

# 消渴固肾方干预2型糖尿病模型大鼠血清代谢重塑的非靶向代谢组学研究

赵争敏, 齐红朝, 李欣, 吴佳丽, 吴晓芹, 郑靓  
海南省海口市中医医院内分泌风湿肾病科, 海南 海口 570216  
DOI:10.61369/MRP.2026090026

**摘要 :** 目的: 基于 LC-MS 非靶向血清代谢组学, 解析消渴固肾方对高脂饮食联合链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病大鼠血清代谢重塑的作用。方法: 设正常、模型、消渴固肾方低 / 中 / 高剂量、阳性对照及 QC 组, 行 LC-MS 采集、差异分析、PCA/PLS-DA、KEGG 富集及 WGCNA 分析。结果: 纳入 34 个样本, 获 690 个代谢特征, 映射率 88.41%。模型组较正常组筛得 109 个差异代谢物 (63 个上调、46 个下调), 富集于胆汁分泌、鞘脂代谢及甾体激素生物合成通路。低、中、高剂量组分别筛得 75、61、55 个差异代谢物, PC(16:0/20:5) 在三组均呈反向调节。WGCNA 识别 5 个模块, 筛选出 SM(d18:0/16:1)、氢化可的松、胆酸等候选关键代谢物。结论: 消渴固肾方系统性重塑 T2DM 大鼠血清代谢组, 涉及胆汁酸、鞘脂代谢及甾体激素合成通路, 为后续机制验证提供候选靶点。

**关键词 :** 消渴固肾方; 2 型糖尿病; 非靶向代谢组学; 胆汁酸; 鞘脂代谢; WGCNA

## A Non-Targeted Metabolomics Study on the Intervention of the Xiaoke Gushen Formula in the Serum Metabolic Remodeling of Type 2 Diabetes Model Rats

Zhao Zhengmin, Qi Hongchao, Li Xin, Wu Jiali, Wu Xiaoqin, Zheng Liang  
Endocrinology, Rheumatology and Nephrology Department of Hainan Provincial Haikou City Traditional Chinese Medicine Hospital, Haikou, Hainan 570216

**Abstract :** Objective: To investigate, using LC-MS-based non-targeted serum metabolomics, the effects of Xiaoke Gushen Formula (XKGSF) on serum metabolic remodeling in rats with high-fat-diet/streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methods: Normal, model, XKGSF low-/medium-/high-dose, positive control, and QC groups were established. LC-MS acquisition was performed, followed by differential metabolite analysis, PCA/PLS-DA, KEGG pathway enrichment, and WGCNA. Results: A total of 34 samples were included, yielding 690 metabolic features with a KEGG mapping rate of 88.41%. Compared with the normal group, the model group showed 109 differential metabolites (63 up-regulated, 46 down-regulated), enriched in bile secretion, sphingolipid metabolism, and steroid hormone biosynthesis pathways. The low-, medium-, and high-dose groups yielded 75, 61, and 55 differential metabolites, respectively, with PC(16:0/20:5) showing a consistent reversal across all three dose groups. WGCNA identified 5 modules, from which SM(d18:0/16:1), hydrocortisone, and cholic acid were identified as candidate key metabolites. Conclusion: XKGSF systematically remodels the serum metabolome of T2DM rats, involving bile acid, sphingolipid metabolism, and steroid hormone biosynthesis pathways, providing candidate targets for subsequent mechanistic validation.

