

气阴两虚、脾虚痰湿型新诊断 2 型糖尿病患者生化指标、血糖相关指标及氨基酸代谢特征比较

李雅莉¹ 郭晓霞²

(1. 山西中医药大学第一临床学院, 太原 030000; 2. 山西省中医院代谢病科, 太原 030012)

【摘要】目的 观察比较新诊断 2 型糖尿病 (T2DM) 气阴两虚证和脾虚痰湿证患者的生化指标、血糖相关指标及氨基酸代谢差异。**方法** 选取 2021 年 1 月—2022 年 12 月山西省中医院代谢病科住院的 18 例新诊断为 T2DM 的患者, 根据证型分为气阴两虚组、脾虚痰湿组各 9 例。对比 2 组生化指标、血糖相关指标及氨基酸代谢指标, 筛选差异性代谢物然后进一步进行谱图加工、代谢通路分析、生理生化意义分析等。用 MetaboAnalyst 5.0 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 数据库进行差异代谢物的途径分析及代谢通路富集分析。受试者工作特征 (ROC) 曲线评价指标对新发 T2DM 患者气阴两虚证和脾虚痰湿证的诊断价值。Spearman 相关法分析指标间的相关性。**结果** 脾虚痰湿证组尿微量白蛋白 (mALB) 高于气阴两虚组 ($P<0.05$), 2 组其他生化指标差异无统计学意义 ($P>0.05$)。脾虚痰湿组 0 h 血糖 (GLU)、1 h GLU、2 h GLU、胰岛素抵抗指数 (HOMA2-IR) 均高于气阴两虚组 ($P<0.05$), 胰岛素敏感性指数 (HOMA2-S)、血糖变异系数 (GLUcv) 低于气阴两虚组 ($P<0.05$)。共检测到 20 种氨基酸代谢物, 气阴两虚组苏氨酸 (Thr)、丙氨酸 (Ala)、谷氨酰胺 (Gln) 含量均高于脾虚痰湿组 ($P<0.05$)。Ala 诊断 2 组的曲线下面积 (AUC) 为 0.753, 特异度为 100%, 灵敏度为 66.7%; Gln 诊断 2 组的 AUC 为 0.79, 特异度为 77.8%, 灵敏度为 77.8%; Thr 诊断 2 组的 AUC 为 0.926, 特异度为 77.8%, 灵敏度为 100%。2 组相关的代谢通路包括苯丙氨酸 (Phe)、酪氨酸 (Tyr) 和色氨酸 (Trp) 的生物合成; 甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser) 和 Thr 代谢; Phe 代谢、精氨酸 (Arg) 和脯氨酸 (Pro) 代谢; Ala、天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu) 代谢。Ala 与 1 h GLU 呈负相关 ($P<0.05$); Thr 与 HOMA2-IR、mALB、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 呈负相关 ($P<0.05$), 与 HOMA2-S 呈正相关 ($P<0.05$); Gln 与各指标无明显相关性 ($P>0.05$)。**结论** 新诊断 T2DM 气阴两虚证和脾虚痰湿证的患者胰岛素功能、血糖稳态及 Thr、Ala、Gln 存在差异, 且 Thr、Ala 与临床生化指标存在一定的相关性, 以上指标可作为治疗方案选择依据。

【关键词】 2 型糖尿病; 气阴两虚证; 脾虚痰湿证; 生化指标; 血糖; 氨基酸代谢

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2024.12.025

2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 是一种由多种原因引起的以持续性高血糖为特征的慢性代谢性疾病^[1]。研究表明, T2DM 患者若不能早期干预, 易引起大血管病变、视网膜病变、肾脏病变、神经病变等多种并发症, 严重危害患者的健康^[2], 预防和减少并发症的发生已成为 T2DM 治疗的关键。研究发现, 多种氨基酸代谢产物与 T2DM 的发生、发展密切相关^[3]。本研究以新诊断 T2DM 气阴两虚证、脾虚痰湿证的患者作为研究对象, 分析 2 种证型患者氨基酸代谢特征, 为降糖方案的选择和中医治疗提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究分别采用横断面研究和队列研究。选取 2021 年 1 月—2022 年 12 月山西省中医院代谢病科住院的 T2DM 患者, 经筛选纳入符合新诊断 T2DM 气阴两虚证和脾虚痰湿证者, 每组 9 例。气阴两虚组中男 7 例、女 2 例, 年龄 (55.25±7.99) 岁, 体质指数 (BMI) 23.33 (22.26, 25.26) kg/m²。脾虚痰湿组中男 6 例、女 3 例, 年龄 (42.33±12.33) 岁, BMI 27.21 (24.17, 29.84) kg/m²。2 组性别差异无统计学意义 ($P>0.05$), 年龄、BMI 差异有统计

基金项目: 第五批全国中医临床优秀人才研修项目 (国中医药人教函[2022]1 号); 山西省医学科技创新人才强医计划项目 (2023RC006)

作者简介: 李雅莉, 女, 26 岁, 硕士, 住院医师。研究方向: 代谢病的中医药防治。

通信作者: 郭晓霞, E-mail: 245467575@qq.com

引用格式: 李雅莉, 郭晓霞. 气阴两虚、脾虚痰湿型新诊断 2 型糖尿病患者生化指标、血糖相关指标及氨基酸代谢特征比较[J].

