

基于血清代谢组学探讨香砂六君合半夏泻心汤 治疗糖尿病胃轻瘫大鼠的作用机制*

崔国良^{1,2}, 冯小可^{1,2}, 魏睦新^{1,2}, 蒋金桃^{1,2}, 林贞妍^{1,2}, 谢立群^{1,2}

1. 南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学中西医结合研究所, 江苏 南京 210029

摘要:目的: 采用血清代谢组学探讨香砂六君合半夏泻心汤治疗糖尿病胃轻瘫大鼠的作用机制。方法: 除正常组外, 其余大鼠给予腹腔注射链脲佐菌素及高脂饲料喂养建立糖尿病胃轻瘫大鼠模型。大鼠模型成功建立后随机分为模型组、莫沙比利组($1.56 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)及香砂六君合半夏泻心汤组($9.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。给予药物干预8周后, 测定各组大鼠胃残留率; 收集大鼠血清样本, 采用GC-MS技术对血清样本进行高分辨质谱检测, 应用PLS-DA多元模式进行血清代谢轮廓的比较以及生物标志物的鉴定, 运用MetPa数据库分析相关代谢通路。结果: 与正常组相比, 模型组的胃残留率显著升高($P < 0.01$); 香砂六君合半夏泻心汤组和莫沙必利组的胃残留率较模型组明显降低($P < 0.05$)。血清代谢组学结果显示: 正常组和模型组的代谢轮廓具有明显的差异, 香砂六君合半夏泻心汤组的代谢轮廓趋近正常组, 并对血清中N-乙酰天门冬氨酸、葡萄糖-1-磷酸、塔格糖-3-6脱水-D-半乳糖、木糖醇和脯氨酸等13个生物标志物具有明显的回调作用, 并筛选出2条相关的代谢通路。结论: 香砂六君合半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠有一定改善胃动力作用, 其作用机制可能与通过回调多种血清代谢产物的含量及调控多条代谢通路等相关。

关键词: 香砂六君合半夏泻心汤; 代谢组学; 糖尿病胃轻瘫; 生物标志物; 代谢通路

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.05.220

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2021)05-1035-07

Study on the Mechanism of Xiangsha Liujun Combined with Banxia Xiexin Decoction in Treating Diabetic Gastroparesis Rats Based on Serum Metabonomics

CUI Guoliang^{1,2}, FENG Xiaoke^{1,2}, WEI Muxin^{1,2}, JIANG Jintao^{1,2}, LIN Zhenyan^{1,2}, XIE Liqun^{1,2}

1. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu China 210029; 2. Institute of Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu China 210029

Abstract: Objective: To explore the mechanism of Xiangsha Liujun combined with Banxia Xiexin Decoction in the treatment of diabetic gastroparesis rats by using serum metabonomics. Methods: Except for the normal group, the other rats were given intraperitoneal injection of streptozotocin and high-fat diet to establish a rat model of diabetic gastroparesis. After the successful establishment of the rat model, the rats were randomly divided into model group, mosapride group ($1.56 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and Xiangsha Liujun combined with Banxia Xiexin Decoction group ($9.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), with 10 rats in each group. After 8 weeks of drug intervention, the gastric residue rate of rats in each group was determined; rat serum samples were collected and the serum samples were detected by high-resolution mass spectrometry using GC-MS technology. The PLS-DA multivariate model was used to compare serum metabolic profiles and biological. For the identification of markers, the MetPa database was used to analyze related metabolic pathways. Results: Compared with the normal group, the gastric residue rate of the model group was significantly increased ($P < 0.01$); the gastric residue rate of Xiangsha Liujun combined with Banxia Xiexin Decoction group and mosapride group was significantly lower than that of the model group ($P < 0.05$). The results of serum metabolomics showed that the metabolic profile of the normal group

* 基金项目: 江苏省中医药科技项目(YB2017088); 第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目{国中医药人教发[2017]24号}

and the model group was significantly different. The metabolic profile of Xiangsha Liujun combined with Banxia Xiexin Decoction group approached the normal group and had obvious callback effects of the serum levels in 13 biomarkers, such as N-acetylaspartic acid, glucose-1-phosphate, tagatose, 3-6 dehydrated-D-galactose, xylitol and proline. 2 related metabolic pathways had been screened out. Conclusion: Xiangsha Liujun combined with Banxia Xiexin Decoction has a certain effect on improving gastric motility in diabetic gastroparesis rats, and its mechanism of action may be related to the adjustment of the content of various serum metabolites and the regulation of multiple metabolic pathways.