**Keywords :** Xiaoke Gushen Formula; Type 2 Diabetes; Non-targeted Metabolomics; Bile Acids; Sphingolipid Metabolism; WGCNA

### 引言

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 并非单一血糖异常, 而是伴随脂质稳态、胆汁酸信号、炎症脂质介质、氨基酸代谢和膜脂重塑等多层级改变的系统性代谢疾病<sup>[1]</sup>。高脂饮食联合链脲佐菌素建立的动物模型可在胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞损伤之间形成相对稳定的病理背景, 因此常用于评价药物或中药复方对糖脂代谢紊乱的干预潜力<sup>[2]</sup>。

基金项目: 海南省自然科学基金面上项目 (824MS159)。  
作者简介: 赵争敏 (1974-), 女, 河北省定州市人, 副主任中医师, 硕士, 研究方向: 中西医结合治疗糖尿病及其并发症。Email: zhengminzhao@126.com

消渴固肾方由乌梅、灵芝、黄芪、女贞子、绿豆衣、生蒲黄、制附子和金樱子组成，立方思路兼顾益气养阴、固肾摄精、清热解毒和活血通络。项目既往药效学观察提示该方具有干预 T2DM 模型异常表型的研究基础<sup>[3]</sup>，但其核心药理学机制尚未明确。本文的科学问题被限定为：在已有干预基础上，消渴固肾方是否能够重塑 T2DM 模型大鼠血清代谢谱，其主要代谢通路和候选关键代谢物是什么。

代谢组学适合回答这一问题。近年来，中药复方干预 T2DM 的研究逐渐从单一药效终点转向代谢组、多组学和通路网络整合；胆汁酸、鞘脂/神经酰胺、花生四烯酸氧化产物和甘油磷脂重构均被认为与 T2DM 的糖脂稳态、脂毒性和炎症反应相关<sup>[4]</sup>。基于此，本文采用 LC-MS 非靶向血清代谢组学，结合差异代谢物、KEGG 富集和 WGCNA，系统分析消渴固肾方对 T2DM 模型大鼠血清代谢网络的影响。

## 一、材料与方法

### （一）实验分组与血清样本

适应性喂养1周后，随机分为造模组和空白组。造模组高脂饲料喂养4周后腹腔注射 STZ 40 mg/kg，3 d 后随机血糖  $\geq 16.7$  mmol/L 视为造模成功<sup>[5]</sup>。造模成功大鼠随机分为模型组、XKGSF 低、中、高剂量组和吡格列酮阳性对照组，另设空白组，各组6只。XKGSF 低、中、高剂量分别为 1.41、2.82、5.64 g 生药/100 g 灌胃，吡格列酮 2.7 mg/kg 灌胃，模型组和空白组予等体积生理盐水，每日1次，连续12周。因实验周期内部分动物死亡或采血失败，最终纳入代谢组学分析样本量为：N 组5例、M 组6例、XL 组6例、XM 组6例、XH 组5例、PC 组6例，另设 QC 样本4例。

### （二）LC-MS 非靶向代谢组学与数据预处理

血清样本于  $-80^{\circ}\text{C}$  保存，检测前置于冰水混合物中解冻。取 100  $\mu\text{L}$  血清样本，加入 400  $\mu\text{L}$  含混合内标的甲醇-乙腈（V:V=2:1）蛋白沉淀剂，涡旋振荡 1 min，冰水浴超声提取 10 min， $-40^{\circ}\text{C}$  静置过夜以充分沉淀蛋白；随后于  $4^{\circ}\text{C}$ 、12000 rpm 离心 20 min，取上清液 150  $\mu\text{L}$  转移至进样小瓶中待测。质控（QC）样本由各组样本提取液等体积混合制备，用于监测仪器运行过程中的信号稳定性与数据重复性。

色谱分离采用 Waters ACQUITY UPLC I-Class plus 超高效液相色谱系统，色谱柱为 ACQUITY UPLC HSS T3（100 mm $\times$ 2.1 mm，1.8  $\mu\text{m}$ ），柱温  $45^{\circ}\text{C}$ ，流动相 A 为含 0.1% 甲酸的水相，流动相 B 为乙腈，梯度洗脱，流速 0.35 mL/min，进样量 5  $\mu\text{L}$ 。质谱检测采用 Thermo Q Exactive HF 高分辨质谱仪，电喷雾离子源（HESI），正、负离子模式分别扫描，一级全扫描分辨率 60000，二级（dd-MS2，TOP 10）分辨率 15000，采集范围  $m/z$  70–1050，采用 DDA（数据依赖采集）模式，碰撞能量（NCE）设为 10、20、40 阶梯式采集<sup>[6]</sup>。

