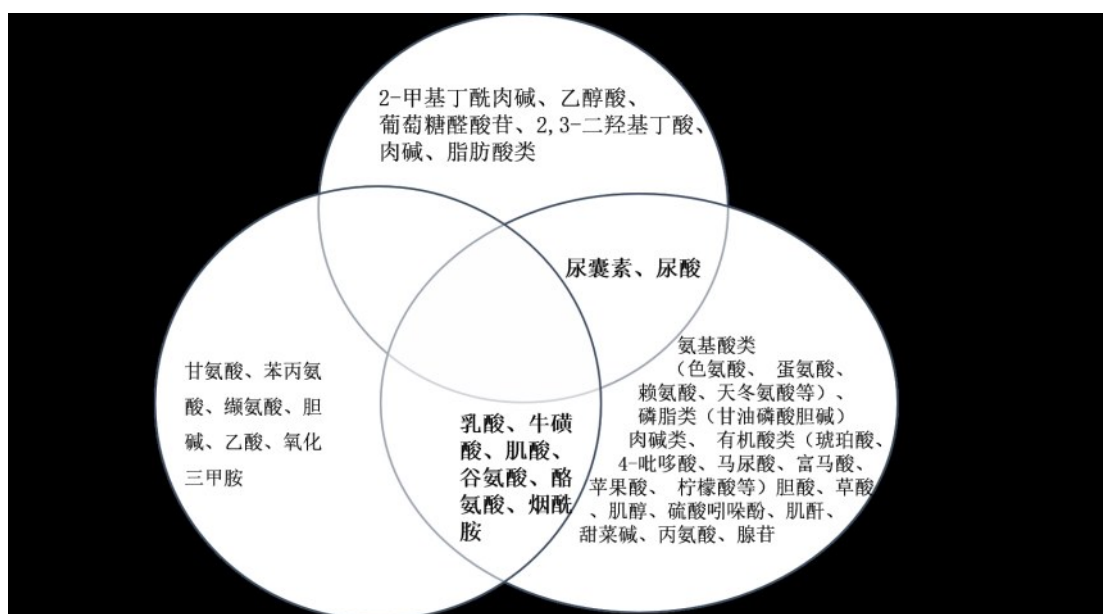


图5 DKD 肾脏样本差异代谢物分布

Fig. 5 Differential metabolite distribution in DKD kidney samples

酸作为一种有效的内源性抗氧化剂,对STZ诱导的糖尿病大鼠的肾损伤具有保护作用^[38],这些研究意味着可能氧化应激与DN的发病机制有关^[39]。支链氨基酸中亮氨酸在DKD患者体内浓度降低,亮氨酸能够释放胰岛素,降血糖,与DKD的发病机制有密切关系^[40],有研究证实了体内炎症反应导致DKD患者氨基酸含量的降低^[41]。硫醇氨基酸代谢中间产物进行定量分析发现高半胱氨酸不仅对于西医

Mogensen分期具有很好的判别效果,而且对中医辨证分型也有一定的指导作用,并且灵敏程度优于经典的表征肾功能损伤的指标尿素氮和血肌酐^[42]。

3.3 有机酸类差异代谢物

有机酸类代谢物大多是关键代谢途径的中间代谢物,例如三羧酸循环、糖代谢、酮体代谢、脂肪酸 β -氧化、神经递质转换和蛋白质代谢等,经文献统计发现有机酸类差异代谢物占主要比例,后期可

表3 DKD代谢组学不同样本中差异代谢物的分布
Table 3 Distribution of differential metabolites in different samples of DKD metabolomics

差异代谢物种类	DKD样本		
	尿液	血浆及血清	肾脏组织
有机酸	50	23	19
氨基酸	29	35	21
糖类	14	10	16
核酸	10	7	2
脂肪酸	9	63	12
磷脂类	2	44	6
其他脂质	29	19	13
维生素	2	1	0
其他(无机盐、胺类等)	21	23	6
合计	147	226	94

