

脂质组学在糖尿病及其并发症早期诊断 和治疗中的作用

张逸人¹, 李晓静², 刘睿杰²

(1. 利物浦大学 化学系, 英国 利物浦 L7 7JB; 2. 江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214122)

摘要:糖尿病早期无任何症状, 或仅伴有轻度乏力、不适、口渴等不明显症状, 但糖尿病的诊断标准仅血糖一项, 较为单一, 并且早期病变期的患者血糖指数变化并不明显, 往往在发生严重并发症时才察觉。脂质组学的发展, 能够通过对糖尿病患者和健康人群的血浆脂质组分的检测、比较, 建立更为全面、准确的糖尿病病前诊断和病后治疗效果的评价标准。综述了脂质组学在糖尿病及其并发症诊断和治疗中的作用, 总结了糖尿病诊断过程中的主要脂质标志物, 探究了膳食结构和药物对糖尿病患者血浆中脂质标志物种类和数量变化的影响。

关键词:脂质组学; 糖尿病; 并发症; 药物; 标志物

中图分类号: R58; Q591

文献标识码: A

文章编号: 1003 - 7969(2018)11 - 0110 - 06

Role of lipidomics in early diagnosis and therapy of diabetes and its complications

ZHANG Yiren¹, LI Xiaojing², LIU Ruijie²

(1. Department of Chemistry, University of Liverpool, Liverpool L7 7JB, UK; 2. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China)

Abstract: Diabetes may occur with no symptoms or some non-obvious symptoms, such as mild fatigue, malaise and thirst. The diagnostic criteria for diabetes is only blood glucose, which is relatively single. In addition, the changes of the glycemic index in patients in the early stage of diabetes are not obvious until serious complications have arisen. With the development of lipidomics, more comprehensive and accurate assessment criteria for diagnosis and treatment effect of diabetes are established via determining and comparing the plasma lipid composition of diabetics and healthy individuals. The role of lipidomics in early diagnosis and therapy of diabetes and its complications was summarized. Moreover, the diagnostic biomarkers of diabetes and its complications and the effect of dietary structure and drugs on the type and content of biomarker were also summarized.

Key words: lipidomics; diabetes; complications; drug; biomarker

糖尿病是一种由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病。持续高血糖与长期代谢紊乱可能导致全身组织器官, 特别是眼、肾、心血管及神经系统的损害及其功能障碍和衰竭, 严重者可引起失水、电解质紊乱和酸碱平衡失调的酮症酸中毒和高渗昏迷等急性并发症。目前

全球糖尿病患者约有 2.5 亿^[1], 2013 年全球糖尿病导致的死亡人数上升至 130 万, 接近于 1990 年的两倍^[2]。2013 年我国成人 2 型糖尿病患病率为 10.4%, 由于糖尿病病发初期症状并不明显, 许多糖尿病人往往会错过病变期间的最佳治疗时间, 直至出现严重的临床症状和并发症才被确诊, 未诊断糖尿病比例高达 63%^[3]。因此, 如何对糖尿病人病变期间进行早期诊断, 对糖尿病及其并发症的治疗起到了至关重要的作用。

脂质是生物膜的骨架成分, 是参与生物的生命活动、为生物提供能量的重要物质。脂质组学属于

收稿日期: 2018 - 07 - 09; 修回日期: 2018 - 07 - 19

作者简介: 张逸人(1994), 男, 在读本科, 专业为化学(E-mail) yrzhang1994@gmail.com。

通信作者: 刘睿杰, 副教授(E-mail) liuruijie163@163.com。

代谢组学的重要分支,是对生物体内的脂类物质进行系统的分析,研究其相互作用以及与其他生物分子的作用,进而揭示脂质代谢与生物体的生理、病理过程之间关系的一门新兴学科^[4]。通过脂质组学方法比较不同生理、病理状态下脂质代谢产物的变化,还能够为包括糖尿病等多种疾病的早期诊断和临床治疗效果的评估提供新的思路与视角^[5]。同时,脂质组学方法还能够深入了解膳食脂肪与人体各种疾病的关系,对建立食用油行业与消费者健康之间的关系、提升食用油产品的营养与健康属性具有重要意义。