原始数据经峰识别、峰对齐、缺失值填补及归一化处理后生成代谢特征矩阵，QC 样本贯穿分析全程以评估系统稳定性及数据质量。经质量控制筛选后，最终共获得 690 个血清代谢特征用于后续统计分析。

### （三）统计分析

差异分析采用 limma 方法。比较包括 M vs N、M vs XL、M vs XM、M vs XH 和 N vs XH；其中 M vs N 用于刻画模型相关代

谢异常，M vs XL、M vs XM 和 M vs XH 用于评价消渴固肾方不同剂量相对模型组的代谢影响。差异代谢物筛选阈值为 adjusted  $P < 0.05$  且  $|\log_2\text{FC}| > 1$ 。多变量分析包括 PCA 和 PLS-DA，通路分析基于 KEGG 映射与富集，网络分析采用 WGCNA<sup>[7]</sup>。

## 二、结果

### （一）数据质量与整体代谢特征

本研究共获得 690 个血清代谢特征，样本总缺失率为 1.80%，中位样本缺失率为 1.45%，中位代谢物缺失率为 0.00%。KEGG 映射结果显示，690 个总特征中 610 个可映射至 KEGG 相关化合物，整体映射率为 88.41%。QC 与概览图见图 1。

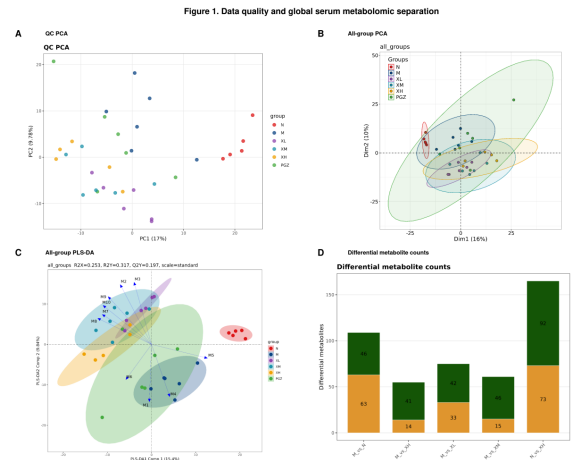


图1 各组样本 QC 质控、PCA、PLS-DA 及差异代谢物数量。

### （二）T2DM 模型大鼠血清代谢谱发生显著改变

M vs N 比较共筛得 109 个显著差异代谢物，其中 63 个上调、46 个下调。按校正后 P 值排序，模型相关显著代谢物包括 SM(d18:0/16:1(9Z))、PC(22:5(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)/16:1(9Z))、Cholic Acid、Prostaglandin I2 和 D-erythro-C18-Sphingosine 注释峰等（表 1）。该结果提示 T2DM 模型的血清代谢异常集中体现为鞘脂、胆汁酸、前列腺素相关脂质介质和甘油磷脂类代谢物的改变。

| 表 1 M vs N 校正后 P 值排序前列差异代谢物          |                     |                        |
|--------------------------------------|---------------------|------------------------|
| 代谢物名称                                | log <sub>2</sub> FC | adj.P.Val              |
| SM(d18:0/16:1(9Z))                   | 4.76                | $1.62 \times 10^{-10}$ |
| PC(22:5(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)/16:1(9Z)) | 5.25                | $1.33 \times 10^{-5}$  |

|                                                         |       |                       |
|---------------------------------------------------------|-------|-----------------------|
| Cholic Acid                                             | 5.87  | $3.32 \times 10^{-5}$ |
| Methadone                                               | -2.78 | $3.39 \times 10^{-5}$ |
| (ent-6alpha,7alpha)-6,7-Dihydroxy-16-kauren-19-oic acid | 3.15  | $4.05 \times 10^{-5}$ |
| Prostaglandin I2                                        | 6.67  | $4.59 \times 10^{-5}$ |
| Aflatrem                                                | 2.42  | $8.40 \times 10^{-5}$ |
| D-erythro-C18-Sphingosine                               | 2.14  | $1.14 \times 10^{-4}$ |