北京中医, 2024, 43(12): 1444-1451.

学意义 ($P < 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准 (KY2017005), 遵守《赫尔辛基宣言》中相关伦理原则。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断: 参考《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[4] T2DM 诊断标准: 典型糖尿病症状 (多饮、多尿、多食、不明原因体质量减轻), 随机血糖检测 ≥ 11.1 mmol/L; 或空腹血糖 (FPG) 检测 ≥ 7.0 mmol/L; 或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L; 或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 。

1.2.2 中医辨证: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5] 和《糖尿病中医防治指南》^[6], 结合临床拟定标准。①气阴两虚证主要症状: 神疲乏力、气短自汗、尿频; 次要症状: 心悸失眠, 咽干口燥, 口渴多饮, 消瘦, 腰膝酸软, 五心烦热, 大便干结; 舌红少苔, 脉细数。②脾虚痰湿证主要症状: 口干, 口渴喜饮; 次要症状: 头昏沉, 形体肥胖, 胸闷腹胀, 食欲不振, 恶心呕吐, 口中黏腻, 全身困倦, 头胀肢沉, 大便稀溏或先硬后溏; 舌淡苔白腻, 脉濡或滑。符合 1 个主要症状及 2 个次要症状, 即可诊断。

1.3 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准且未接受过糖尿病治疗者; 性别不限, 年龄 18~65 岁; 签署知情同意书。

1.4 排除标准

既往有糖尿病史且接受过药物干预, 或有糖尿病酮症酸中毒、高渗高血糖综合征等糖尿病急性并发症病史者; 临床和有关资料不完整的患者; 合并严重高血压、重度肺功能不全、重度心律失常和肝、肾、造血系统等严重原发性疾病、精神病患者; 妊娠或哺乳期妇女; 由于各种原因无法完成实验者。

2 方法

2.1 生化指标收集

收集生化指标数据, 包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酰转移酶 (GGT)、血肌酐 (Scr)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4)、促甲状腺激素 (TSH)、同型半胱氨酸 (HCY)、尿酸

(UA)、尿微量白蛋白 (mALB)。采用慢性肾脏病流行病学协作公式 (CKD-EPI) 估算肾小球滤过率 (eGFR)。

2.2 血糖指标检测

2.2.1 动态血糖指标监测: 所有受试者自入院之日起佩戴连续血糖监测仪 (上海美敦力管理有限公司, 型号 MMT-7715) 连续监测 24 h 皮下间质液血糖, 用血糖仪 (中国强生医疗器械有限公司, 型号 One Touch ULtra Vue) 测量指尖血糖 ≥ 3 次/d, 并将其输入应用软件进行血糖校正。使用专用软件分析系统对监测数据进行分析。计算患者 24 h 平均血糖标准差 (SDBG)、血糖变异系数 (GLUcv)、血糖最高值 (GLU_{max})、血糖最低值 (GLU_{min})、最大血糖波动幅度 (LAGE)、平均血糖波动幅度 (MAGE) 及 24 h 内葡萄糖在 3.9~10.0 mmol/L 的时间占比 (TIR)。

2.2.2 胰岛功能指标检测: 患者禁食 12 h, 抽取空腹血, 进行葡萄糖耐量试验 (OGTT)、胰岛素释放试验和 C 肽释放试验。使用 HOMA2 Calculator (<https://www.dtu.ox.ac.uk/>) 计算胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA2- β)、胰岛素敏感性指数 (HOMA2-S) 和胰岛素抵抗指数 (HOMA2-IR)。

2.3 血清氨基酸含量测定

2.3.1 样本采集: 于患者住院后次日采集静脉血 10 mL, 水浴 (4℃) 凝集 ≥ 1 h, 4℃离心 (2 500 g) 15 min, 取上清液, 分装 (0.5 mL), 转移至冻存管中, 保存于 -80℃ 冰箱中。

2.3.2 主要仪器与试剂: 液相色谱仪 (Jasper HPLC)、质谱仪 (SCIEX 4500MD) 均购自上海 SCIEX 爱博才思分析仪器贸易有限公司, 冷冻离心机 (Eppendorf, 5424R) 购自德国 Eppendorf 公司, 混匀仪 (Kylin-Bell, QL-906) 购自海门市其林贝尔仪器制造有限公司, 滤膜 (0.22 μ m PTFE) 购自天津市津腾实验设备有限公司。甲醇 (67-56-1, $\geq 99.9\%$) 购自美国 Thermo 公司, 甲酸 (64-18-6, $\geq 98\%$, TCI) 购自日本 TCI 公司, 纯水 (7732-18-5/Watsons) 购自屈臣氏集团。

