

【综述】

糖尿病并发症的靶向代谢组学研究进展

刘 宁¹, 刘传鑫^{1, 2*}, 黄建梅^{1*}

1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

2. 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢科, 国家代谢病临床医学研究中心分中心, 河南省遗传罕见病医学重点实验室, 河南 洛阳 471003

摘 要: 靶向代谢组学是代谢组学的重要组成部分, 对目标明确的代谢产物在样本中的含量进行检测, 具有特异性强、检测灵敏度高和定量准确等特点。应用靶向代谢组学研究疾病发生发展过程中的差异代谢物并阐明其代谢异常的机制, 对疾病诊断及治疗具有重要意义。将靶向代谢组学在糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病性认知功能障碍、糖尿病性心肌病及糖尿病性黄斑水肿中的应用进行归纳, 整合不同疾病发生发展涉及的氨基酸代谢、脂代谢、三羧酸循环及糖酵解等多种代谢途径及相关的差异代谢物, 整理了不同并发症的部分生物标志物, 以期为后续深入研究、寻找疾病治疗新途径提供思路和方法。

关键词: 糖尿病; 靶向代谢组学; 糖尿病并发症; 氨基酸代谢; 鞘脂代谢

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 06-1166-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.021

Progress in targeted metabolomics research of diabetic complications

LIU Ning¹, LIU Chuanxin^{1, 2}, HUANG Jianmei¹

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, National Clinical Research Center for Metabolic Diseases Sub-center, Medical Key Laboratory of Hereditary Rare Diseases of Henan, Luoyang 471003, China

Abstract: Targeted metabolomics is an important part of metabolomics, which is used to detect the target metabolites in samples. It has the characteristics of strong specificity, high detection sensitivity and accurate quantification. The application of targeted metabolomics to study the differential metabolites in the disease occurrence and development process and to clarify the mechanism of their abnormal metabolism is of great significance for disease diagnosis and treatment. This article summarizes the application of targeted metabolomics in diabetic peripheral neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic cognitive dysfunction, diabetic cardiomyopathy and diabetic macular edema. Integrating amino acid metabolism, lipid metabolism, tricarboxylic acid cycle, glycolysis and other metabolic pathways and related differential metabolites involved in the occurrence and development of different diseases, and sorting out some biomarkers of different complications, to provide some ideas and methods for subsequent in-depth research and finding new ways of disease treatment.

Key words: diabetes mellitus; targeted metabolomics; diabetic complications; amino acid metabolism; sphingolipid metabolism

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病, 体各组织、器官的损害、功能不全, 甚至是器官衰竭而致死亡^[1]。糖尿病并发症作为代谢性疾病, 发病

收稿日期: 2022-03-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81774014)

第一作者: 刘 宁(1998—), 女, 在读硕士, 研究方向为糖尿病的中医药干预研究。E-mail: liuning1499@163.com

*共同通信作者: 刘传鑫(1990—), 男, 博士, 研究方向为糖尿病及临床用药风险研究。E-mail: 15222003775@163.com

黄建梅(1970—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制及药物代谢研究。E-mail: huangjm@bucm.edu.cn

原因是体内物质代谢异常。代谢组学是对内源性小分子的研究,是研究病理生理过程的有利工具,在糖尿病及其并发症早期预测、诊断的新生物标志物的大规模筛选中发挥重要作用,是精准医学的重要技术手段之一^[2]。

目前代谢组学主要分为非靶向和靶向代谢组学。非靶向代谢组学是对生物体中代谢物进行无偏向性的、全面系统的研究,虽能获得完整的代谢物信息,但线性范围有限,重复性较差;靶向代谢组学是在非靶向代谢组学研究结果的基础上,选取某类或某几种代谢物进行定量研究的一种方法,能够更直观地表示疾病影响下体内代谢物的变化^[3]。相对于全代谢组学分析而言,靶向代谢组学分析特异性强、检测灵敏度高且定量准确,不但能够结合其他实验数据揭示相关的作用机制,也可为后续代谢分子标志物的深入研究和开发利用提供有力支持^[4-7]。目前靶向代谢组学常用的检测技术主要为核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometer, LC-MS)、超高效液相液相色谱-质谱(ultra high performance liquid chromatography-mass spectrometer, UPLC-MS)、气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS)和流动注射分析-质谱(flow injection analysis mass spectrometer, FIA-MS)等,在疾病早期诊断、作用机制研究、毒理学研究、环境领域等研究中都发挥了重要作用^[8-9]。