KEGG 富集显示, M vs N 差异代谢物主要富集于胆汁分泌 (Count=12, adjusted P=0.023988)、鞘脂代谢 (Count=5, adjusted P=0.023988)、黄酮类降解 (Count=7, adjusted P=0.023988) 和甾体激素生物合成 (Count=18, adjusted P=0.030437) 等通路。模型组相对正常组的代谢差异景观见图2。

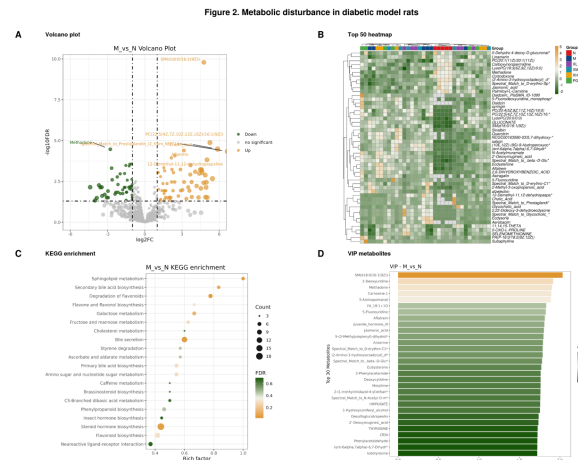


图2 模型组相对正常组的血清代谢差异景观。

(三) 消渴固肾方不同剂量均引起模型动物血清代谢重塑

消渴固肾方低、中、高剂量组相对模型组分别筛得75、61和55个差异代谢物。方向统计显示, M vs XL 中上调33个、下调42个; M vs XM 中上调15个、下调46个; M vs XH 中上调14个、下调41个。该结果说明三种剂量均可改变模型动物血清代谢谱, 但不同剂量的差异代谢物数量和方向结构并不完全相同。

表2 XKGSF 各剂量组相对模型组的代表性差异代谢物  
低剂量:

| 代谢物名称                                    | logFC | adj.P.Val             |
|------------------------------------------|-------|-----------------------|
| PC(18:3(6Z,9Z,12Z)/22:4(7Z,10Z,13Z,16Z)) | -5.08 | $2.77 \times 10^{-6}$ |
| 11,14,15-THETA                           | -3.78 | $2.77 \times 10^{-6}$ |
| Afzelechin                               | 5.06  | $2.77 \times 10^{-6}$ |
| PC(14:0/20:2(11Z,14Z))                   | -4.60 | $1.94 \times 10^{-5}$ |
| 3-Dehydrosphinganine                     | 1.51  | $2.75 \times 10^{-5}$ |
| PC(14:0/20:1(11Z))                       | -1.80 | $2.78 \times 10^{-5}$ |
| PC(20:4(5Z,8Z,11Z,14Z)/18:0)             | -8.44 | $3.00 \times 10^{-5}$ |
| PC(16:0/20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z))         | -3.45 | $3.00 \times 10^{-5}$ |