2.3.3 样本制备: 称取 20 种氨基酸标准品适量, 用甲醇或水配制单标母液。量取各母液适量制成混合标准品, 用 10% 甲酸甲醇-水 1:1 稀释至合适浓度, 制成工作标准溶液并将母液及工作标准溶液冷藏保存。称取同位素标准品 (Trp-d3) 适量,

用 10% 甲酸甲醇-水 1 : 1 配制浓度为 10 $\mu\text{g/L}$ 的混标母液。吸取适量样本于 2 mL 离心管中, 加入 400 μL 10% 甲酸甲醇溶液-水 (1 : 1, V/V) 溶液, 涡旋振荡 30 s; 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 (12 000 r/min) 5 min, 取原始上清 20 μL , 加入 180 μL 10% 甲酸甲醇-水

(1 : 1, V/V) 溶液, 涡旋振荡 30 s, 取稀释后的样本 100 μL , 加入浓度为 0.1 ng/mL 的 Trp-d3 内标 100 μL 涡旋振荡 30 s, 上清液经 0.22 μm 膜过滤后, 加入检测瓶中, 作为高浓度物质检测样本。氨基酸标准曲线浓度见表 1。

表 1 氨基酸标准曲线浓度($\mu\text{g/L}$)

物质	Cal 10	Cal 9	Cal 8	Cal 7	Cal 6	Cal 5	Cal 4	Cal 3	Cal 2	Cal 1
Gly	20	40	100	200	400	800	1 000	2 000	4 000	5 000
Ala	5	10	25	50	100	200	250	500	1 000	1250
Ser	1	2	5	10	20	40	50	100	200	250
Pro	0.5	1	2.5	5	10	20	25	50	100	125
Val	0.5	1	2.5	5	10	20	25	50	100	125
Thr	20	40	100	200	400	800	1 000	2 000	4 000	5 000
Ile	1	2	5	10	20	40	50	100	200	250
Leu	1	2	5	10	20	40	50	100	200	250
Asn	10	20	50	100	200	400	500	1 000	2 000	2500
Orn	1	2	5	10	20	40	50	100	200	250
Asp	2	4	10	20	40	80	100	200	400	500
Gln	0.5	1	2.5	5	10	20	25	50	100	125
Lys	0.5	1	2.5	5	10	20	25	50	100	125
Glu	1	2	5	10	20	40	50	100	200	250
Met	1.25	2.5	6.25	12.5	25	50	62.5	125	250	312.5
His	1	2	5	10	20	40	50	100	200	250
Phe	0.5	1	2.5	5	10	20	25	50	100	125
Arg	1	2	5	10	20	40	50	100	200	250
Tyr	1.25	2.5	6.25	12.5	25	50	62.5	125	250	312.5
Trp	0.25	0.5	1.25	2.5	5	10	12.5	25	50	62.5

2.3.4 色谱条件: 采用 ZORBAX Eclipse XDB-C18 色谱柱 (4.6 mm $\times$ 150 mm, 美国安捷伦公司), 进样量 5 μL , 柱温 40 $^{\circ}\text{C}$, 流动相 A-10% 甲醇水 (含 0.1% 甲酸), B-50% 甲醇水 (含 0.1% 甲酸)。梯度洗脱条件为 0~6.5 min, 10%~30% B; 6.5~7 min, 30%~100% B; 7~18 min, 100% B; 18~18.5 min, 100%~10% B; 18.5~21 min, 10% B; 0~8 min 流速 0.3 mL/min; 8.5~21 min 流速 0.4 mL/min。

2.3.5 质谱条件: 电喷雾电离源, 正离子电离模式。温度 500 $^{\circ}\text{C}$, 电压 5 500 V, 碰撞气 6 psi, 气帘气 30 psi, 雾化气和辅助气均为 50 psi。采用多重反应监测进行扫描。

2.3.6 数据处理: 对单个 Peak 进行过滤以去除噪音, 基于四分位数间距 (IQR) 对偏离值进行过滤, 对单个 Peak 进行过滤, 只保留单组空值 $\leq$ 50% 或所有组中空值 $\leq$ 50% 的峰面积数据; 对原始数据

中的缺失值进行模拟, 数值模拟方法为最小值二分之一法进行填补; 对数据进行标准化处理; 利用每个样本的总离子流进行归一化, 使用 MetaboAnalyst 软件进行多元变量统计分析, 通过有监督的正交偏最小二乘法 (OPLS-DA) 建模分析, 筛选 T2DM 气阴两虚组与脾虚痰湿组之间的差异性代谢物然后进一步进行谱图加工、代谢通路分析、生理生化意义分析等。用 MetaboAnalyst 5.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/>) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 数据库 (<https://www.kegg.jp/>) 进行差异代谢物的途径分析, 将差异代谢物通过 KEGG 代谢物数据库进行映射, 进行代谢通路富集分析。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行统计分析, 符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表