1 脂质组学在糖尿病早期诊断中的应用

血糖是目前糖尿病诊断的唯一标准,临床表现为空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L 或者餐后 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L 即可确诊,糖尿病一旦确诊就需要药物控制,难以彻底根治。糖尿病患者病发早期并不会出现明显的高血糖现象,不易被察觉。而糖尿病病发常与高血脂、肥胖等密切相关。2 型糖尿病患者常有脂质代谢紊乱,表现为血总甘油三酯(TG)、极低密度脂蛋白和游离脂肪酸等水平升高,高密度脂蛋白胆固醇水平下降,持续性餐后高脂血症以及低密度脂蛋白胆固醇水平轻度升高,小而密的低密度脂蛋白和小而密的高密度脂蛋白均增加^[6],这些血脂代谢异常是引起糖尿病血管病变的重要危险因素。目前已有大量研究报道,血脂中脂质组分的细小变化与糖尿病^[7]、前驱型糖尿病^[8]和胰岛素抵抗^[9]的病发密切相关,因此血脂组学研究可以作为糖尿病早期诊断的重要判断依据。

胰岛素抵抗水平指标(Homeostasis model assessment for insulin resistance,简称 HOMA-IR)是用来评价个体胰岛素抵抗状况的评价手段,正常个体的 HOMA-IR 指数为 1,随着胰岛素抵抗水平的升高,HOMA-IR 指数将高于 1。有研究报道 HOMA-IR 指数与饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸含量呈显著正相关^[10]。空腹血糖过高或者糖耐受现象是糖尿病的早期症状,研究者借助脂质组学研究发现糖尿病患者血浆中饱和、单不饱和脂肪酸成分不仅影响 HOMA-IR 指数,与空腹血糖和糖耐受指数也呈正相关,因此可以通过测定血浆脂质组分中饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸的含量判定胰岛素抵抗的发生^[11]。Kulkarni 等^[12]分析了 45 个家庭共计 1 202 人的血脂组分和糖尿病病发情况,发现 37 种脂质组分与 2 型糖尿病的病发密切相关,9 种脂质组分与前驱型糖尿病的病发密切相关,24 种脂质组分与 HOMA-IR 具有极高的相关性,并且发现 TG

(16:0/16:0/16:0)、TG(16:0/16:0/18:0)、TG(16:0/16:0/18:1)、TG(16:0/16:1/17:0)、TG(16:0/17:0/18:1)和 TG(16:0/18:0/18:1)等 6 种 TG 与 2 型糖尿病、前驱型糖尿病及胰岛素抵抗的病发最为相关。Wallace 等^[13]发现 C18:1 溶血磷脂酰胆碱和 C18:2 溶血磷脂酰胆碱以及 C18:1 溶血磷脂酰乙醇胺和 C18:0 溶血磷脂酰乙醇胺含量与 HOMA-IR 指数呈负相关显著,此外低密度脂蛋白与 C40:5 磷脂酰胆碱和 C40:5 磷脂酰乙醇胺呈显著正相关,而高密度脂蛋白胆固醇与 C34:2 磷脂酰胆碱、C40:6 磷脂酰乙醇胺和 C38:0 磷脂酰乙醇胺以及 C18:1、C18:2、C22:6 溶血磷脂酰乙醇胺显著相关。2 型糖尿病的发生与胰岛素抵抗呈显著正相关。Ugocsai 等^[14]分析比较了 117 例早期和晚期 2 型糖尿病患者血浆中的脂质组分,发现胰岛素抵抗与神经酰胺种类及含量有关,其中 C24:0 神经酰胺的含量会在糖尿病病发过程中显著降低。Kotronen 等^[10]分析了胰岛素抵抗患者血清中 TG 组分,发现 TG 中饱和脂肪酸及单不饱和脂肪酸的含量和位置与 HOMA-IR 具有显著相关性,如 TG(16:0/16:0/18:1)与 TG(16:0/18:1/18:0)的含量与 HOMA-IR 指数显著正相关,而含有不饱和脂肪酸的 TG,如 TG(18:1/18:2/18:2)与 HOMA-IR 指数呈现显著负相关。Zhao 等^[15]研究发现糖尿病的发生与 3 种 C23:2、C23:3、C23:4 神经酰胺的含量呈显著正相关,而与 3 种磷脂酰乙醇胺呈显著负相关。另外相比较男性糖尿病患者,女性糖尿病患者的 C40:5、C36:4、C34:1 磷脂酰乙醇胺含量相对较高,而男性患者血脂中 C18:2、C18:1 溶血磷脂酰胆碱含量相对较高。