中剂量:

| 代谢物名称                                    | logFC | adj.P.Val             |
|------------------------------------------|-------|-----------------------|
| Hydrocortisone                           | -5.18 | $6.88 \times 10^{-6}$ |
| PC(18:3(6Z,9Z,12Z)/22:4(7Z,10Z,13Z,16Z)) | -4.92 | $6.88 \times 10^{-6}$ |
| 11,14,15-THETA                           | -3.65 | $6.88 \times 10^{-6}$ |

|                                 |       |                       |
|---------------------------------|-------|-----------------------|
| PC(20:4(5Z,8Z,11Z,14Z)/18:0)    | -8.55 | $3.78 \times 10^{-5}$ |
| PC(14:0/20:2(11Z,14Z))          | -4.39 | $3.78 \times 10^{-5}$ |
| 3-Dehydrosphinganine            | 1.39  | $9.48 \times 10^{-5}$ |
| Folic acid                      | 2.53  | $1.44 \times 10^{-4}$ |
| 13(S)-Hydroperoxylinolenic acid | -2.97 | $3.25 \times 10^{-4}$ |

高剂量:

| 代谢物名称                                    | logFC | adj.P.Val             |
|------------------------------------------|-------|-----------------------|
| Hydrocortisone                           | -5.40 | $2.27 \times 10^{-5}$ |
| PC(18:3(6Z,9Z,12Z)/22:4(7Z,10Z,13Z,16Z)) | -4.75 | $3.92 \times 10^{-5}$ |
| 11,14,15-THETA                           | -3.31 | $7.75 \times 10^{-5}$ |
| PC(14:0/20:2(11Z,14Z))                   | -4.31 | $1.31 \times 10^{-4}$ |
| 3-Dehydrosphinganine                     | 1.45  | $1.31 \times 10^{-4}$ |
| 6,7-Dimethyl-8-(D-ribityl)lumazine       | -3.98 | $1.51 \times 10^{-4}$ |
| epsilon-Tocopherol                       | -3.53 | $1.51 \times 10^{-4}$ |
| PC(20:4(5Z,8Z,11Z,14Z)/18:0)             | -8.00 | $1.51 \times 10^{-4}$ |

按照“模型异常且给药反向调节”的标准筛选, PC(16:0/20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)) 在 XL、XM 和 XH 三剂量组均呈显著反向变化。该代谢物在 M vs N 中 logFC 为 1.591、adjusted P=0.0398; 在 M vs XL、M vs XM 和 M vs XH 中的 logFC 分别为 -3.454、-2.836 和 -2.890, adjusted P 分别为  $3.00 \times 10^{-5}$ 、 $5.05 \times 10^{-4}$  和  $7.20 \times 10^{-4}$  (见表2; 图3)。这提示甘油磷脂重塑可能是消渴固肾方干预模型代谢异常的稳定候选方向之一。

Figure 3. XKGSF intervention reshapes serum differential metabolites

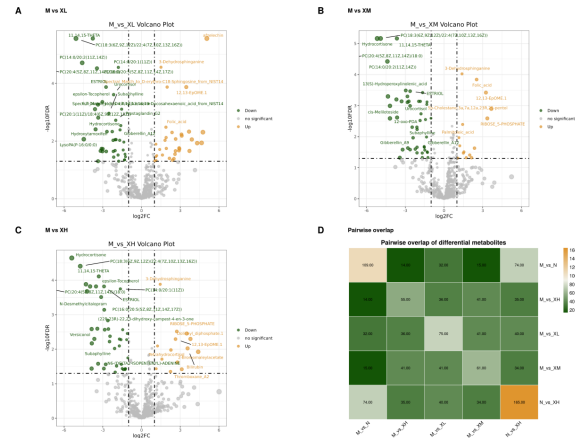


图3 消渴固肾方不同剂量相对模型组的差异代谢物景观。

(四) 通路富集提示胆汁酸、鞘脂、花生四烯酸和甾体代谢参与干预过程

从 KEGG 富集结果看, 模型相关差异代谢物主要涉及胆汁分泌、鞘脂代谢和甾体激素生物合成。给药比较中, 低剂量组富集于黄酮生物合成、黄酮类降解和甾体激素生物合成; 中剂量组主要富集于甾体激素生物合成、花生四烯酸代谢和黄酮生物合成; 高剂量组则以花生四烯酸代谢和血小板活化为较显著通路 (见表3; 图4)。N vs XH 比较中甾体激素生物合成、胆汁分泌和神经活性配体-受体互作等通路仍显示富集, 说明高剂量干预后的代谢状态并非简单回到正常组, 而是形成具有自身特征的代谢谱。