示, 组间比较用独立样本 t 检验; 不符合正态分布计量资料以中位数 (四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 比较采用 *Mann-Whitney U* 检验。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价指标对新诊断 T2DM 患者气阴两虚证和脾虚痰湿证的诊断价值; Spearman 相关法分析指标间的相关性。 $P<0.05$ 为

差异有统计学意义。

3 结果

3.1 2 组生化指标比较

脾虚痰湿组 mALB 高于气阴两虚组 ($P<0.05$), 其余指标 2 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 2 组生化指标比较 [$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	SCr(μmol/L)	mALB(mg/L)
脾虚痰湿组	9	30.6(22.1,48.1)	21.1(17.2,34.0)	109.6(92.7,143.5)	34.5(28.6,52.4)	57.5(54.0,63.6)	27.6(13.6,40.5)
气阴两虚组	9	24.0(16.9,46.2)	24.5(15.0,33.0)	97.0(90.5,107.9)	36.7(20.6,51.7)	72.6(55.8,80.6)	5.1(2.0,9.7)
t/Z 值		0.515	-0.110	-1.104	0.223	-1.457	-2.340
P 值		0.614	0.914	0.27	0.827	0.145	0.019

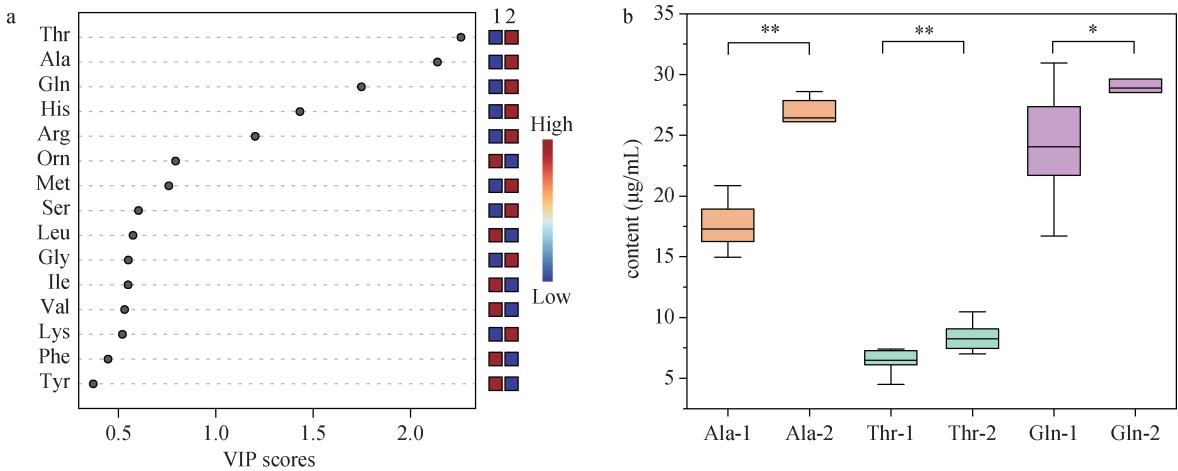
组别	例数	eGFR[mL/(min/1.73 m ²)]	UA(mmol/L)	TCH(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
脾虚痰湿组	9	113.1±17.3	301.2±69.2	5.0(4.7,6.3)	1.8(1.2,6.3)	1.0±0.3	3.5±0.7
气阴两虚组	9	99.8±14.4	329.3±110.2	4.2(3.8,5.3)	1.1(1.0,2.2)	1.1±0.3	2.9±0.6
t/Z 值		1.758	-0.648	-1.634	-1.237	-0.289	2.034
P 值		0.098	0.528	0.102	0.216	0.776	0.059

组别	例数	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)	Hcy(μmol/L)
脾虚痰湿组	9	5.3±0.5	12.8±1.4	2.4(1.3,3.5)	12.2±2.8
气阴两虚组	9	5.3±0.5	12.0±1.8	1.7(1.4,2.6)	13.8±2.8
t/Z 值		-0.010	1.053	-0.751	-1.229
P 值		0.992	0.308	0.453	0.237

3.2 2 组氨基酸代谢指标比较

3.2.1 2 组氨基酸差异代谢物筛选结果: 共检测到 20 种氨基酸代谢物, 以投影重要性变量对 2 组

间的差异代谢物进行筛选。气阴两虚组 Thr、Ala、Gln 含量均高于脾虚痰湿组 ($P<0.05$)。见图 1。



1 为脾虚痰湿组, 2 为气阴两虚组; a 为 2 组差异代谢物重要性变量图, b 为 2 组 Thr、Ala、Gln 箱图
图 1 2 组差异代谢物 VIP 图与 Thr、Ala、Gln 箱图

Ala 诊断 2 组的曲线下面积 (AUC) 为 0.753, 特异度为 100%, 灵敏度为 66.7%; Gln 诊断 2 组的 AUC 为 0.79, 特异度为 77.8%, 灵敏度为 77.8%;