本文将靶向代谢组学在糖尿病并发症中的应用进行归纳,以不同并发症分类,整理各研究涉及的差异代谢物及其变化趋势,以及所涉及的代谢途径,寻找不同并发症的生物标志物,为后续的代谢组学研究以及新药研发提供依据。

1 糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病的常见并发症^[10],为下肢截肢和致残性神经性疼痛的主要原因^[11]。目前DPN的诊断主要依靠神经传导检查和感觉神经定量检查等方法,但存在操作复杂、客观性差等不足^[12]。因此,寻找DPN的特异性检测方法和生物标志物,早诊断、早干预,对患者和医务人员都具有重要意义^[13]。

线粒体功能障碍在DPN的致病因素中占有重要地位,研究表明1型糖尿病(T1DM)感觉神经元中的线粒体功能障碍与呼吸链的异常活动和线粒

体蛋白质组的改变有关^[14-15]。但由于1型和2型糖尿病(T2DM)的潜在机制有所不同,基于T1DM模型的治疗策略可能对T2DM患者DPN的疗效有限^[16]。为了了解T2DM周围神经特异性代谢组学变化及其在神经损伤中的作用,Hinder等^[17]利用靶向代谢组研究DPN小鼠的腓肠神经、坐骨神经和背根神经节内糖酵解和三羧酸(TCA)循环代谢物变化。观察到DPN小鼠组织中糖酵解和TCA循环中间体的含量降低,同时硝化蛋白和过氧化脂质含量升高,且远端的氧化应激损伤程度较近端更严重。

已有研究发现DPN患者血清中组氨酸、脯氨酸、亮氨酸等氨基酸的量显著变化^[18]。刘琼^[19]以非靶向结合靶向代谢组学技术对DPN及六味络痹颗粒治疗后DPN小鼠的血清代谢物进行检测分析。结果显示,与空白组比较,DPN组N-乙酰-L-苯丙氨酸和亮氨酸的含量显著上升,烟酰胺和糖类含量明显降低,给药组糖类、同型半胱氨酸、组氨酸和牛磺酸含量都有明显改善,提示DPN的生物标志物主要涉及烟酰胺、N-乙酰-L-苯丙氨酸、亮氨酸、精氨酸和糖类代谢物,而六味络痹颗粒治疗DPN的作用靶点主要是糖类、同型半胱氨酸、组氨酸和牛磺酸。

2 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,以是否有从视网膜发出的异常新生血管作为判断标准,可分为增殖型DR(proliferative diabetic retinopathy, PDR)和非增殖型DR(non proliferative diabetic retinopathy, NPDR)。随着代谢组学的发展,目前发现多种标志物与DR相关,如有机酸、氨基酸和脂质类等^[20-25]。

Yun等^[26]使用Absolute IDQ p180试剂盒对DR患者血清样本进行靶向代谢组学分析,通过LC-MS/MS和FIA-MS/MS对酰基肉碱、氨基酸、甘油磷脂和鞘磷脂进行分析。最终确定了16种标志性代谢物,分析结果表明除总二甲苄碱在DR患者中水平升高外,其余15种代谢物含量均显著降低,同时还发现NPDR和PDR患者中的代谢物含量也有所不同。值得注意的是,既往研究报道了色氨酸-犬尿氨酸代谢途径的在患有视网膜和视神经损伤的患者中的作用^[27-28],但并未发现与DR相关。该研究发现在DR患者中色氨酸水平显著降低,而犬尿氨酸含量有所上升,虽无统计学差异,但对色氨酸和犬尿氨酸治疗DR的深入研究提供了思路。

Zuo等^[29]通过UPLC-MS/MS对T2DM患者的血清代谢物进行评估。结果显示DR患者体内苯乙

酰谷氨酰胺、对甲酚、邻甲酚、烟尿酸和鸟氨酸含量升高,而亚油酸、反式亚油酸、棕榈油酸、 γ -亚麻酸、 α -亚麻酸、顺式-7-十六烯酸、十六烷酸、己二酸、二十二碳六烯酸和花生四烯酸水平降低。研究发现含有亚油酸、烟酸、鸟氨酸和苯乙酰谷氨酰胺对区分DR和非DR具有高度特异性和敏感性,可作为DR鉴定的最佳多维网络生物标志物MDNB系统。同时发现亚油酸、 α -亚麻酸、半胱氨酸和蛋氨酸、精氨酸和脯氨酸、花生四烯酸以及苯丙氨酸代谢途径,可能在DR的启动和发展中起至关重要的作用。