Key words: Xiangsha Liujun combined with Banxia Xiexin Decoction; metabolomics; diabetic gastroparesis (DGP); biomarker; metabolic pathway

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是以非梗阻性胃排空延迟为主要特征的胃动力障碍性疾病,其发病率及患病人数逐年增加。有研究显示^[1]约5%的糖尿病患者都伴有胃排空延迟。DGP严重影响患者对食物的消化及对药物的吸收,加重糖脂代谢紊乱,使血糖及病情难以控制^[2]。因此,如何有效改善DGP患者的胃动力并探究其相关的作用机制十分重要。

DGP发病机制较为复杂,包括胃肠激素紊乱、Cajal间质细胞(interstitial cells of cajal, ICC)损伤、胃肠神经病变和微血管损伤等^[3]。现代医学治疗在控制血糖的基础上,选择促胃动力等药物对症治疗,但长期服用会导致其疗效降低及不良事件的风险增加^[4]。DGP属于中医“消渴病,痞满,呕吐”等范畴,治疗原则为化湿降浊、和胃益脾^[5]。香砂六君汤是益气健脾、和胃除痞的经典方剂,能明显改善DGP患者的胃肠症状^[6-7]。半夏泻心汤主治寒热错杂之痞证,能有效促进胃动力^[8-9],其作用机制与增加ICC的数量并修复其受损超微结构^[10]、改善胃肠激素分泌紊乱等相关^[11]。两方相合,经适当加减,用于治疗DGP有良好的疗效^[12-13],故成为本实验所选的组方,但其治疗DGP的相关作用机制尚不清楚。课题组前期应用代谢组学发现多种代谢产物含量的变化与DGP的发生密切相关^[14-16]。因此,本实验应用血清代谢组学的方法,分析香砂六君合半夏泻心汤对DGP大鼠的血清代谢产物的影响,以进一步阐明其治疗DGP的相关作用机制。

1 材料

1.1 动物 清洁级雄性SD大鼠50只,5~6周龄,体质量(180±20)g,由南京医科大学实验动物中心提供,动物使用许可证:SYXK(苏)2016-0016,饲养于南京医科大学实验动物中心,伦理批号:IACUC-1804013。

1.2 药物及试剂 香砂六君合半夏泻心汤(华润三九医药股份有限公司,批号:164285);莫沙必利片(江苏豪森药业有限公司,批号:203542)。链脲佐菌素、甲氧胺、吡啶、N,O-双(三甲基硅烷基)三

氟乙酰胺(美国Sigma公司,批号分别为:S0130,BCBN2932V,STBD3575V,BCBS4254V);正乙烷(美国ROE公司,批号:4A6004);甲醇(德国Merck公司,批号:7880707710)。

1.3 仪器 Trace 1310/TSQ 8000型号气相色谱-质谱联用仪、TG-5MS型毛细管色谱柱、Speed-vac型真空离心浓缩仪(美国Thermo公司);Allegra64R型低温速度离心机、Allegra X-15R型冷冻离心机(美国Beckman公司);TH恒温振荡器(苏州太仓布强乐实验设备有限公司)。

2 方法

2.1 建立DGP大鼠模型 大鼠适应性喂养7d,禁水2h后,造模大鼠一次性腹腔注射1%链脲佐菌素(80 mg·kg⁻¹,溶解在0.1 mol·L⁻¹的枸橼酸盐缓冲液中,现配现用)及高脂饲料喂养8周^[17-18];正常组大鼠给予等剂量的缓冲液腹腔注射及常规饲料喂养8周。DGP大鼠模型制备成功标准为:血糖值大于16.7 mmol·L⁻¹,且胃残留率较正常组明显升高。

2.2 分组与给药 将造模成功的大鼠随机分为模型组、莫沙必利(1.56 mg·kg⁻¹)组和香砂六君合半夏泻心(9.3 g·kg⁻¹)组,每组10只。各组给予相应的药物正常组、模型组给予等体积的蒸馏水灌胃,连续给药8周。

2.3 检测指标及方法

2.3.1 检测胃残留率 大鼠禁水2h后,给予2 mL的5%酚红溶液灌胃,20 min后麻醉,取胃,加入生理盐水将胃内容物定容为20 mL,经碱化显色及除去蛋白质后,3 500 r·min⁻¹离心5 min,于560 nm波长下测定吸光度(OD)值。将0.5%酚红溶液重复上述碱化、除去蛋白质及测定吸光度等步骤后,并将所测定的值标记为标准酚红OD值。