磷脂是生物膜的主要结构成分,包括一系列的脂肪酰基和头部亲水性成分,如磷脂酰甘油、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱。沉积在血管壁中的 TG 和胆固醇经磷脂乳化后,能够激活细胞^[16-17]。许多研究证实磷脂分子能够上调或者下调 2 型糖尿病中的基因和蛋白表达^[18]。Rauschert 等^[19]研究发现,HOMA-IR 指数与血脂中 C14:0 溶血磷脂酰胆碱和 C32:2 磷脂酰胆碱呈显著正相关,与含多不饱和脂肪酸 C44:12、C43:6 磷脂酰胆碱呈显著负相关。Samad 等^[20]研究发现糖尿病病人血浆中的磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱和鞘磷脂异于正常人水平。血浆中游离脂肪酸和神经酰胺的含量增加也是糖尿病人血脂组分中的两个显著变化^[21]。Rhee 等^[22]研究发现糖尿病病人血浆内由短链脂肪酸组成的 TG 双键含量

减少。Stahlman 等^[23]发现大多数女性糖尿病患者体内的 C36:1 和 C32:1 等几种磷脂酰胆碱呈一定程度的上升。血脂组分中神经酰胺的增加可以作为胰岛素抵抗的有效诊断手段^[24]。C18:2 溶血磷脂酰胆碱也被报道可以作为糖耐受的脂质组学标志物之一^[25]。因此,可以通过测定血浆内磷脂的组分作为胰岛素抵抗和糖尿病早期诊断的重要手段。

游离脂肪酸含量增加是脂质代谢紊乱的一个重要标志,流行病学研究结果称血浆中游离脂肪酸的含量升高会增加 2 型糖尿病的患病风险,预示着游离脂肪酸含量可以作为 2 型糖尿病前期病变的指标物^[26]。游离脂肪酸同时也能够通过抑制胰岛素诱导的葡萄糖吸收和肝糖原合成来促进肌肉细胞的胰岛素抵抗^[27]。Ni 等^[28]利用超高效液相飞行时间质谱仪检测健康、健康但伴有肥胖以及肥胖的 2 型糖尿病患者志愿者的脂质组分,发现健康且体重正常的志愿者与健康但伴有肥胖志愿者的血清中游离脂肪酸组分十分相似,但肥胖且伴有 2 型糖尿病的患者血清游离脂肪酸的含量明显升高,尤其是一些不饱和脂肪酸,如 C20:3 和 C16:1 的含量明显升高,证明其可以作为糖尿病的诊断标志物。Zhao 等^[29]对 312 例健康但伴有肥胖的志愿者进行 10 年跟踪研究,发现 10 年后糖尿病病发的人群的血清中不饱和脂肪酸的变化远远早于血糖和胰岛素等,脂肪酸的变化主要体现在 C18:1/C18:0 比例升高,而 C18:0/C16:0 和 C20:4/C20:3 的比例显著降低。因此,脂肪酸的变化也可以作为糖尿病早期病变的主要诊断依据之一。

2 脂质组学在糖尿病并发症诊断中的应用

除了在糖尿病早期诊断中的应用之外,脂质组学也已应用于糖尿病并发症的诊断。长期血糖控制效果欠佳的糖尿病患者会出现严重的糖尿病眼部病变,影响视力,甚至失明。但眼部病变并不易被察觉,许多常年患有糖尿病的病人往往出现了严重的视力障碍,才会考虑糖尿病并发症的发生,因此探究更多糖尿病患者的眼部并发症的病前诊断标志物种类,有利于糖尿病眼部并发症的预防和治疗。Li 等^[30]利用脂质组学和偏最小二乘法等技术手段检测分析血脂中 C18:0、反式 C18:1、C18:2、C20:4、游离胆固醇和氨基酸等成分,并与糖尿病并发症——视网膜病变进行相关性分析,最后得到诊断视网膜病变的脂质组学判定依据。

血浆中酯化和非酯化的脂肪酸^[31]和磷脂^[32]也都被研究发现可作为 2 型糖尿病病人是否患有并发

症肾炎的判定依据。Sas 等^[33]比较了健康小鼠、C57BLKS 糖尿病小鼠以及患有糖尿病肾病的 C57BLKS 小鼠的脂质组分,相比于健康小鼠,发现糖尿病小鼠血浆内的长链 C14:0、C16:0、C18:0、C20:0 神经酰胺以及 C18:0 葡萄糖神经酰胺的含量显著增加,而患有糖尿病肾病的小鼠肾脏组织中的长链 C14:0、C16:0、C18:0 神经酰胺,超长链 C24:0、C24:1 神经酰胺和 C16:0 葡萄糖神经酰胺的含量显著降低。