Paris等^[30]使用靶向代谢组学技术研究了氧诱导视网膜病变(OIR)小鼠模型和PDR患者玻璃体样本,发现在PDR患者和OIR小鼠体内,精氨酸途径/尿素循环中的精氨酸、脯氨酸、瓜氨酸和鸟氨酸、 β 氧化的辛基肉碱含量均显著上调,而在OIR小鼠中还观察到嘌呤代谢途径的单磷酸腺苷(AMP)、肌苷、次黄嘌呤和黄嘌呤活性下调。研究结果显示氨基酸、酰基肉碱和嘌呤代谢的显著受损,提示精氨酸至脯氨酸途径的过度活性可作为糖尿病视网膜病变的治疗靶点。

为研究氧化应激在慢性糖尿病相关并发症发展中的作用,Bala等^[31]收集DN和DPN患者的血液进行靶向代谢组学分析。结果发现在高氧化应激患者体内苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成,精氨酸生物合成,苯丙氨酸代谢,半胱氨酸和蛋氨酸代谢以及酪氨酸代谢途径可能被破坏,为后续治疗糖尿病并发症提供了新思路。

3 糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是指糖尿病所引起的慢性肾脏病,已经成为我国终末期肾病的主要原因^[32]。早期识别和治疗DN有利于将肾损伤的风险降低50%,因此,必须提高检测无症状肾功能不全的能力,并发现更敏感和特异性的DN生物标志物,以便早期诊断和预测DN进展的风险。

现有研究表明DN的发生发展涉及多种代谢物的变化,包括氨基酸、脂肪酸、嘌呤等。Liu等^[33]利用96孔固相萃取板-超高效液相色谱-三重四级杆质谱(SPE-UPLC-QqQ-MS/MS)开发了1种能够同时测定生物样品中23种嘌呤和嘧啶的新方法,为大规模代谢组学研究提供了可行的方案。Wang等^[34]通过双探针微透析采样对DN密切相关的诊断生物标志物进行定量分析,结果显示糖尿病模型大鼠的氨基酸和核苷酸水平较低,表明氨基酸以及嘌呤和嘧啶的代谢途径受到干扰。

Liu等^[35]采用LC-MS和GC-MS定量血浆中氨基酸、酰基肉碱、TCA循环有机酸和鞘脂-神经酰胺水平,发现许多短链酰基肉碱在DN中升高,表明脂肪酸和氨基酸代谢途径异常。5种磷脂酰胆碱含量较低,而鞘磷脂-神经酰胺亚族中的4种代谢物在DN中较高,提示鞘磷脂神经酰胺途径可能在糖尿病肾脏并发症中发挥作用。Hou等^[36]研究也表明, DN大鼠模型溶血磷脂和鞘脂(包括神经酰胺及其衍生物)的水平显著升高,有望用于鉴定DN病理相关的脂质代谢物,表现了对DN机制基础研究的新理解。丁宁和^[37]采用GC-MS/MS对健康人群和DN患者血浆中代谢物进行研究,发现 γ -亚麻酸、油酸、二十碳烯酸、花生四烯酸、二十碳三烯酸、13-十八碳烯酸、肉豆蔻酸、月桂酸可能是区分DN患者和健康人群的特征血浆游离脂肪酸。Peng等^[38]研究DN患者血浆中的类二十烷酸谱,结果显示DN患者脂肪加氧酶代谢物水平升高,并且根据细胞色素P450s代谢途径衍生的类二十烷酸水平降低,提示可能为DN患者的治疗靶点。

为确定更特异和敏感的标志物用于DN的早期诊断,Abdelsattar等^[39]用MS和GC-MS对DN患者的血斑的和尿液样本进行定量,结果发现十二烷酰基肉碱、三戊基肉碱和异戊酰肉碱对白蛋白/肌酐值较糖化血红蛋白有更强的预测能力,提示它们可作为诊断DN早期阶段的潜在生物标志物。Ibarra等^[40]使用临床代谢组学模型,确定了氨基酸与酰基肉碱水平的改变与DN相关,同时代谢组学的纳入提高了临床模型的预测能力,以识别肾功能不全和DN相关结局。