大鼠胃残留率=(实测酚红OD值/标准酚红OD值)×100%

2.3.2 采集血清样本 大鼠麻醉后腹主动脉取血,离心(4℃,3 500 r·min⁻¹,15 min)后取血清,-20℃保存待测。

2.4 代谢组学的检测方法

2.4.1 血清样品前处理 取50 μL血清于离心管,加入200 μL甲醇溶液(含12.5 μg·mL⁻¹¹³C标记的肉豆蔻酸),涡旋3 min,离心(4℃、14 000 r·min⁻¹)10 min。取上清100 μL,挥干后加入30 μL甲氧胺吡啶,恒温振荡后加入30 μL的BSTFA,涡旋5 min后再次恒温振荡,结束后将样品离心(4℃、18 000 r·min⁻¹)10 min,取上清进行上机进样。

2.4.2 质控(QC)样本制备 从24份血清样本(每组6个样本)中各吸取10 μL并混合均匀,得到血清质控样本,吸取50 μL重复“2.4.1”中的操作。

2.4.3 气相色谱-质谱条件 样品分析使用GC-MS(Trace 1310/TSQ 8000),在TG-5MS(30 m×0.25 mm,0.25 μm)毛细管色谱柱上进行分离。载气为氦气,流速:1.2 mL·min⁻¹;进样口温度:300℃,传输线温度:290℃;采用程序升温:60℃保持1 min,13 min后温度升至320℃,最后以320℃的温度保持5 min;仪器配EI离子源,离子源温度:300℃;采用全扫描模式,扫描范围:50~500,质谱采集时间:3.8 min~19 min;样品分析采用随机进样的方式,进样量:1 μL。

2.4.4 稳定性考察 采用“2.4.2”中的QC样本对分析方法进行考察,在正式实验前首先进两针QC样本,随后上机检测,每6个血清实验样品加入1个血清QC样本。通过QC样本在PCA得分图上的聚合度评价分析方法的重现性和稳定性。

2.4.5 数据处理 将GC-MS采集的图谱信息进行峰提取及物质鉴定后,进行偏最小二乘法判别分

析(PLS-DA),并以VIP>1.0和Fold Change>1.5或<0.67为筛选条件获得差异性物质。采用Meta-boanalyst 4.0(<http://www.metaboanalyst.ca>)进行差异代谢物的代谢网络分析。

2.5 统计学方法 用SPSS 22.0统计软件进行统计与分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用独立样本t检验,多组间比较用单因素方差分析检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

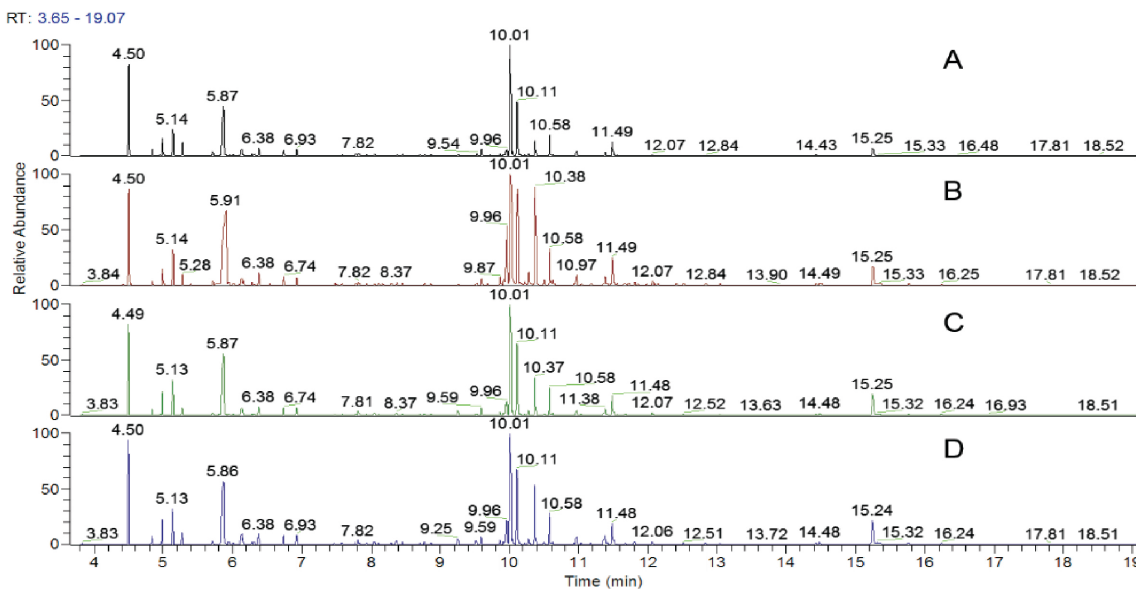
3.1 香砂六君合半夏泻心汤对DGP大鼠胃残留率的影响 与正常组比较,模型组的胃残留率显著升高(P<0.01),表明DGP大鼠模型建立成功;与模型组比较,香砂六君合半夏泻心汤组和莫沙必利组的胃残留率明显降低(P<0.05),提示经过药物干预后大鼠的胃排空明显加快,胃残留率降低。见表1。