糖尿病性心肌病是在糖尿病患者长期高血糖引发代谢紊乱及微血管病变的基础上出现的亚临床心功能异常,可进一步发展为心力衰竭、心律失常及心源性休克,重症患者甚至猝死,是糖尿病患者致死的主要并发症之一,但糖尿病性心肌病目前尚无统一的诊断标准。Dong 等^[34]利用脂质组学研究糖尿病性心肌病的标志物,发现糖尿病性心肌病患者的 C22:6/C18:2、C22:6/C18:1、C20:4/C16:1、C16:1/C18:3 磷脂酰胆碱以及 C20:4/C18:2、C20:4/C16:0 磷脂酰乙醇胺的含量较正常组下降,而 C20:2/C18:2、C18:0/C16:0 和 C20:4/C18:0 磷脂酰胆碱的含量显著提高。Han 等^[35]利用脂质组学和多维质谱等技术分析了患有糖尿病性心肌病的小鼠体内线粒体内膜磷脂、双磷脂酰甘油的变化,发现双磷脂酰甘油和磷脂酰甘油的含量显著降低,而 3-磷酸甘油的含量降低了 58%。这些磷脂可以作为检测糖尿病性心肌病的重要标志物。

3 脂质组学在糖尿病及其并发症治疗中的应用

3.1 脂质组学在研究膳食结构对糖尿病辅助治疗中的应用

血浆脂质组学还可以作为研究膳食结构和临床糖尿病、胰岛素抵抗等疾病的重要工具。目前已有许多研究报道饮食减肥减脂有利于胰岛素抵抗、血脂和脂蛋白代谢的治疗^[36-37]。Kolehmainen 等^[38]分析饮食减肥人群的血浆脂质成分,发现饮食减肥有利于降低血清 TG,主要是降低一些短链的饱和脂肪酸,且对于改善胰岛素敏感性作用明显。Nestel 等^[39]测定了血脂成分中溶血磷脂酰胆碱、溶血性血小板激活因子、磷脂脂肪酸等成分,发现其含量与膳食成分具有一定的相关性,而溶血磷脂酰胆碱、溶血性血小板激活因子被证实与胰岛素敏感性密切相关。

Huang 等^[40]利用脂质组学分析了高脂饲料和高糖饲料诱导的胰岛素抵抗的小鼠血脂组分,发现胰岛素抵抗小鼠血浆中 C22:4 的含量较未患病小鼠的高,但 C18:2、C20:4 含量较对照组降低,而血

浆中 C22:5(DPA)和 C22:6(DHA)含量的降低与小鼠胰岛素抵抗的症状密切相关,间接证明通过膳食补充 DPA 和 DHA,可以有效改善胰岛素抵抗的症状。Park 等^[41]研究发现肝脏中的长链 C16:0、C18:0 神经酰胺含量过高会促进胰岛素抵抗的发病,而超长链 C22:0、C24:0 神经酰胺却能起到减少啮齿类动物罹患胰岛素抵抗的风险。而 Taltavull 等^[42]利用脂质组学的研究,发现鱼油的摄入能够显著改变小鼠肝脏内神经酰胺的组成和含量,从而有效的改善小鼠前驱型糖尿病的发展。O' Gorman 等^[43]对胰岛素抵抗的病人脂质组学研究,发现脂质代谢物中酰基肉碱以及 C36:4、C36:2 磷脂酰胆碱的含量与胰岛素抵抗密切相关。而肉类和乳制品的摄入与酰基肉碱和磷脂酰胆碱的含量有显著相关性。Lankinen 等^[44]将 200 个受试人群,分为空白对照组和北欧膳食组,经过 18~24 周持续跟踪并测试其血浆脂质组分,发现北欧膳食能够在短时间内显著改变人体血浆内的脂质组分,能有效增加缩醛磷脂抗氧化脂质的浓度,降低与胰岛素抵抗相关的神经酰胺浓度。因此,调整膳食结构对改善 2 型糖尿病将起到至关重要的作用。