Zhang等^[41]评估了血清代谢特征,确定了十六烷酸、亚油酸、亚油酸、6-氨基己酸等11种不同的代谢物作为DN早期鉴定的潜在生物标志物。Tang等^[42]研究表明5-羟基己酸可以作为T2DM患者早期进行性肾功能下降(ERFD)进展的预测因子,有助于识别有ERFD风险的T2DM患者。Beisswenger等^[43]调查了晚期糖基化终产物(AGEs)和氧化产物(Ops)与DN进展之间的关系,发现DN的早期进展与甲基乙二醛衍生的AGEs相关,AGEs可能是重要DN病变进展的早期指标。也有研究表明糖尿病尤其是DN的发展与肾脏氧化脂肪酸和氨基酸的能力降低有关,从而导致尿乙酰肉碱升高^[44]。

此外,还有研究通过DN和DR患者的血清外泌体探索其内皮功能障碍机制,结果表明凝血因子纤维蛋白原过表达和1-甲基组氨酸丢失可能与DR/

DN中糖尿病内皮功能障碍的致病性有关,提示后续可进行深入研究^[45]。

4 糖尿病认知功能障碍

糖尿病认知功能障碍(diabetic cognitive dysfunction, DCD)是严重的糖尿病并发症之一,可能发展为不可逆的痴呆,其早期诊断和检测对预防和治疗具有重要意义。Zhao等^[46]研究DCD大鼠脑脊液的氨基酸谱,以寻找早期生物标志物。结果显示丙氨酸、谷氨酰胺、赖氨酸、丝氨酸和苏氨酸为DCD潜在的生物标志物,主要参与甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢等多种氨基酸代谢,为早期诊疗和机制研究提供了帮助。

此外,Zhao等^[47]利用代谢组学发现糖尿病大鼠的海马体中的乳酸水平随时间推移而增加,将糖尿病与认知功能障碍相联系,同时研究表明通过乳酸盐脱氢酶-A抑制剂特异性阻断糖酵解途径,可以预防慢性糖尿病诱导的记忆障碍,提示乳酸盐脱氢酶-A可被视为未来缓解或治疗DCD的潜在靶点。

5 糖尿病心肌病

糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病的严重并发症,阐明糖尿病发展过程中发生的特征性代谢变化至关重要。Zhao等^[48]采用¹H-核磁共振(¹H-NMR)结合HPLC测定糖尿病大鼠心脏组织的代谢物变化。结果显示糖尿病进程中葡萄糖、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、3-羟基丁酸、谷氨酸和牛磺酸水平升高,ATP/ADP/AMP(AXP)、乳酸、2-酮戊二酸、肌酸、胆碱和谷氨酰胺水平降低。提示糖酵解和TCA循环的抑制、脂质代谢增强以及某些氨基酸的变化,可能降低DCM大鼠能量代谢物水平。

6 糖尿病性黄斑水肿

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)特征是视网膜增厚和累及黄斑的硬渗出物,有必要确定能够准确地筛查DME的生物标志物,以便做出有效的临床决策。Rhee等^[49]对DME患者的血浆样本进行研究,最终确定5种氨基酸(天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、半胱氨酸和赖氨酸),2种有机化合物(柠檬酸和尿酸)和4种氧脂素(12-氧代-二十碳四烯酸、15-氧代-二十碳四烯酸、9-氧代-十八碳二烯酸和20-羧基白三烯B4)为候选多生物标志物,用以指导DME诊断。

7 其他标志物的代谢组学研究

通过代谢组学反映糖尿病不同阶段之间的代谢变化,有助于糖尿病前期,糖尿病和糖尿病并发

症的鉴别诊断,Li等^[50]研究了正常人(NI)、空腹血糖受损者(IFG)、单纯性糖尿病(SD)和糖尿病并发症(DC)患者的血浆氨基酸和酰基肉碱水平。结果显示,4组患者的代谢物水平存在显著差异,表明氨基酸和酰基肉碱与糖尿病的发展有很大关联,并确定了可用于SD和DC鉴别诊断的6种生物标志物,可能为糖尿病的预防、诊断和预后提供帮助。

8 结语

针对特定代谢物进行多重分析的靶向代谢组学技术在糖尿病并发症的诊断、预防及作用机制研究具有重要意义,因其具有高灵敏度和定量准确等特点被视为代谢物定量的金指标。通过整理不同研究涉及到的多种差异代谢物,发现其广泛分布在脂肪酸、氨基酸和磷脂和嘌呤嘧啶类物质,体现了代谢的复杂性。各差异代谢物涉及TCA循环、氨基酸代谢、糖酵解和鞘脂代谢等多种代谢途径,揭示了疾病状态下机体各代谢途径的紊乱。