表1 香砂六君合半夏泻心汤对DGP大鼠

胃残留率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)		
组别	剂量	胃残留率/%
正常组	-	18.20 ± 4.30**
模型组	-	56.50 ± 6.26
莫沙必利组	1.56 mg·kg ⁻¹	48.82 ± 5.50*
香砂六君合半夏泻心组	9.3 g·kg ⁻¹	47.46 ± 6.85*

注:与模型组比较,*P<0.05,**P<0.01

3.2 大鼠血清GC-MS分析总离子流图 在负离子模式下,对各组大鼠血清样品进行GC-MS技术检测后,获得血清总离子流图。通过对比分析发现,各组大鼠血清样本总离子流图中的峰型和数量具有一定的差异。见图1。



注:A为正常组;B为模型组;C为莫沙必利组;D为香砂六君合半夏泻心汤组

图1 大鼠血清样本GC-MS总离子流图

3.3 方法学验证 将 QC 样本与所有血清样本进行 PCA 分析 ,与实验样本比较 ,QC 样本在 PCA 图较为集中 ,说明仪器相对稳定 ,可进行下一步实验分析。见图 2。

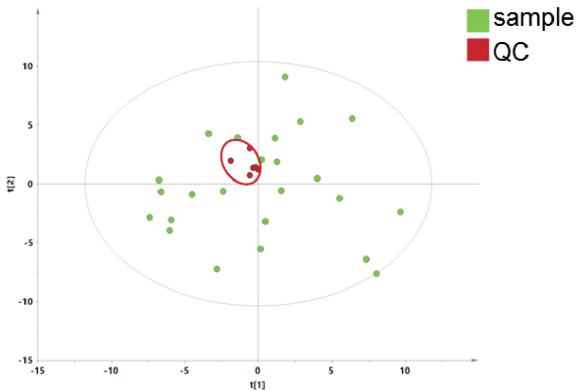
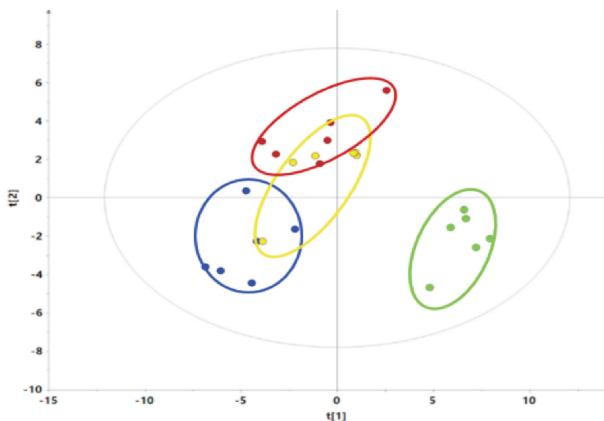


图2 血清 QC 样本和所有血清样本的 PCA 图

3.4 大鼠血清样本 GC-MS 分析 PLS-DA 得分图 每个点代表一个样本 ,所有样本点均分布在 95% 置信区间。从血清样本 PLS-DA 得分图可知 ,正常组、模型组和香砂六君合半夏泻心汤组间的代谢轮廓能明显区分 ,且分离程度好 ,提示经香砂六君合半夏泻心汤干预治疗后 ,DGP 大鼠血清代谢轮廓向正常组靠近 ,表明内源性代谢紊乱有所改善。见图 3。