对DKD中有机酸类成分进行靶向定量代谢组学研究,进一步探究DKD中有机酸类成分的变化规律。大多数样本中三羧酸循环中间体的浓度均有显著变化,这说明高血糖引起了全身应激和线粒体功能障碍^[17,43-44]。

3.4 脂肪酸类差异代谢物

由于脂肪酸的特殊性及代谢多变性,相同差异代谢物的种类比较少,目前提出的“脂质组学”对脂肪酸类化合物进行研究,脂肪酸可通过调节胰岛素受体底物浓度,修复内皮细胞中NO的产生和血管扩张,DM状态下,脂肪酸分解增强,血浆内非酯化脂肪酸(NEFAs)增多,一方面刺激机体NO的产生,促使肾小血管收缩,从而引发糖尿病小血管并发症;另一方面,NEFAs升高可以修复胰岛素相对或绝对缺乏调控的NO产生和血管扩张,因此,DM状态下NEFAs的升高又可看作“机体修复胰岛素相对或绝对缺乏的反应”。韩莉姐等^[45]对DKD中脂肪酸类代谢物系统研究发现脂肪酸代谢和DKD病程的发展存在着密切的关系。

3.5 磷脂类差异代谢物

磷脂类是细胞膜的重要组成部分,其含量变化对膜的结构和功能产生重要的影响,和DKD的几种发病机制关系密切,蛋白激酶(PKC)通路的活化增加了磷脂酶A₂活性,磷脂酶A₂催化磷脂裂解产生花生四烯酸;而多元醇代谢通路激活后增加了二酰甘油(DAG)的从头合成。在山梨醇转变为果糖的同时,NAD⁺还原为NADH。NADH/NAD⁺比值升高,使糖酵解中间产物3-磷酸甘油转变为磷酸二羟丙酮增加。后者还原为3-磷酸甘油后再转变为DAG。

而磷酸二羟丙酮是合成磷脂酸的前体,磷脂酸是合成磷脂的必须物质,所以多元醇通路的活化也会导致体内磷脂代谢的紊乱,目前已有研究表明随着DKD发展,磷脂类代谢物呈逐步下降趋势^[46-48]。

3.6 核酸类差异代谢物

主要是嘧啶代谢,胞嘧啶含量的变化会影响磷脂合成代谢,造成蛋白激酶C活化,引起肾小球高滤过,进而造成肾血流动力学异常;而胸腺嘧啶核苷浓度过高也会造成肾血流动力学异常^[34]。频次较高的尿囊素在近端小管不被吸收,尿液中尿囊素浓度可以用来反映肾小球滤过率的值^[28]。有研究^[49]显示DN组中胞苷水平显著升高,并与尿素氮和血清肌酐呈正相关,推断胞苷可能是诊断肾病和评估治疗的潜在生物标志物。胞苷是由与五碳糖D-核糖连接的碱基胞嘧啶组成的核苷,被认为是磷脂酰胆碱(PC)和磷脂酰乙醇胺(PE)生物合成途径中所需的胞苷三磷酸(CTP)的前体,作者也发现随着DN的发展,磷脂的浓度降低^[50],可能是激活了磷脂酶,它可以催化磷脂分解成磷脂产生游离脂肪酸。磷脂的减少可能是由于嘧啶核苷酸的补救途径异常所致。

3.7 其他差异代谢物

如文献观察到DKD小鼠肾提取物中肌醇浓度的增加,表明在高血糖症状下的肾小管功能障碍和肾细胞应激,这可能是由于DKD小鼠中肌醇加氧酶的表达下调^[9]。位于DKD患者肾皮质的卟啉代谢终产物亚铁血红素促线粒体氧化损伤^[51]。鞘磷脂代谢失调可能导致细胞死亡,并且与胰岛素相关疾病有很大的关系。有实验结果表明,DM和DN患者血清中4-羟双氢鞘氨醇和二氢鞘氨醇含量明显降低^[52]。