应用靶向代谢组学结合前期研究进一步提供了糖尿病并发症的分子表征,并且可以阐明在疾病状态下受到干扰的潜在病理途径,对于深入研究疾病的发生机制、寻找疾病治疗新途径具有重要意义。随着靶向代谢组学技术的灵敏度和通量不断提高及其在糖尿病研究中快速发展,也为研究糖尿病及其并发症的防治提供了新的思路和方法,不仅提高研究效率,而且可提高相关诊断与判定的准确性,极具发展前景。

但不同研究结果之间存在差异性,因而在数据整合方面存在不足。一方面是由于不同研究的分散性,样本及前处理方法的不同;另一方面由于糖尿病并发症的复杂性,机体内不同代谢物之间存在关联,不同代谢途径也相互联系,提示后续可以更集中、深入地从代谢途径或相关差异代谢物的角度进行研究。目前靶向代谢组学广泛应用于药物开发、植物代谢和临床诊断等领域。但由于其依赖先验知识,且目前没有完善的代谢产物数据库,同时需要标准品建立方法,使靶向代谢组学研究仍有一定的局限。作为继基因组学、蛋白质组学、转录组学后出现的新兴组学,未来可以将代谢组学与其他组学进行结合,发展并完善新的分析技术和定量方法,构建功能完善的代谢产物数据库,应用于疾病诊断与治疗,获得更多有利信息,为疾病早期诊断和预后治疗提供更多的依据,是今后该研究领域需要努力突破的方向。应用靶向代谢组学研究糖尿病并发症对疾病预测、发病机制和代谢物定量等提

供了新的思路,但目前仍处于发展阶段,还需更多研究以发挥其在疾病预防与治疗中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王月明. 糖尿病几大并发症到底有多危险 [N]. 北京日报, 2021-11-24(15).
Wang Y M. How dangerous are the major complications of diabetes [N]. Beijing Daily, 2021-11-24(15).
- [2] Filla L A, Edwards J L. Metabolomics in diabetic complications [J]. Mol Biosyst, 2016, 12(4): 1090-1105
- [3] Liu X, Locasale J W. Metabolomics: A primer [J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 274-284
- [4] 王淑凤. 基于LC-MS/MS技术的肝细胞癌患者血清代谢组学研究 [D]. 北京: 军事科学院, 2021.
Wang shufeng. LC-MS/MS based serum metabolomic study of hepatocellular carcinoma patients [J]. Beijing: Academy of Military Sciences, 2021.
- [5] Lewis G D, Farrell L, Wood M J, et al. Metabolic signatures of exercise in human plasma [J]. Sci Transl Med, 2010, 2(33): 33ra37. doi: 10.1126/scitranslmed.3001006.
- [6] Reveglia P, Paolillo C, Ferretti G, et al. Challenges in LC-MS-based metabolomics for Alzheimer's disease early detection: Targeted approaches versus untargeted approaches[J]. Metabolomics, 2021, 17(9): 78.
- [7] Liao J, Hwang S H, Li H, et al. Inhibition of chronic pancreatitis and murine pancreatic intraepithelial neoplasia by a dual inhibitor of c-RAF and soluble epoxide hydrolase in LSL-KrasG¹²D/Pdx-1-Cre mice [J]. Anticancer Res, 2016, 36(1): 27-37.
- [8] Lim S L, Ng C T, Zou L, et al. Targeted metabolomics reveals differential biological effects of nanoplastics and nano ZnO in human lung cells [J]. Nanotoxicol, 2019, 13(8): 1117-1132.
- [9] Taylor N S, Kirwan J A, Johnson C, et al. Predicting chronic copper and nickel reproductive toxicity to *Daphnia pulex* from whole-animal metabolic profiles [J]. Environ Pollut, 2016, 212: 325-329.
- [10] Pop-Busui R, Boulton A J, Feldman E L, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association [J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136-154.