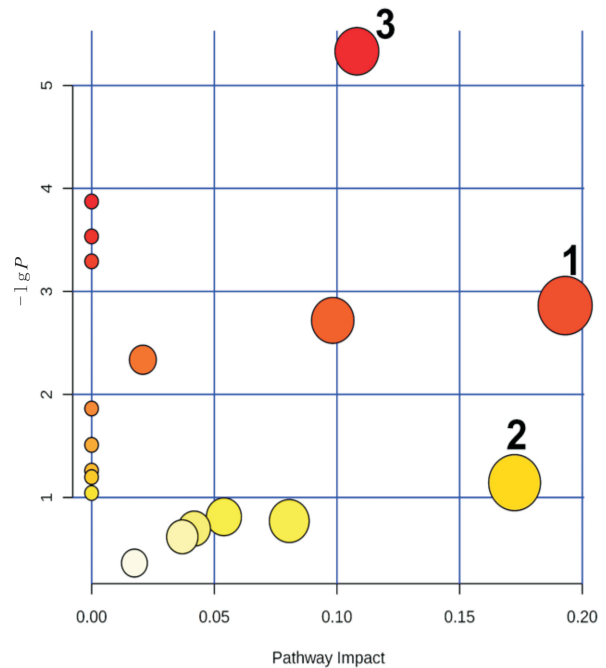
注:绿色为正常组 蓝色为模型组 ,黄色为莫沙必利组 ,红色为香砂六君合半夏泻心汤组

图3 香砂六君合半夏泻心汤对 DGP 模型大鼠血清样品 PLS-DA 得分的影响

3.5 差异性代谢物的筛选 根据构建的 PLS-DA 模型的变量投影重要性 (variable importance in the projection ,VIP) 筛选出 VIP 值大于 1 的代谢产物 ,然后根据 Fold Change > 1.5 或 < 0.67 筛选正常组与模型组、模型组与香砂六君合半夏泻心汤组血清样本中有显著性差异的代谢产物。筛选出正常组与模型组之间的差异代谢产物 33 种 ,见表 2。其中葡萄糖-1-磷酸、N-乙酰基-L-天冬氨酸、脯氨酸

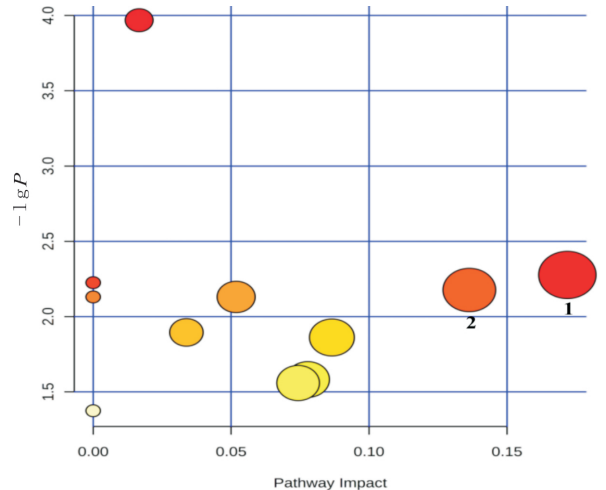
等的含量差异倍数较大 ,这些代谢产物可能是模型大鼠发病过程中血清中关键的代谢产物。香砂六君合半夏泻心汤可通过回调其中 13 个代谢产物改善模型大鼠血清代谢轮廓 ,见表 3。

3.6 代谢物通路分析 将正常组与模型组、模型组与香砂六君合半夏泻心汤组血清样本中筛选得到的差异性代谢物进行 MetaboAnalyst 4.0 代谢通路分析 ,以通路影响值 > 0.1 作为筛选条件 ,正常组与模型组之间共筛选得到 3 条相关代谢通路 ,见图 4 和表 4。模型组与香砂六君合半夏泻心汤组之间共筛选得到 2 条相关代谢通路 ,见图 5 和表 5。



注:1. 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢; 2. 淀粉和蔗糖代谢; 3. 精氨酸和脯氨酸代谢