Thr 诊断 2 组的 AUC 为 0.926, 特异度为 77.8%, 灵敏度为 100%。见图 2。

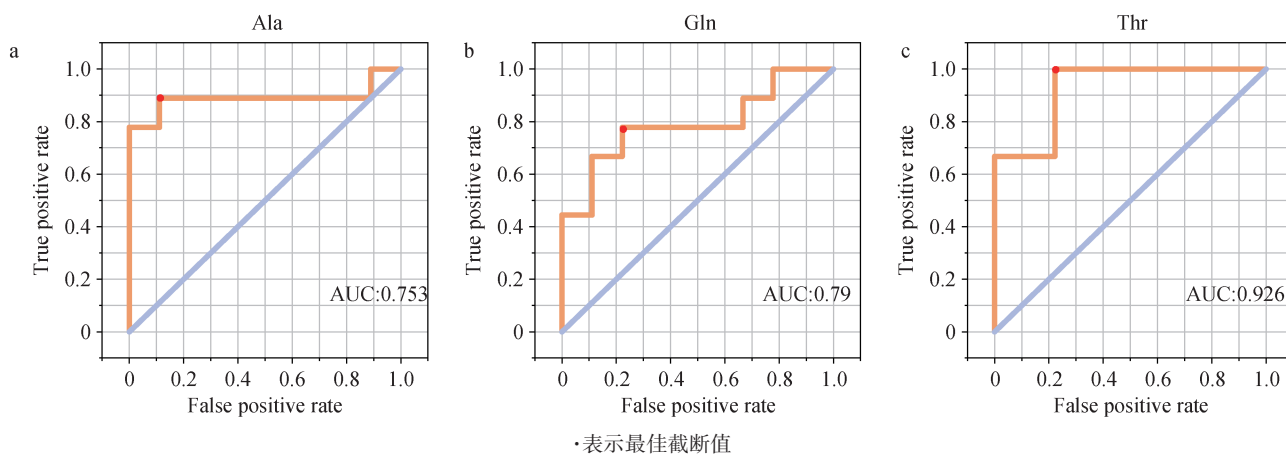
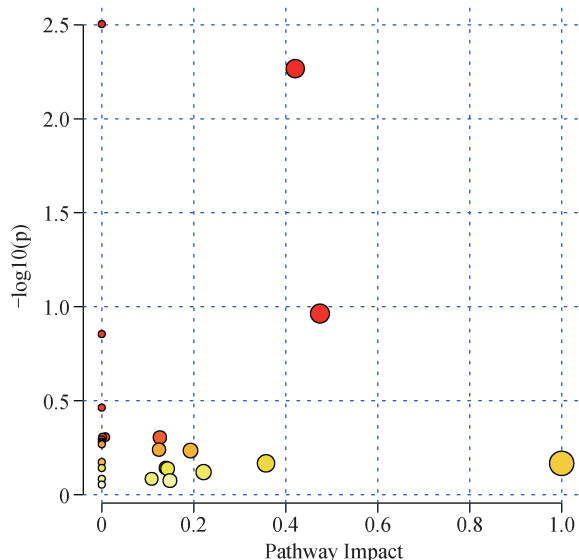


图 2 Thr、Ala、Gln 的 ROC 曲线

3.2.2 2 组代谢通路富集分析结果: 2 组相关的代谢通路包括 Phe、Tyr 和 Trp 的生物合成; Gly、Ser 和 Thr 代谢; Phe 代谢、Arg 和 Pro 代谢; Ala、Asp 和 Glu 代谢。见图 3。