3.2 脂质组学在研究药物对糖尿病及其并发症治疗中的应用

二甲双胍是使用最为普遍的治疗糖尿病的处方药,可以通过降低糖质异生和肝糖原分解来降低血糖指数,并改善胰岛素的敏感性^[45]。Huo 等^[46]利用核磁共振对以二甲双胍作为治疗药物的糖尿病病人的血脂进行检测,发现二甲双胍可以显著降低极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白中饱和和脂肪酸含量,血浆中溶血磷脂酰胆碱的含量也有所下降,证明脂质组学可以作为二甲双胍治疗的糖尿病人血浆内脂质代谢情况的检测手段。Zhang 等^[47]分析了二甲双胍和格列吡嗪治疗后糖尿病患者血浆内脂质组分的变化,发现药物治疗后糖尿病患者体内的磷脂酰胆碱含量增加,而鞘磷脂含量降低。用格列吡嗪治疗后,患者体内的 10 种脂质发生了显著变化,而用二甲双胍治疗后患者体内的 23 种脂质发生了明显的变化。Wu 等^[48]发现黄芪散可以显著增加糖尿病患者血浆中包括 C40:8、C40:4 和 C42:9 多不饱和脂肪酸的磷脂酰胆碱含量,从而对糖尿病患者具有一定的治疗作用。柴黄益肾方是用于治疗肾病的传统中药,近年来柴黄益肾方被证实可以减缓小鼠的糖尿病并发症肾炎的症状^[49]。Ugocsai 等^[14]研究发现饱和鞘磷脂的种类和含量会随着降糖药阿卡波糖的处理而升高,而多不饱和脂肪酸神经酰胺含量会随

着处理而降低,因此可以将鞘磷脂与神经酰胺的含量作为阿卡波糖对糖尿病治疗效果的重要判定依据。Zhao 等^[50]利用脂质组学研究了柴黄益肾方对糖尿病小鼠的血浆脂质组分的影响,发现糖尿病小鼠体内与糖尿病肾病的密切相关的磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、鞘磷脂和 TG 的含量显著改变。

4 结束语

血糖会随着年龄、性别、或者环境出现一定的个体差异,以血糖指数为唯一判定标准的糖尿病诊断方法对糖尿病诊断结果会有一定影响。而 2 型糖尿病的早期症状一般不明显,患者往往出现严重并发症时才去医院检查确诊。随着脂质组学的发展,通过对健康和糖尿病早、中、晚期以及糖尿病并发症患者血浆中脂质组分的测定和分析,越来越多的糖尿病诊断标志物被确定,例如神经酰胺、多不饱和脂肪酸、磷脂酰乙醇胺、鞘磷脂、磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰胆碱等都是糖尿病诊断的重要标志物。通过对血浆中脂质组分的测定,可以更为全面、准确地对糖尿病或者糖尿病疑似患者进行早期排查,从而对糖尿病患者的病情进行及早控制,甚至对于早期血糖不稳定的患者可以通过调整膳食结构和积极的体育运动获得痊愈的可能性。脂质组学在糖尿病及其并发症的早期诊断及治疗中的应用将具有广阔的前景,值得进一步研究与探索。

参考文献:

- [1] 孙静, 黄玉艳, 吴雷, 等. 糖尿病人群高血压的发病率及影响因素[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(7): 654-658.
- [2] NING. Decade in review - type 2 diabetes mellitus: at the centre of things[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(11): 636-637.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [4] TANG Q Q. Lipid metabolism and diseases[J]. Sci Bull, 2016, 61(19): 1471-1472.
- [5] WENK M R. The emerging field of lipidomics[J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(7): 594-610.
- [6] VERGÈS B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? [J]. Diabetologia, 2015, 58(5): 886-899.
- [7] BELLIS C, KULKARNI H, MAMTANI M, et al. Human plasma lipidome is pleiotropically associated with cardiovascular risk factors and death[J]. Circ - Cardiovasc Gene, 2014, 7(6): 854-863.