图4 正常组与模型组血液样本差异代谢物通路分析气泡图



注:1. 戊糖和葡萄糖醛酸的相互转化; 2. 硒复合代谢

图5 模型组与香砂六君合半夏泻心汤组血清样本差异代谢物通路分析气泡图

表2 正常组与-模型组之间血清样本差异性代谢产物

编号	代谢物英文名称	代谢物	VIP > 1	正常组/模型组 Fold Change
1	1 - monopalmitin	1 - 单软脂酸甘油酯	1.227 2	0.465 1
2	1 - monostearin	1 - 单硬脂酸甘油酯	1.061 8	0.719 0
3	2 - hydroxybutyric acid	2 - 羟基丁酸	1.390 2	1.896 5
4	3 - 6 - anhydro - D - galactose	3 - 6 脱水 - D - 半乳糖	1.569 7	0.147 9
5	allantoic acid	二脲基乙酸	1.021 5	0.288 6
6	aminomalonic acid	氨基丙二酸	1.117 1	0.539 2
7	arachidic acid	花生四烯酸	1.595 6	0.542 1
8	aspartate	天冬氨酸	1.137 3	0.649 7
9	beta - mannosylglycerate	β - 甘露糖基甘油酸酯	1.132 0	3.805 2
10	cholesterol	胆固醇	1.244 0	0.556 2
11	gluconic acid	葡萄糖酸	1.416 3	0.434 7
12	glucose - 1 - phosphate	葡萄糖 - 1 - 磷酸	1.079 0	0.096 2
13	heptadecanoic acid	十七烷酸	1.443 4	0.589 9
14	isopropyl beta - D - thiogalactopyranoside	异丙基 β - D - 硫代吡喃半乳糖苷	1.481 0*	0.211 3
15	lactose	乳糖	1.473 6	0.316 6
16	mannitol	甘露醇	1.500 5	0.220 7
17	monoolein	甘油单油酸酯	1.281 4	0.440 0
18	N - acetyl - L - aspartic acid	N - 乙酰基 - L - 天冬氨酸	1.083 3	0.284 7
19	oleic acid	油酸	1.089 9	0.611 6
20	phosphate	磷酸盐	1.381 3	0.359 7
21	phosphogluconic acid	磷酸葡萄糖酸	1.541 4	0.360 4
22	proline	脯氨酸	1.094 5	4.972 5
23	salicylaldehyde	水杨醛	1.564 4	0.758 7
24	sophorose	槐糖	1.043 4	0.142 8
25	stearic acid	硬脂酸	1.581 8	0.604 3
26	tagatose	塔格糖	1.054 9	0.287 8
27	talose	塔罗糖	1.144 6	0.607 8
28	threitol	苏糖醇	1.037 0	0.593 2
29	trans - 4 - hydroxy - L - proline	反式 - 4 - 羟基 - L - 脯氨酸	1.197 5	1.574 6
30	uracil	尿嘧啶	1.394 4	0.533 8
31	urea	尿素	1.318 0	0.772 5
32	Uric acid	尿酸	1.493 8	0.145 0
33	xylitol	木糖醇	1.271 9	0.451 7

表3 香砂六君合半夏泻心汤对模型大鼠血清样本中差异代谢产物的影响

编号	代谢物	VIP > 1	正常组/模型组 Fold Change	模型组/香砂六君合并 半夏泻心汤组 Fold Change
1	N - 乙酰天门冬氨酸	1.083 3	0.284 7	3.405 8
2	葡萄糖 - 1 - 磷酸	1.079 4	0.096 2	3.050 6
3	塔格糖	1.054 9	0.287 8	2.520 1
4	3 - 6 脱水 - D - 半乳糖	1.569 7	0.147 9	2.467 7
5	木糖醇	1.271 9	0.451 7	2.393 5
6	葡萄糖酸	1.416 3	0.434 7	2.080 1
7	甘露醇	1.500 5	0.220 7	1.866 0
8	异丙基 β - D - 硫代吡喃半乳糖苷	1.481 9	0.211 3	1.859 9
9	1 - 单软脂酸甘油酯	1.227 2	0.465 1	1.756 1
10	槐糖	1.043 4	0.142 8	1.649 8
11	尿嘧啶	1.394 4	0.533 8	1.551 4
12	甘油单油酸酯	1.281 4	0.440 0	1.517 6
13	脯氨酸	1.094 5	4.972 5	0.263 9

表4 正常组与模型组血清样本差异代谢物通路富集分析结果

编号	通路名称	代谢通路富集分析 P 值	代谢通路拓扑分析影响值	相应的代谢产物
1	丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢	0.055 0	0.193 04	N-乙酰天门冬氨酸; 天冬氨酸
2	淀粉和蔗糖代谢	0.301 2	0.172 44	葡萄糖-1-磷酸
3	精氨酸和脯氨酸代谢	0.005 0	0.108 14	脯氨酸; 反式-4-羟基-L-脯氨酸; 天冬氨酸; 尿素

表5 模型组与香砂六君合半夏泻心汤组血清样本差异代谢物通路富集分析结果

编号	通路名称	代谢通路富集分析 P 值	代谢通路拓扑分析影响值	相应的代谢产物
1	戊糖和葡萄糖醛酸的相互转化	0.102 6	0.171 8	木糖醇
2	硒复合代谢	0.113 4	0.136 3	槐糖