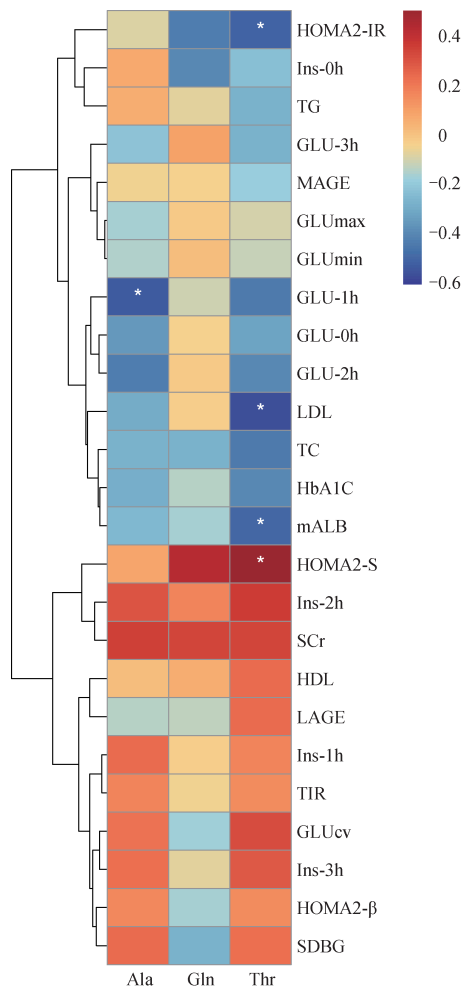


圆圈越大, 拓扑分析影响力越大;
颜色越深, P 值越小, 富集程度越显著

图 3 2 组代谢通路富集分析

3.3 血清代谢物与生化指标相关性

Ala 与 1 h GLU 呈负相关 ($P < 0.05$); Thr 与 HOMA2-IR、mALB、LDL-C 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 HOMA2-S 呈正相关 ($P < 0.05$); Gln 与各指标无明显相关性 ($P > 0.05$)。见图 4。



红色: 正相关, 蓝色: 负相关, 颜色强度表示相关性强度

图 4 差异代谢物与临床生化指标相关性的 heatmap

3.4 2 组血糖及胰岛分泌变化

HOMA2-S、GLU_{cv} 均低于气阴两虚组 ($P<0.05$)。

脾虚痰湿组 0 h GLU、1 h GLU、2 h GLU、

见表 3。

HOMA2-IR 均高于气阴两虚组 ($P<0.05$)。表 3 2 组血糖及胰岛素分泌变化 [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$]

组别	例数	GLU (mmol/L)				TIR (%)	HbA _{1c} (%)
		0 h	1 h	2 h	3 h		
脾虚痰湿组	9	14.8±4.8	24.4±5.2	25.2±4.4	21.2±7.0	0(0.43.4)	11.0±1.9
气阴两虚组	9	9.7±2.4	17.7±2.7	19.7±3.1	16.8±3.2	35.7(15.1,57.8)	9.5±1.6
t/Z 值		2.872	3.416	3.033	1.724	-1.620	1.766
P 值		0.011	0.004	0.008	0.112	0.105	0.096
组别	例数	Ins (μIU/mL)				MAGE (mmol/L)	ΔPG
		0 h	1 h	2 h	3 h		
脾虚痰湿组	9	8.0±4.3	14.1(7.5,24.1)	13.0(8.2,23.3)	15.2(7.5,19.4)	8.2±1.1	10.3±2.5
气阴两虚组	9	6.8±2.0	17.7(11.4,28.8)	22.8(14.9,48.8)	16.3(11.8,22.1)	8.5±3.5	10.0±2.3
t/Z 值		0.727	-0.574	-1.457	-0.662	-0.255	0.331
P 值		0.482	0.566	0.145	0.508	0.804	0.745
组别	例数	C-P (ng/mL)				GLU _{max} (mmol/L)	GLU _{min} (mmol/L)
		0 h	1 h	2 h	3 h		
脾虚痰湿组	9	3.1(2.1,3.8)	3.4(2.6,5.8)	5.5(3.4,7.4)	4.8(3.28.2)	24.1±4.5	10.7(6.7,14.1)
气阴两虚组	9	2.4(1.9,3.5)	4.4(3.0,7.3)	6.37(4.5,11.5)	6.9(4.74,10.2)	20.8±3.1	6.5(5.8,8.1)
t/Z 值		-0.795	-0.839	-1.192	-1.28	1.795	-1.723
P 值		0.427	0.402	0.233	0.200	0.092	0.085
组别	例数	HOMA2-β	HOMA2-S	HOMA2-IR	LAGE (mmol/L)	SDBG (mmol/L)	GLU _{cv} (%)
脾虚痰湿组	9	13.3(9.6,33.0)	54.6(31.5,71.3)	1.8(1.5,3.2)	13.2±2.9	2.9(2.6,3.2)	16.9(13.6,26.2)
气阴两虚组	9	24.1(14.5,40.6)	87.9(74.6,112.1)	1.1(0.9,1.4)	12.8±3.1	3.7(2.2,4.9)	28.3(23.2,40.9)
t/Z 值		-1.457	-2.136	-2.136	0.307	-1.192	-2.075
P 值		0.145	0.031	0.031	0.763	0.233	0.038

4 讨论

糖尿病属于中医学“消渴”范畴，气阴两虚证是其主要证型^[7]。然而，随着生活水平的不断提高，临床中 T2DM 患者常伴有胸闷腹胀、神疲乏力、头昏肢沉等脾虚痰湿的临床表现，诸多医家提出了“脾虚痰湿致消”和“从脾论治消渴”的学术观点^[8]。本课题组前期临床研究发现，气阴两虚、脾虚痰湿是导致 T2DM 发病的重要因素^[9]。因此，本研究选取气阴两虚证和脾虚痰湿证的新诊断 T2DM 患者作为研究对象。