- [11] Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: Advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(12): 938-948.
- [12] 朱明瑛, 吴坚. 糖尿病周围神经病变临床诊断的研究进展 [J]. 医学信息, 2019, 32(8): 62-66.
- [13] Zhu M Y, Wu J. Progress in clinical diagnosis of diabetic peripheral neuropathy [J]. Med Inform, 2019, 32(8): 62-66.
- [14] Rojas D R, Kurer R, Agarwal N. Metabolomic signature of type 1 diabetes-induced sensory loss and nerve damage in diabetic neuropathy [J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(6): 845-854.
- [15] Akude E, Zhrebetskaya E, Chowdhury S K, et al. Diminished superoxide generation is associated with respiratory chain dysfunction and changes in the mitochondrial proteome of sensory neurons from diabetic rats [J]. Diabetes, 2011, 60(1): 288-297.
- [16] Chowdhury S K, Zhrebetskaya E, Smith D R, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction in dorsal root ganglia of streptozotocin-induced diabetic rats and its correction by insulin treatment [J]. Diabetes, 2010, 59(4): 1082-1091.
- [17] Callaghan B C, Hur J, Feldman E L. Diabetic neuropathy: one disease or two? [J]. Curr Opin Neurol, 2012, 25(5): 536-541.
- [18] Hinder L M, Vivekanandan-Giri A, McLean L L, et al. Decreased glycolytic and tricarboxylic acid cycle intermediates coincide with peripheral nervous system oxidative stress in a murine model of type 2 diabetes [J]. J Endocrinol, 2013, 216(1): 1-11.
- [19] 苟小军, 张顺霄, 李光萍, 等. 糖尿病周围神经病患者尿代谢组学研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(24): 2512-2519.
Gou X J, Zhang S X, Li G P, et al. Urinary metabolomics study in patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(24): 2512-2519.
- [20] 刘琼. 六味络痹颗粒改善db/db小鼠2型糖尿病周围神经病变的靶效代谢组学研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
Liu Q. The target-effect metabonomics study of Liuweiluobi Granule for improving type 2 diabetic peripheral neuropathy in db/db mice [D]. Beijing: Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, 2021.
- [21] Klein M S, Shearer J. Metabolomics and type 2 diabetes: Translating basic research into clinical application [J]. J Diabetes Res, 2016, doi: 10.1155/2016/3898502.
- [22] Walford G A, Porneala B C, Dauriz M, et al. Metabolite traits and genetic risk provide complementary information for the prediction of future type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2014, 37(9): 2508-2514.
- [23] Floegel A, Stefan N, Yu Z, et al. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach [J]. Diabetes, 2013, 62