表3 主要比较的 KEGG 映射与富集概况

| 比较组     | 总特征数 | 可注释特征数 | 特征注释率 | 差异特征数 | 差异特征中可注释数 | 差异特征注释率 | 背景化合物数 | 差异化合物数 | 富集通路数 |
|---------|------|--------|-------|-------|-----------|---------|--------|--------|-------|
| M vs N  | 690  | 610    | 0.884 | 109   | 96        | 0.881   | 811    | 174    | 157   |
| M vs XH | 690  | 610    | 0.884 | 55    | 42        | 0.764   | 811    | 72     | 109   |
| M vs XL | 690  | 610    | 0.884 | 75    | 62        | 0.827   | 811    | 106    | 115   |
| M vs XM | 690  | 610    | 0.884 | 61    | 47        | 0.77    | 811    | 81     | 82    |
| N vs XH | 690  | 610    | 0.884 | 165   | 139       | 0.842   | 811    | 215    | 175   |

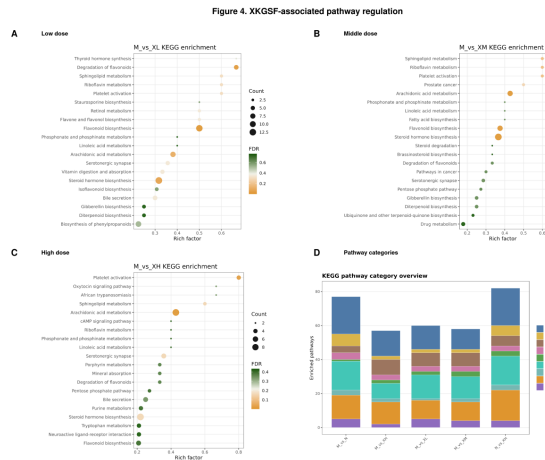


图4 模型和给药比较的 KEGG 富集通路。

### （五）WGCNA 和集成分析识别候选关键代谢物

WGCNA 在500个代谢物基础上构建网络，soft-threshold power 为6，共识别5个非 grey 模块，grey 模块包含156个代谢物。模块-性状相关结果显示，MEturquoise 与 N 组呈强负相关，MEbrown 与 N 组呈正相关，MEyellow 与 M 组呈负相关并与 XL、XM 呈正相关，提示不同模块可能反映模型状态和方药干预状态的差异代谢网络。

集成分析将差异代谢物、WGCNA hub 和通路映射共同纳入候选优先级。得分靠前的代谢物包括 SM(d18:0/16:1(9Z))、PC(18:3(6Z,9Z,12Z)/22:4(7Z,10Z,13Z,16Z))、PC(22:5(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)/16:1(9Z))、11,14,15-THETA、Hydrocortisone 和 Cholic Acid 等（见表4；图5）。这些代谢物覆盖鞘脂、甘油磷脂、氧化脂质介质、甾体激素和胆汁酸等多个代谢域。