研究显示，胰岛素抵抗和内脏脂肪积累引起的糖脂代谢紊乱在新发 T2DM 发生、发展中起重要作用^[10-11]。血糖变异性是糖尿病并发症发生、发展的独立危险因素^[12]，GLU_{cv} 被认为是评估血糖变异性的首选指标。本研究发现，脾虚痰湿组患者均属于肥胖人群 (BMI 27.21 kg/m²)，且 0、1、2 h GLU 及 HOMA2-IR、HOMA2-S、GLU_{cv} 指标水平与气阴两虚组差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，

提示脾虚痰湿组更易发生胰岛素抵抗及糖尿病并发症。另有学者发现 BMI 与 mALB 水平成正比^[13]，故体质量管理是控制新诊断 T2DM 患者病情进展的关键因素，与本研究结果基本一致。尿微量白蛋白是糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病外周神经病变等糖尿病微血管病变的重要危险因素之一，尤其在预测糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病外周神经病变方面相关性显著^[14-15]，通常被用作糖尿病肾病进展的早期预警信号，故积极监测尿微量白蛋白的水平对于早期识别和预防糖尿病微血管并发症具有重要意义。

本研究中脾虚痰湿组 Thr、Ala、Gln 明显低于气阴两虚组，ROC 曲线分析结果显示 Thr、Ala、Gln 作为脾虚痰湿证和气阴两虚证鉴别的潜在生物标志物的性能良好。Thr 能够降低血清甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平，促进不饱和脂肪的消化，增强脂肪代谢，还可刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，具有预防脂肪肝、减肥和改善血糖的作用^[16]。

研究显示,肥胖人群的 Thr 水平明显低于非肥胖组, Thr 水平与肥胖和胰岛素抵抗呈负相关^[17],与本研究结果一致。Thr 可以促进脂肪分解^[16],脾虚痰湿组较高的 BMI 水平可能与低水平的 Thr 有关。Ala 与糖酵解、糖异生和柠檬酸循环等代谢途径联系密切^[18],具有辅助降血糖的功能。机体内 Ala 水平降低会导致疲劳乏力和食欲不振。研究发现,用 Ala 处理的细胞如小鼠骨骼肌细胞葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 增加,以及线粒体含量减少,表明 Ala 能够抑制糖酵解和氧化代谢,导致总代谢率降低^[19]。脾虚痰湿证患者出现神疲乏力、食欲不振等症状可能与低水平的 Ala 有关。Gln 通过促进棕色脂肪细胞分化和产热代谢,在全身糖脂代谢稳态调控中发挥重要作用^[20]。有研究^[21]表明, Gln 可以通过升高胰高糖素样肽 1 (GLP-1) 水平来改善餐后血糖和胰岛功能。另外, Gln 会影响脂肪组织中促炎基因的表达,肥胖与 Gln 水平的降低密切相关^[20],也与本研究结果一致。相关性分析显示 Ala 与 1 h GLU 呈负相关; Thr 与 HOMA2-IR、mALB、LDL-C 呈负相关,与 HOMA2-S 呈正相关; Gln 与各指标无明显相关性。Ala 和 1 h GLU 的水平的负相关性可能提示两者在代谢途径中存在某种竞争或调控关系,但具体生物学意义需要结合其他临床数据和文献进一步分析。Thr 水平的增加与胰岛素抵抗程度的降低有关。同时, mALB 和 LDL 与 Thr 也呈负相关,这可能意味着与 2 种指标的降低与 Thr 水平增加有关,从而可能对糖尿病肾病和动脉粥样硬化等并发症的风险有积极影响。HOMA2-S 是衡量胰岛素敏感性的指标,其与 Thr 的正相关性,可能表明 Thr 水平的增加可能有助于改善胰岛素信号传导和降低 T2DM 的风险。因此,代谢模式可能是新诊断 T2DM 脾虚痰湿患者微血管病变存在和发展的病理学基础,但还需要大规模研究证实此观点。

本研究选择新诊断 T2DM 患者,由于临床中完全未经治疗的患者稀少;且出于保护患者的目的,具有酮症酸中毒风险需要立即使用胰岛素泵治疗的患者,行 OGTT 具有一定的风险,不能纳入研究。因此,本研究样本少、检测范围有限,之后需要进一步扩大样本量,开展多中心临床研究,以提高研究结果的可靠性。

综上所述,新诊断 T2DM 脾虚痰湿证患者比气阴两虚证患者的胰岛素功能及血糖稳态差, Thr、

Ala、Gln 作为鉴别 2 种中医证型潜在的代谢标志物的性能良好,与临床生化指标具有一定的相关性。因此采用代谢组学对差异代谢物进行分析,可为新诊断 T2DM 气阴两虚证、脾虚痰湿证的客观化、精准化辨识提供新的研究思路,并为从小分子代谢物角度阐释 T2DM 气阴两虚证、脾虚痰湿证病机提供客观依据。