4 讨论

代谢组学主要通过定量、无创伤地分析体液如尿液、血液和唾液等,来识别和测定由于内部或外部环境刺激的整个机体代谢的应答反应,从而确定特定的潜在生物标志物或代谢途径,被广泛用于糖尿病及其并发症的研究^[19],尤其是对于中药治疗相关疾病的研究,可从现代科学的层面对其作用机制进行分析和验证^[20]。质谱技术分析是代谢组学最常用的技术,数据分析是代谢组学研究中的关键环节^[21]。因此,本实验采用GC-MS技术检测各组大鼠的血清样本,并采用多元模式方法分析血清中差异代谢物及其相关的代谢通路,初步探讨香砂六君合半夏泻心汤治疗DGP的相关作用机制和代谢途径。

N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)是判别神经元损伤严重程度的一项生化指标^[22],目前对于NAA的研究多集中于卒中后的代谢变化^[23-24]。有研究发现,NAA在糖尿病大鼠脑区的代谢含量有显著变化^[25]。本实验结果显示,香砂六君合半夏泻心汤对DGP大鼠血清中的NAA含量具有明显的回调作用,而神经元病变作为DGP的重要发病机制之一,提示香砂六君合半夏泻心汤可能有一定保护胃肠神经元的作用,从而维持正常的胃排空。

葡萄糖-1-磷酸是糖代谢的中间产物^[26];塔格糖是果糖的一种“差向异构体”;D-半乳糖是乳糖水解后的一种右旋六碳醛糖;木糖醇是正常糖类代谢的中间体,葡萄糖的1位醛基氧化为羧基后转变葡萄糖酸;甘露醇是山梨糖醇的同分异构体;异丙基β-D-硫代吡喃半乳糖苷是β-半乳糖苷酶和β-半乳糖透酶的诱导剂及硫代半乳糖转酰酶的底

物,其含量增加可能与乳糖转变为半乳糖和葡萄糖的水平相关;尿嘧啶是RNA特有的碱基,亦含于二磷酸尿苷葡萄糖等生成多糖的重要的前体中。有研究表明^[27],糖尿病大鼠血清中尿嘧啶含量升高,与本研究结果相一致。这些差异性代谢产物均为葡萄糖在体内代谢过程中的产物或与代谢有关的物质,其含量在模型组中均明显升高,而经药物治疗后,这些产物的含量较模型组下降。因此,香砂六君合半夏泻心汤可能有一定的改善糖代谢等作用。脯氨酸为生糖氨基酸,可通过糖异生途径合成葡萄糖,同时也是组成动物胶原蛋白的重要成分,在生物体内发挥着渗透调节物质的作用,还可作为细胞膜和酶的保护物质以及自由基清除剂^[28]。本实验结果显示,模型组脯氨酸的含量较正常组降低了近5倍,而香砂六君合半夏泻心汤组较模型组又几乎升高了5倍,提示香砂六君合半夏泻心汤有强大的保护脯氨酸不被降解的作用,推测其在DGP中可能发挥着调节细胞质的渗透平衡的作用。

综上所述,香砂六君合半夏泻心汤对DGP大鼠有一定改善胃动力作用。本研究运用代谢组学分析香砂六君合半夏泻心汤对DGP大鼠血清中的代谢产物的干预作用发现,正常组大鼠的血清代谢轮廓与DGP大鼠具有明显差异,并筛选出33个生物标记物;香砂六君合半夏泻心汤通过作用戊糖和葡萄糖醛酸的相互转化、硒复合代谢通路,从而改善DGP大鼠血清代谢产物的含量紊乱,从而促进胃排空。分析差异性代谢产物和代谢通路有利于进一步研究DGP的发病机制,并为中医药防治DGP提供重要的理论依据。

参考文献:

- [1]魏睦新,王平.胃肠动力中药的基础与临床[M].北京:化学工业出版社,2011:59.