4 总结与讨论

通过文献研究建立与DKD关联的代谢物信息数据库,并对代谢物对应的代谢途径进行分析。不同文献研究结果存在着差异性,代谢组学数据整合以及整体评价方面存在不足,一方面是由于研究存在碎片化倾向,研究对象和样本以及研究技术存在着差异,另一方面DKD作为一种多基因多代谢通路调控的复杂疾病,机体内各种物质代谢之间彼此联系、相互配合,例如TCA中的某些中间代谢物能够转变合成其他物质,借以沟通糖和其他物质代谢之间的联系。应用代谢组学的手段,为DKD诊断物的发现和机制研究提供了有效途径,但是由于目前研究技术的局限性,难以同时对体内的各类代谢物进

行准确定量分析,所以针对生物体系复杂代谢性疾病,将定性代谢轮廓分析和多靶标定量代谢组学相结合,才能实现对DKD整体而细致的研究。

目前发现的差异代谢物 and 要寻找的DKD诊断指标存在着一定的差距,需要进一步的验证,最终确定为临床疾病诊断的指标必须具有一定的特异性和敏感性,因此还需对得到的差异代谢物进行更深入的研究,例如对更小范围的差异代谢物进行靶向代谢组学或者运用靶向代谢组学的手段进行临床大样本验证,统计分析,计算靶标代谢物的特异性和灵敏度。另外,差异代谢物与临床目前公认的生化指标进行关联分析的意义,差异代谢物在体内调节的正常范围,各差异代谢物之间是否存在一定的内在关系,以及现有研究数据的挖掘等问题还亟待解决。随着系统生物学的发展,运用多组学融合手段对疾病进行更加全面的研究也逐渐成为趋势,将代谢组学、蛋白组学、基因组学、转录组学和生物信息学结合,有利于为临床糖尿病肾病及其他疾病的早期诊断和治疗提供可信度更高的生物标志物。