- (2): 639-648.
- [23] Padberg I, Peter E, González-Maldonado S, et al. A new metabolomic signature in type-2 diabetes mellitus and its pathophysiology [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85082. doi: 10.1371/journal.pone.0085082.
- [24] Wang-Sattler R, Yu Z, Herder C, et al. Novel biomarkers for re-diabetes identified by metabolomics [J]. Mol Syst Biol, 2012, 8: 615. doi: 10.1038/msb.2012.43.
- [25] Chen L, Cheng C Y, Choi H, et al. Plasma metabonomic profiling of diabetic retinopathy [J]. Diabetes, 2016, 65(4): 1099-1108.
- [26] Yun J H, Kim J M, Jeon H J, et al. Metabolomics profiles associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients [J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0241365. doi: 10.1371/journal.pone.0241365.
- [27] Andrzejewska-Buczko J, Pawlak D, Tankiewicz A, et al. Possible involvement of kynurenamines in the pathogenesis of cataract in diabetic patients [J]. Med Sci Monit, 2001, 7(4): 742-745.
- [28] Schwarcz R. The kynurenine pathway of tryptophan degradation as a drug target [J]. Curr Opin Pharmacol, 2004, 4(1): 12-17.
- [29] Zuo J, Lan Y, Hu H, et al. Metabolomics-based multidimensional network biomarkers for diabetic retinopathy identification in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 9(1): e001443. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001443.
- [30] Paris L P, Johnson C H, Aguilar E, et al. Global metabolomics reveals metabolic dysregulation in ischemic retinopathy [J]. Metabolomics, 2016, doi: 10.1007/s11306-015-0877-5.
- [31] Bala C G, Rusu A, Ciobanu D, et al. Amino acid signature of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: Targeted exploratory metabolomic research [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(4): 610. doi: 10.3390/antiox10040610.
- [32] 王欣媛, 陈 瑞, 战翔宇, 等. 相关生化指标对糖尿病肾病早期诊断的意义 [J]. 云南化工, 2021, 48(2): 146-148.
- Wang X Y, Chen R, Zhan X Y, et al. Significance of related biochemical indexes in early diagnosis of diabetic nephropathy [J]. Yunnan Chem Technol, 2021, 48(2): 146-148.
- [33] Liu C, Gu C, Huang W, et al. Targeted UPLC-MS/MS high-throughput metabolomics approach to assess the purine and pyrimidine metabolism [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2019, 1113: 98-106.
- [34] Wang L, Pi Z, Liu S, et al. Targeted metabolome profiling by dual-probe microdialysis sampling and treatment using *Gardenia jasminoides* for rats with type 2 diabetes [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10105. doi: 10.1038/s41598-017-10189-w.
- [35] Liu J J, Ghosh S, Kovalik J P, et al. Profiling of Plasma metabolites suggests altered mitochondrial fuel usage and remodeling of sphingolipid metabolism in individuals with type 2 diabetes and kidney disease [J]. Kidney Int Rep, 2016, 2(3): 470-480.
- [36] Hou B, He P, Ma P, et al. Comprehensive lipidome profiling of the kidney in early-stage diabetic nephropathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 359.
- [37] 丁宁和. 基于气相色谱-质谱联用的2型糖尿病肾病血浆代谢组学研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- Ding N H. Plasma metabolomics research into type 2 diabetic kidney disease based on gas chromatography-mass spectrometry [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2018.
- [38] Peng L, Sun B, Liu Y, et al. Increased lipoxigenase and decreased cytochrome P450s metabolites correlated with the incidence of diabetic nephropathy: Potential role of eicosanoids from metabolomics in type 2 diabetic patients [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021, 48(5): 679-685.
- [39] Abdelsattar S, Kasemy Z A, Elsayed M, et al. Targeted metabolomics as a tool for the diagnosis of kidney disease in type II diabetes mellitus [J]. Br J Biomed Sci, 2021, 78(4): 184-190.
- [40] Ibarra-González I, Cruz-Bautista I, Bello-Chavolla O Y, et al. Optimization of kidney dysfunction prediction in diabetic kidney disease using targeted metabolomics [J]. Acta Diabetol, 2018, 55(11): 1151-1161.
- [41] Zhang H, Zuo J J, Dong S S, et al. Identification of potential serum metabolic biomarkers of diabetic kidney disease: A widely targeted metabolomics study [J]. J Diabetes Res, 2020, doi: 10.1155/2020/3049098.
- [42] Tang X, You J, Liu D, et al. 5-Hydroxyhexanoic acid predicts early renal functional decline in type 2 diabetes patients with microalbuminuria [J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(2): 245-263.
- [43] Beisswenger P J, Howell S K, Russell G B, et al. Early progression of diabetic nephropathy correlates with methylglyoxal-derived advanced glycation end products [J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 3234-3239.
- [44] Mirzoyan K, Klavins K, Koal T, et al. Increased urine acylcarnitines in diabetic ApoE^{-/-} mice: Hydroxytetradecadienoylcarnitine (C14: 2-OH) reflects diabetic nephropathy in a context of hyperlipidemia [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 487(1): 109-115.
- [45] Yang J, Liu D, Liu Z. Integration of metabolomics and

- proteomics in exploring the endothelial dysfunction mechanism induced by serum exosomes from diabetic retinopathy and diabetic nephropathy patients [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 830466.
- [46] Zhao Y, Yang Y, Wang D, et al. Cerebrospinal fluid amino acid metabolite signatures of diabetic cognitive dysfunction based on targeted mass spectrometry [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, doi: 10.3233/JAD-215725.
- [47] Zhao L, Dong M, Ren M, et al. Metabolomic analysis identifies lactate as an important pathogenic factor in diabetes-associated cognitive decline rats [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17(12): 2335-2346.
- [48] Zhao L, Dong M, Xu C, et al. Identification of energy metabolism changes in diabetic cardiomyopathy rats using a metabonomic approach [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 934-946.
- [49] Rhee S Y, Jung E S, Suh D H, et al. Plasma amino acids and oxylipins as potential multi-biomarkers for predicting diabetic macular edema [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9727.
- [50] Li X, Li Y, Liang Y, et al. Plasma targeted metabolomics analysis for amino acids and acylcarnitines in patients with prediabetes, type 2 diabetes mellitus, and diabetic vascular complications [J]. *Diabet Metab J*, 2021, 45(2): 195-208.

[责任编辑 李红珠]