- [2] HOMKO C, SIRAJ E S, PARKMAN H P. The impact of gastroparesis on diabetes control: Patient perceptions [J]. *J Diabetes Complications* 2016, 30(5): 826-829.
- [3] 胡平, 魏睦新. 胃肠动力障碍疾病的基本病理和中医治疗研究概述 [J]. *中国中医药科技* 2011, 18(2): 176-177.
- [4] 赫广玉, 刘玉佳, 谢晓娜, 等. 糖尿病自主神经病变: 胃轻瘫发病机制及诊治研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(12): 2987-2990.
- [5] 王欢欢, 魏向博, 孙晓, 等. 糖尿病胃轻瘫方剂组方用药规律分析 [J]. *中医学报* 2018, 33(8): 1411-1414.
- [6] 范尧夫, 谢立群. 香砂六君丸治疗脾胃虚弱型糖尿病胃轻瘫疗效观察 [J]. *辽宁中医药大学学报* 2013, 15(12): 137-139.
- [7] 敬满芳. 香砂六君子汤加减治疗糖尿病性胃轻瘫临床研究 [J]. *中医学报* 2010, 25(5): 958-959.
- [8] 董荣生, 肖开春, 李晋奇, 等. 半夏泻心汤调节胃肠动力的物质基础研究 [J]. *中国实验方剂学杂志* 2015, 21(3): 160-163.
- [9] 徐婷婷, 崔国良, 冯小可, 等. 基于网络药理学探讨半夏泻心汤治疗糖尿病胃轻瘫胃排空延迟的作用机制 [J]. *中国中医药图书情报杂志* 2020, 44(5): 7-13.
- [10] 张燕, 刘换新, 梁敏燕, 等. ICC 和 Cx43 参与半夏泻心汤治疗糖尿病胃轻瘫的作用机制 [J]. *江西中医药* 2013, 44(10): 62-65.
- [11] 张丰华, 孙香娟, 邱桂兰, 等. 半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力调控机制的研究 [J]. *中药药理与临床* 2014, 30(2): 4-6.
- [12] 魏睦新, 谢立群. 糖尿病并发症中医防治对策 [M]. 北京: 人民军医出版社 2010: 124-128.
- [13] 崔国良, 冯小可, 谢立群, 等. 香砂六君合半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力影响 [J]. *辽宁中医药大学学报* 2020, 22(6): 33-37.
- [14] 吴燕敏, 谢立群. 2 型糖尿病胃轻瘫大鼠的血液代谢组学改变 [J]. *中国中西医结合消化杂志* 2013, 21(2): 82-86.
- [15] 冯小可, 刘皓, 冷秀梅, 等. 基于气相色谱质谱联用仪的糖尿病胃轻瘫大鼠血清代谢组学研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2015, 35(6): 793-797.
- [16] 崔国良, 冯小可, 林贞妍, 等. 香砂六君合半夏泻心汤治疗糖尿病胃轻瘫大鼠的尿液代谢组学研究 [J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(3): 180-185.
- [17] 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.
- [18] 牛彩琴, 买文丽, 张团笑. 苦豆子总碱对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦平滑肌作用机制的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志* 2015, 21(5): 151-154.
- [19] 李信, 马海燕, 李鲁盼, 等. 糖尿病的代谢组学研究进展 [J]. *药理学学报* 2019, 54(5): 828-837.
- [20] TIAN H, LAM S, SHUI G H. Metabolomics: a powerful tool for agricultural research [J]. *Int J Mol Sci* 2016, 17(11): 1871.
- [21] 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.
- [22] ZHANG X R, LIU H L, WU J F, et al. Metabonomic alterations in hippocampus, temporal and prefrontal cortex with age in rats [J]. *Neurochem Int* 2009, 54(8): 481-487.
- [23] 张聪, 刘建勋, 孙明谦, 等. 塞络通胶囊治疗急性脑缺血模型大鼠的代谢组学分析 [J]. *中国实验方剂学杂志* 2019, 25(14): 136-141.
- [24] 张天舒, 阮志, 刘霞, 等. MCAO 大鼠脑缺血再灌注损伤机制的核磁共振代谢组学研究 [J]. *中国药科大学学报* 2016, 47(2): 188-198.
- [25] 王丹, 郑涌泉, 赵良才, 等. 核磁共振氢谱检测糖尿病不同发病阶段额叶和枕叶的代谢变化 [J]. *温州医科大学学报* 2017, 47(2): 90-95.
- [26] 胥琳琳, 仲信明, 崔蕾蕾. 化疗期间发生骨髓抑制小鼠模型的代谢组学分析 [J]. *临床和实验医学杂志* 2019, 18(23): 2507-2510.
- [27] 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.
- [28] 李雪嘉, 郭茜, 张娜, 等. 黄芪-山药药对治疗 2 型糖尿病大鼠的粪便代谢组学研究 [J]. *中药新药与临床药理* 2020, 31(11): 1360-1367.

收稿日期: 2020-12-28

作者简介: 崔国良(1993-), 男, 广东佛山人, 硕士研究生, 从事中西医结合治疗糖尿病及其并发症研究。

通信作者: 谢立群(1971-), 女, 医学博士, 主任中医师, 从事中西医结合治疗糖尿病及其并发症研究。E-mail: xie-liqun@163.com

编辑: 李艳