参考文献

- [1] Groop P H, Thomas M C, Moran J L, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2009, 58(7): 1651-1658.
- [2] Soldatos G, Cooper M E. Diabetic nephropathy: Important pathophysiologic mechanisms [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 82(1): S75-S79.
- [3] Tapp R J, Shaw J E, Harper C A, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population [J]. Diabetes Care, 2003, 26(6): 1731-1737.
- [4] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. Diabetes Care, 2004, 27(5): 1047-1053.
- [5] Skupien J, Warram J H, Niewczas M A, et al. Synergism between circulating tumor necrosis factor receptor 2 and HbA1c in determining renal decline during 5 - 18 years of follow-up in patients with type 1 diabetes and proteinuria [J]. Diabetes Care, 2014, 37(9): 2601-2608.
- [6] Weiss R H, Kim K. Metabolomics in the study of kidney diseases [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 8(1): 22-33.
- [7] 封顺, 宋培培. 糖尿病肾病不同病期差异代谢物研究: 中国化学会首届全国质谱分析学术研讨会 [C]. 中国北京, 2014.
- [8] Han L D, Xia J F, Liang Q L, et al. Plasma esterified and non-esterified fatty acids metabolic profiling using gas chromatography - mass spectrometry and its application in the study of diabetic mellitus and diabetic nephropathy [J]. Anal Chim Acta, 2011, 689(1): 85-91.
- [9] Wei T T, Zhao L C, Jia J M, et al. Metabonomic analysis of potential biomarkers and drug targets involved in diabetic nephropathy mice [J]. Sci Rep, 2015, 5: 11998.
- [10] 孙立业, 毛璇, 张冬娟, 等. II型糖尿病肾病模型db/db小鼠血浆的代谢组学研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(13): 19-21.
- [11] 王旭方, 李梦婕, 葛永纯, 等. 糖尿病肾病患者血清及尿液代谢组学特点及临床意义 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 21(3): 201-209.
- [12] Ng D P K, Salim A, Liu Y, et al. A metabolomic study of low estimated GFR in non-proteinuric type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetologia, 2012, 55(2): 499-508.
- [13] Sharma K, Karl B, Mathew A V, et al. Metabolomics reveals signature of mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(11): 1901-1912.
- [14] You Y H, Quach T, Saito R, et al. Metabolomics reveals a key role for fumarate in mediating the effects of nadph oxidase 4 in diabetic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(2): 466-481.
- [15] Li M J, Wang X F, Aa J Y, et al. GC/TOFMS analysis of metabolites in serum and urine reveals metabolic perturbation of TCA cycle in db/db mice involved in diabetic nephropathy [J]. AJP: Renal Physiol, 2013, 304(11): F1317-F1324.
- [16] Zhao T, Zhang H J, Zhao T T, et al. Intrarenal metabolomics reveals the association of local organic toxins with the progression of diabetic kidney disease [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 60: 32-43.
- [17] Zhao L C, Gao H C, Lian F L, et al. H-1-NMR-based metabonomic analysis of metabolic profiling in diabetic nephropathy rats induced by streptozotocin [J]. Am J Physiol, 2011, 300(4): F947-F956.
- [18] 毛璇, 张冬娟, 管又飞, 等. II型糖尿病肾病小鼠肾水提物代谢组学研究 [J]. 波谱学杂志, 2010, 27(4): 532-539.
- [19] 马玉花. 糖尿病肾病尿液代谢组学的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆大学, 2014.
- [20] 牛肖媛. 芪术颗粒治疗糖尿病肾病的临床和代谢组学研究 [D]. 太原: 山西中医学院, 2016.
- [21] 文锦丽, 欧阳昕, 王宇罡, 等. 代谢组学在糖尿病肾病患者诊断中的应用 [J]. 广东医学, 2012(23): 3553-3555.
- [22] 韩红祥, 宋凤瑞, 舒振波, 等. 非靶向尿液代谢组学方法研究五味子治疗糖尿病并发症作用机制 [J]. 分析化学, 2017, 45(03): 389-396.
- [23] van der Kloet F M, Tempels F W A, Ismail N, et al. Discovery of early-stage biomarkers for diabetic kidney