- [8] MEIKLE P J, WONG G, BARLOW C K, et al. Plasma lipid profiling shows similar associations with prediabetes and type 2 diabetes[J]. *Plos One*, 2013, 8(9): e74341.
- [9] KULKARNI H, MEIKLE P J, MAMTANI M, et al. Plasma lipidome is independently associated with variability in metabolic syndrome in Mexican American families [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(5): 939–946.
- [10] KOTRONEN A, VELAGAPUDI V R, YETIUKURI L, et al. Serum saturated fatty acids containing triacylglycerols are better markers of insulin resistance than total serum triacylglycerol concentrations [J]. *Diabetologia*, 2009, 52: 684–690.
- [11] FRANCIS S, BEN M, JULIAN L G. Blood triacylglycerols: a lipidomic window on diet and disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(2): 638–644.
- [12] KULKARNI H, MAMTANI M, WONG G, et al. Genetic correlation of the plasma lipidome with type 2 diabetes, prediabetes and insulin resistance in Mexican American families[J]. *BMC Genet*, 2017, 18: 48–56.
- [13] WALLACE M, MORRIS C, O'GRADA C M, et al. Relationship between the lipidome, inflammatory markers and insulin resistance [J]. *Mol BioSyst*, 2014, 10: 1586–1595.
- [14] UGOCSAI P, LIEBOSCI G, KÖHLER C, et al. Lipidomic strategies to analyze type 2 diabetes from early insulin resistance to the metabolic syndrome[J]. *Chem Phys Lipids*, 2009, 160: S42–S44.
- [15] ZHAO C, MAO J H, AI J M, et al. Integrated lipidomics and transcriptomic analysis of peripheral blood reveals significantly enriched pathways in type 2 diabetes mellitus [J]. *BMC Med Genom*, 2013, 6: S12–S18.
- [16] NISHIKIMI A, FUKUHARA H, SU W, et al. Sequential regulation of DOCK2 dynamics by two phospholipids during neutrophil chemotaxis [J]. *Science*, 2009, 324: 384–387.
- [17] ZIMMAN A, CHEN S S, KOMISOPOULOU E, et al. Activation of aortic endothelial cells by oxidized phospholipids: a phosphoproteomic analysis [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9: 2812–2824.
- [18] TAN K C, SHIU S W, WONG Y. Plasma phospholipid transfer protein activity and small, dense LDL in type 2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33: 301–306.
- [19] RAUSCHERT S, UHL O, KOLETZKO B, et al. Lipidomics reveals associations of phospholipids with obesity and insulin resistance in young adults [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2016, 101(3): 871–879.
- [20] SAMAD F, HESTER K D, YANG G, et al. Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk [J]. *Diabetes*, 2006, 55: 2579–2587.
- [21] BARBER M N, RISIS S, YANG C, et al. Plasma lysophosphatidylcholine levels are reduced in obesity and type 2 diabetes [J]. *Plos One*, 2012, 7: e41456.
- [22] RHEE E P, CHENG S, LARSON M G, et al. Lipid profiling identifies a triacylglycerol signature of insulin resistance and improves diabetes prediction in humans [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121: 1402–1411.
- [23] STAHLMAN M, FAGERBERG B, ADIELS M, et al. Dyslipidemia, but not hyperglycemia and insulin resistance, is associated with marked alterations in the HDL lipidome in type 2 diabetic subjects in the DIWA cohort: impact on small HDL particles [J]. *BBA – Biomembranes*, 2013, 1831: 1609–1617.
- [24] HAUS J M, KASHYAP S R, KASUMOV T, et al. Plasma ceramides are elevated in obese subjects with type 2 diabetes and correlate with the severity of insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2009, 58: 337–343.
- [25] COBB J, ECKHAART A, PERICHON R, et al. A novel test for IGT utilizing metabolite markers of glucose tolerance [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2015, 9: 69–76.
- [26] PANKOW J S, DUNCAN B B, SCHMIDT M I, et al. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes – the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): 77–82.
- [27] BODEN G, SHULMANG G I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta – cell dysfunction [J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32: 14–23.
- [28] NI Y, ZHAO L J, YU H Y, et al. Circulating unsaturated fatty acids delineate the metabolic status of obese individuals [J]. *EBio Med*, 2015, 2: 1513–1522.
- [29] ZHAO L J, NI Y, MA X J, et al. A panel of free fatty acid ratios to predict the development of metabolic abnormalities in healthy obese individuals [J]. *Sci Rep – UK*, 2016, 6: 28418–28427.
- [30] LI X, LUO X, LU X. Metabolomics study of diabetic retinopathy using gas chromatography – mass spectrometry: a comparison of stages and subtypes diagnosed by Western and Chinese medicine [J]. *Mol BioSyst*, 2011, 7: 2228–2237.
- [31] 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: 85–91.
- [32] ZHU C, LIANG Q, HU P, et al. Phospholipidomic identification of potential plasma biomarkers associated with