参考文献

- [1] OGUNTIBEJU OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links[J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2019,11(3):45.
- [2] LIU M, AO L, HU X, et al. Influence of blood glucose fluctuation, C-peptide level and conventional risk factors on carotid artery intima - media thickness in Chinese Han patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Eur J Med Res, 2019,24(1):1-7.
- [3] CHEN T, NI Y, MA X, et al. Branched-chain and aromatic amino acid profiles and diabetes risk in Chinese populations[J]. Sci Rep, 2016,6(1):20594.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021,41(8): 668-695.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)(下)[J]. 中国实用内科杂志, 2021,41(9): 757-784.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:89.
- [7] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007:76-79.
- [8] 刘雪梅, 齐宁宁, 李南. 2 型糖尿病中医证型分布特点及主要证型糖脂代谢与兼症的关系分析[J]. 四川中医, 2022,40(11):64-68.
- [9] 晁俊, 刘桢, 钟文等. 基于“脾胰同源”理论从脾论治糖尿病[J]. 中医杂志, 2017,58(17):1458-1461.
- [10] 王冲. 新发 2 型糖尿病气阴两虚证和脾虚痰湿证血糖稳态及肠道菌群差异分析[D]. 太原:山西省中医药研究院, 2022.
- [11] SILVEIRA EA, DE SOUZA ROSA LP, DE CARVALHO SANTOS ASEA, et al. Type 2 diabetes mellitus in class II and III obesity: prevalence, associated factors, and correlation between glycemic parameters and body mass index[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020,17(11): 3930.
- [12] 李华峰, 张广凤, 赵文杰, 等. 2 型糖尿病内脏脂肪含量与胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2019(14):2740-2742, 2759.

- [13] 张雪,匡洪宇. 血糖变异性对糖尿病慢性并发症的作用及其优化策略[J]. 国际内分泌代谢杂志,2020,40(6):408-411.
- [14] 卢锐锋,范婉华. 2 型糖尿病患者肥胖不同指标与尿微量白蛋白的相关性研究[J]. 中国实用医药,2019,14(34):104-105.
- [15] 李奕萍,张新. 老年 2 型糖尿病视网膜病变患者 CRP, MAU,CYS-C 和 ACR 检测及与微血管病变的相关性[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2021,18(6):248-251.
- [16] 于唐丽. 糖化血红蛋白、同型半胱氨酸及尿微量白蛋白与 2 型糖尿病合并肾脏微血管病的关系研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2018(78):79.
- [17] MA Q, ZHOU X, SUN Y, et al. Threonine, but not lysine and methionine, reduces fat accumulation by regulating lipid metabolism in obese mice[J]. J Agric Food Chem, 2020,68(17):4876-4883.
- [18] ZHAO Y, FU L, LI R, et al. Metabolic profiles characterizing different phenotypes of polycystic ovary syndrome: plasma metabolomics analysis[J]. BMC Med, 2012,10:153.
- [19] 刘振平,申晶,宋晓艳. L-丙氨酸对 INS-1E 细胞胰岛素分泌功能的影响[J]. 天津医药,2011,39(2):159-161.
- [20] VAUGHAN RA, GANNON NP, GARCIA-SMITH R, et al. β -alanine suppresses malignant breast epithelial cell aggressiveness through alterations in metabolism and cellular acidity in vitro[J]. Mol Cancer, 2014,13:14.
- [21] PETRUS P, LECOUTRE S, DOLLET L, et al. Glutamine links obesity to inflammation in human white adipose tissue[J]. Cell Metabolism, 2020, 31(2):375-390, e11.
- [22] 成玮,邓云,黄勤,姚晓阳,等. 口服谷氨酰胺对 2 型糖尿病患者血浆胰高血糖素样肽-1 分泌的影响[J]. 东南大学学报(医学版),2015,34(2):196-202.

Biochemical indicators, blood sugar-related indicators, and amino acid metabolism characteristics of newly diagnosed type 2 diabetes patients with qi-yin deficiency syndrome and spleen deficiency with phlegm dampness syndrome

LI Yali, GUO Xiaoxia

(收稿日期:2023-11-23)

《北京中医药》杂志 2024 年征稿、征订启事

《北京中医药》杂志是由北京市中医管理局主管,北京中医药学会、北京中西医结合学会、北京市中药研究所共同主办的国内外公开发行的中医药科技期刊。杂志为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、全国中医药优秀期刊、中国期刊全文数据库全文收录期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。本刊常设有临床研究、实验研究、学验传承、学术探讨、临证纵横、医案医话、文献综述等栏目。

本刊为月刊,大 16 开本,112 页,每月 25 日出版。每册定价 20.00 元,全年 240.00 元。中国标准连续出版物号 ISSN 1674-1307; CN 11-5635/R。全国邮局均可订阅,国内邮发代号 2-587;国外邮发代号 M 668。

编辑部地址:北京市东单三条甲 7 号《北京中医药》编辑部;邮编:100005;

电话:(010) 6524 7704; E-mail: bjzy1589@126.com (仅用于联系,不接受投稿)。

投稿系统入口位于杂志官方网站“<http://www.bjtcn.net>”。

(本刊编辑部)