- disease using ms-based metabolomics (FinnDiane study) [J]. *Metabolomics*, 2012, 8(1): 109-119.
- [24] Stec D F, Wang S W, Stothers C, et al. Alterations of urinary metabolite profile in model diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(2): 610-614.
- [25] Niewczas M A, Sirich T L, Mathew A V, et al. Uremic solutes and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes: metabolomic study [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(5): 1214-1224.
- [26] 陈磊. 芪术胶囊干预糖尿病肾病大鼠的代谢组学研究[D]. 太原: 山西中医学院, 2015.
- [27] Hirayama A, Nakashima E, Sugimoto M, et al. Metabolic profiling reveals new serum biomarkers for differentiating diabetic nephropathy [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 404(10): 3101-3109.
- [28] Xia J F, Liang Q L, Liang X P, et al. Ultraviolet and tandem mass spectrometry for simultaneous quantification of 21 pivotal metabolites in plasma from patients with diabetic nephropathy [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877(20/21): 1930-1936.
- [29] Mäkinen V P, Tynkkynen T, Soininen P, et al. Sphingomyelin is associated with kidney disease in type 1 diabetes (The FinnDiane Study) [J]. *Metabolomics*, 2012, 8(3): 369-375.
- [30] 廖成彬, 吴立蓉, 陈瑞群, 等. 基于核磁共振 ^1H 谱的 2 型糖尿病肾病分时期尿液代谢组学研究 [J]. *广东药科大学学报*, 2017, 33(4): 541-546, 560.
- [31] 刘洋. 糖尿病肾病代谢组学的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆大学, 2011.
- [32] Liu J P, Wang C S, Liu F, et al. Metabonomics revealed xanthine oxidase-induced oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(9): 2569-2579.
- [33] 皮子凤, 门丽慧, 张静, 等. 五味子治疗大鼠糖尿病肾病作用机制的血清代谢组学研究 [J]. *分析化学*, 2015, 43(2): 169-175.
- [34] 夏建飞, 梁琼麟, 钟宏福, 等. 糖肾方对糖尿病肾病患者嘌呤及嘧啶代谢的影响 [J]. *中成药*, 2011, 33(1): 13-17.
- [35] Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2000, 58 (Suppl. 77): S3-S12.
- [36] Schleicher E D, Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2000, 58(Suppl. 77): S13-S18.
- [37] Kulakowski E C, Maturo J. Hypoglycemic properties of taurine: Not mediated by enhanced insulin release [J]. *Biochem Pharmacol*, 1984, 33(18): 2835-2838.
- [38] Wang L J, Zhang L G, Yu Y H, et al. The protective effects of taurine against early renal injury in STZ-induced diabetic rats, correlated with inhibition of renal LOX-1-mediated ICAM-1 expression [J]. *Ren Fail*, 2008, 30(8): 763-771.
- [39] Chen L, Jia R H, Qiu C J, et al. Hyperglycemia inhibits the uptake of dehydroascorbate in tubular epithelial cell [J]. *Am J Nephrol*, 2005, 25(5): 459-465.
- [40] Zhang J, Yan L J, Chen W G, et al. Metabonomics research of diabetic nephropathy and type 2 diabetes mellitus based on UPLC-oeTOF-MS system [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 650(1): 16-22.
- [41] Pena M J, Lambers Heerspink H J, Hellemons M E, et al. Urine and plasma metabolites predict the development of diabetic nephropathy in individuals with Type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2014, 31(9): 1138-1147.
- [42] Jiang Z T, Liang Q L, Luo G A, et al. HPLC - electrospray tandem mass spectrometry for simultaneous quantitation of eight plasma aminothiols: Application to studies of diabetic nephropathy [J]. *Talanta*, 2009, 77(4): 1279-1284.
- [43] Salek R M, Maguire M L, Bentley E, et al. A metabolomic comparison of urinary changes in type 2 diabetes in mouse, rat, and human [J]. *Physiol Genomics*, 2007, 29(2): 99-108.
- [44] Peti-peterdi J. High glucose and renin release: the role of succinate and GPR91 [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(12): 1214-1217.
- [45] 韩莉姐. 基于 GC/MS 技术的脂肪酸代谢轮廓谱方法和应用研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2011.
- [46] 庞丽琼. 糖尿病肾病相关磷脂代谢研究[D]. 北京: 清华大学, 2008.
- [47] Zhu C, Liang Q L, Hu P, et al. Phospholipidomic identification of potential plasma biomarkers associated with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy [J]. *Talanta*, 2011, 85(4): 1711-1720.
- [48] 董哲毅, 周伟, 华参, 等. 血清代谢组学技术在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用 [J]. *山东医药*, 2010, 50(9): 19-22.
- [49] Xia J, Hu P, Liang Q, et al. Correlations of creatine and six related pyrimidine metabolites and diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients [J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(12): 957-962.
- [50] Pang L Q, Liang Q L, Wang Y M, et al. Simultaneous determination and quantification of seven major phospholipid classes in human blood using normal-phase liquid chromatography coupled with electrospray mass spectrometry and the application in diabetes nephropathy [J]. *J Chromatogr B*, 2008, 869(1): 118-125.
- [51] 冯晓云. 实验性糖尿病大鼠早期肾脏病变的代谢组学研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2008.
- [52] 张洁, 严丽娟, 林琳, 等. 基于 UPLC-oeTOF-MS 的糖尿病及糖尿病肾病的代谢组学研究 [J]. *高等学校化学学报*, 2008(11): 2171-2173.