- type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. *Talanta*, 2011, 85: 1711 – 1720.
- [33] SAS K M, NAIR V, BYUN J, et al. Targeted lipidomic and transcriptomic analysis identifies dysregulated renal ceramide metabolism in a mouse model of diabetic kidney disease[J]. *J Proteom Bioinform*, 2015, 14(S): 1 – 17.
- [34] DONG S, ZHANG R, LIANG Y, et al. Changes of myocardial lipidomics profiling in a rat model of diabetic cardiomyopathy using UPLC/Q – TOF/MS analysis[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 56 – 64.
- [35] HAN X L, YANG J Y, CHENG H, et al. Shotgun lipidomics identifies cardiolipin depletion in diabetic myocardium linking altered substrate utilization with mitochondrial dysfunction[J]. *Biochemistry*, 2005, 44(50): 16684 – 16694.
- [36] NOAKES M, CLIFTON P M. Changes in plasma lipids and other cardiovascular risk factors during 3 energy – restricted diets differing in total fat and fatty acid composition [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71: 706 – 712.
- [37] NG T W, WATTS G F, BARRETT P H, et al. Effect of weight loss on LDL and HDL kinetics in the metabolic syndrome: associations with changes in plasma retinol – binding protein – 4 and adiponectin levels[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30: 2945 – 2950.
- [38] KOLEHMAINEN M, SALOPURO T, SCHWAB U S, et al. Weight reduction modulates expression of genes involved in extracellular matrix and cell death: the GENOBIN study[J]. *Int J Obesity*, 2008, 32: 292 – 303.
- [39] NESTEL P J, STRAZNICKY N, MELLETT N A, et al. Specific plasma lipid classes and phospholipid fatty acids indicative of dairy food consumption associate with insulin sensitivity[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 99: 46 – 53.
- [40] HUANG J P, CHENG M L, HUNG C Y, et al. Docosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are positively associated with insulin sensitivity in rats fed high – fat and high – fructose diets [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(10): 936 – 946.
- [41] PARK W J, PARK J W, MERRILL A H, et al. Hepatic fatty acid uptake is regulated by the sphingolipid acyl chain length [J]. *BBA – Mol Cell Biol Lipid*, 2014, 1841(12): 1754 – 1766.
- [42] TALTAVULL N, RAS R, MARINÈ S, et al. Protective effects of fish oil on pre – diabetes: alipidomic analysis of liver ceramides in rats[J]. *Food Funct*, 2016, 7: 3981 – 3988.
- [43] O’GORMAN A, GIBBONS H, RYAN M F, et al. Exploring the links between diet and health in an Irish cohort: a lipidomic approach[J]. *J Proteome Res*, 2017, 16: 1280 – 1287.
- [44] LANKINEN M, SCHWAB U, KOLEHMAINEN M, et al. A healthynordic diet alters the plasma lipidomic profile in adults with features of metabolic syndrome in a multicenter randomized dietary intervention[J]. *J Nutr*, 2015, 146: 662 – 672.
- [45] KIRPICHNIKOV D, MCFARLANE S I, SOWERS J R. Metformin: an update[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 25 – 33.
- [46] HUO T, CAI S, LU X, et al. Metabonomic study of biochemical changes in the serum of type 2 diabetes mellitus patients after the treatment of metformin hydrochloride [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2009, 49: 976 – 982.
- [47] ZHANG Y F, HU C X, HONG J, et al. Lipid profiling reveals different therapeutic effects of metformin and glipizide in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2804 – 2812.
- [48] WU X, ZHU J C, ZHANG Y, et al. Lipidomics study of plasma phospholipid metabolism in early type 2 diabetes rats with ancient prescription Huang – Qi – San intervention by UPLC/Q – TOF – MS and correlation coefficient [J]. *Chem – Biol Interact*, 2016, 256: 71 – 84.
- [49] ZHANG H, ZHAO T, GONG Y, et al. Attenuation of diabetic nephropathy by Chaihuang – Yishen granule through anti – inflammatory mechanism in streptozotocin – induced rat model of diabetes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151: 556 – 564.
- [50] ZHAO T, ZHANG H J, ZHANG X L, et al. Metabonomic and lipidomic study of the protective effect of Chaihuang – Yishen formula on rats with diabetic nephropathy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 166: 31 – 41.

欢迎投稿、刊登广告
欢迎订阅2019年度《中国油脂》