表4 集成分析候选关键代谢物

| 代谢物名称                                    | 得分   | 来源                                        |
|------------------------------------------|------|-------------------------------------------|
| SM(d18:0/16:1(9Z))                       | 9.79 | 差异代谢物 :M vs N; N vs XH                    |
| PC(18:3(6Z,9Z,12Z)/22:4(7Z,10Z,13Z,16Z)) | 5.72 | 差异代谢物 :M vs XH; M vs XL; M vs XM; N vs XH |
| PC(22:5(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)/16:1(9Z))     | 5.72 | 差异代谢物 :M vs N; N vs XH                    |
| 11,14,15-THETA                           | 5.56 | 差异代谢物 :M vs XH; M vs XL; M vs XM          |
| Afzelechin                               | 5.56 | 差异代谢物 :M vs XL                            |
| Hydrocortisone                           | 5.16 | 差异代谢物 :M vs XH; M vs XM                   |
| Cholic Acid                              | 4.48 | 差异代谢物 :M vs N                             |
| 2,6-Dihydroxybenzoic acid                | 1.64 | 枢纽代谢物 :turquoise 模块                       |
| Dolichyl diphosphate                     | 1.61 | 枢纽代谢物 :turquoise 模块                       |
| Inosine 5' -triphosphate (ITP)           | 1.56 | 枢纽代谢物 :turquoise 模块                       |

|                           |      |                  |
|---------------------------|------|------------------|
| Prostaglandin H2          | 1.25 | 枢纽代谢物 :yellow 模块 |
| 5beta-Pregnane-3,20-dione | 1.24 | 枢纽代谢物 :blue 模块   |
| Linolenic acid            | 1.19 | 枢纽代谢物 :blue 模块   |
| Stearidonic acid          | 1.15 | 枢纽代谢物 :blue 模块   |
| 5-Hydroxy-tryptophan      | 1.12 | 枢纽代谢物 :green 模块  |

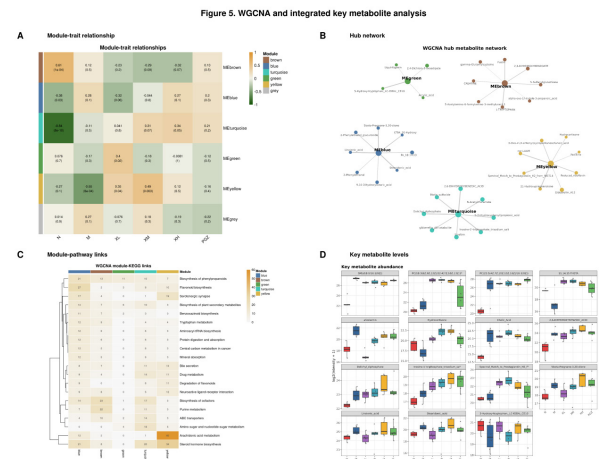


图5 WGCNA 模块和候选关键代谢物。

## 三、讨论

本文基于血清非靶向代谢组学系统分析了消渴固肾方对 T2DM 模型大鼠代谢谱的影响。结果显示，模型组相对正常组出现明显代谢扰动，差异代谢物集中于胆汁酸 / 胆汁分泌、鞘脂代谢、甾体激素生物合成和脂质炎症介质相关通路；消渴固肾方不同剂量均可引起模型动物血清代谢谱改变，并在甘油磷脂、鞘脂、花生四烯酸相关代谢物和胆汁酸相关代谢物上形成可追踪的候选信号。

胆汁酸相关结果是本文模型扰动的重要线索。M vs N 中 Cholic Acid 显著改变，胆汁分泌和初级 / 次级胆汁酸相关通路出现富集。胆汁酸不仅是脂质消化相关分子，也可通过 FXR、TGR5 等信号参与糖脂稳态调节<sup>[8]</sup>。结合本文 KEGG 结果，T2DM 模型中的胆汁酸 / 胆汁分泌异常可能反映肝肠代谢轴和糖脂稳态之间的耦联改变；消渴固肾方对该通路的影响值得通过靶向胆汁酸谱进一步确认。

鞘脂代谢和甘油磷脂重构成第二条核心解释轴。模型组中 SM(d18:0/16:1(9Z)) 和 D-erythro-C18-Sphingosine 注释峰显著改变，且鞘脂代谢富集达到校正后显著水平。既有研究显示，神经酰胺和相关鞘脂可参与脂毒性、线粒体功能障碍和胰岛素抵

抗<sup>[9]</sup>。本文中多种 PC 类代谢物在模型和给药比较中表现突出，尤其 PC(16:0/20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)) 在三剂量组均呈反向显著改变，提示膜脂重塑可能是消渴固肾方影响模型代谢状态的重要候选方向。

花生四烯酸代谢及相关氧化脂质介质为第三条值得关注的线索。高剂量组相对模型组的 KEGG 结果以花生四烯酸代谢和血小板活化较为显著，11,14,15-THETA 及前列腺素相关注释峰也进入关键代谢物列表。考虑到 T2DM 常伴低度炎症、血管反应异常和脂质介质失衡，这一结果提示消渴固肾方可能影响炎症脂质介质网络。但由于当前为非靶向注释结果，后续需要使用标准品和靶向脂质组学验证具体氧脂素的身份与定量变化。

WGCNA 结果进一步说明，单个差异代谢物不足以概括消渴固肾方的代谢影响。不同模块与 N、M 及给药组呈不同方向相关，提示模型状态和干预状态对应多个协同变化的代谢子网络。本文将 WGCNA hub、差异代谢物和 KEGG 映射整合后，得到 SM、PC 类、11,14,15-THETA、Hydrocortisone 和 Cholic Acid 等候选关键代谢物。这些分子并非已被证明的作用靶点，而是后续靶向验证和机制实验的优先对象。

本研究仍有局限。首先非靶向代谢组学的代谢物注释存在等级差异，部分名称来源于谱库匹配，需标准品确认<sup>[10]</sup>。其次当前论文刻意不纳入药效学结果，因此不能在本文中直接建立“药效改善-代谢物变化”的统计关联。同时样本量有限，WGCNA 模块和 hub 结果应视为候选发现。KEGG 富集基于映射到数据库的代谢物，未映射特征可能遗漏其他重要代谢信息。后续应开展靶向胆汁酸谱、鞘脂/神经酰胺谱、氧脂素定量，以及关键代谢物与血糖、胰岛素抵抗和组织病理指标的相关分析。

## 四、结论

消渴固肾方可显著重塑 T2DM 模型大鼠血清代谢谱。MultiANA 结果共同指向胆汁酸/胆汁分泌、鞘脂代谢、花生四烯酸相关脂质炎症介质、甾体激素生物合成和甘油磷脂重构等代谢域。SM(d18:0/16:1(9Z))、PC 类代谢物、11,14,15-THETA、Hydrocortisone 和 Cholic Acid 等可作为后续靶向验证的候选关键代谢物。

## 参考文献

- [1] Rinschen MM, et al. Metabolomics and lipidomics in metabolic disease research. *Cell Metabolism*, 2019.
- [2] Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism*, 2000.
- [3] 赵争敏, 齐红朝, 杨宏杰, 等. 消渴固肾方对 2 型糖尿病大鼠尿微量白蛋白的影响及机制研究 [J]. 中文科技期刊数据库 (全文版) 医药卫生, 2023(5): 0092-0095.
- [4] Zhang A, Sun H, Wang P, et al. Metabonomics for discovering biomarkers of diabetes mellitus. *Journal of Proteome Research*, 2016.
- [5] 周迎生, 高妍, 李斌, 等. 高脂喂养联合链脲佐菌素注射的糖尿病大鼠模型特征 [J]. 中国实验动物学报, 2005, (3): 154-158+196.
- [6] Dunn WB, Broadhurst D, Begley P, et al. Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Nature Protocols*, 2011.
- [7] Langfelder P, Horvath S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. *BMC Bioinformatics*, 2008.
- [8] Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metabolism*, 2016.
- [9] Chaurasia B, Summers SA. Ceramides—lipotoxic inducers of metabolic disorders. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2015.
- [10] Sumner LW, et al. Proposed minimum reporting standards for chemical analysis (metabolomics standards initiative). *Metabolomics*, 2007.