

基于质谱技术的黄芩治疗 2 型糖尿病的 粪便代谢组学研究

周元¹, 张沐新¹, 张亚楠¹, 刘志强², 宋凤瑞², 赵春芳¹

(1. 吉林大学药学院, 吉林 长春 130021;

2. 中国科学院长春应用化学研究所, 吉林 长春 130022)

摘要:采用粪便代谢组学方法,运用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF MS)技术研究了黄芩治疗 2 型糖尿病大鼠的作用机制。采用主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘法判别分析方法(OPLS-DA)对健康对照组、2 型糖尿病模型组和黄芩治疗组的大鼠粪便中内源性代谢物进行分析,寻找黄芩治疗 2 型糖尿病大鼠的潜在生物标志物。结果表明,健康对照组、2 型糖尿病模型组和黄芩治疗组的大鼠粪便代谢图谱有显著的区别;发现并鉴定了 11 种潜在的生物标志物。黄芩对 2 型糖尿病大鼠的鞘脂类代谢和脂肪酸代谢具有调节作用;对三羟基三甲基吡啶酮、白三烯 E4、亮氨酸脯氨酸和雌二醇的含量具有调节作用;同时,大鼠体重和空腹血糖的变化趋势表明,黄芩具有改善糖尿病症状的作用。

关键词:代谢组学;粪便;黄芩;2 型糖尿病;液相色谱-质谱联用(LC/MS)

中图分类号:O657.63 **文献标志码:**A **文章编号:**1004-2997(2018)06-0679-08

doi:10.7538/zpzb.2018.0034

Fecal Metabolomics Study of *Radix Scutellariae*'s Effect on Treating Type 2 Diabetic Rats Based on Mass Spectrometry Technique

ZHOU Yuan¹, ZHANG Mu-xin¹, ZHANG Ya-nan¹, LIU Zhi-qiang²,
SONG Feng-rui², ZHAO Chun-fang¹

(1. School of Pharmaceutical, Jilin University, Changchun 130021, China;

2. Changchun Institute of Applied Chemistry Chinese Academy of Science, Changchun 130022, China)

Abstract: *Radix Scutellariae* is a traditional Chinese medicine contained flavones such as baicalin, baicalein. *Radix Scutellariae* was proved to have effects on regulating blood glucose, blood lipid and antioxidation. In this research, *Radix Scutellariae*'s effect on treating diabetes was studied. Three experimental rat groups were adopted, including healthy control group (HC), type 2 diabetic model group (DM) and *Radix Scutellariae* treated group (RS). DM and RS rats were type 2 diabetes rats induced by streptozocin.

收稿日期:2018-03-28;修回日期:2018-06-06

基金项目:国家自然科学基金(81473537)资助

作者简介:周元(1992—),男(汉族),安徽六安人,硕士研究生,药学专业。E-mail: 15044164285@163.com

通信作者:赵春芳(1967—),女(朝鲜族),吉林延边人,教授,从事天然产物活性成分及其质量控制研究。

E-mail: zhaocf@jlu.edu.cn

网络出版时间:2018-09-12;网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2979.TH.20180911.1035.008.html>

HC and DM rats were given conventional food, free drinking water, while RS rats were treated with *Radix Scutellariae* extracting solution by gavage. The treatment lasted 12 weeks in order to observe the long-term therapeutic effect. Based on detecting weights and fasting blood glucoses at different weeks, the physical conditions of rats from each group were evaluated. After 12 weeks treatment, the feces samples from three groups were collected for further study. Ultra-performance liquid chromatography quadruple time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF MS) technology was adopted to study the alterations of rats' endogenous metabolites. Hence, the effects of *Radix Scutellariae* on rats' metabolic pathways were roundly and systematically researched. Principal components analysis (PCA) was applied to analyze the metabolites and the PCA score plots showed the metabolites from HC, DM and RS were obviously separated. The above results revealed that type 2 diabetes and *Radix Scutellariae* both influenced the metabolism of rats. Orthogonal partial least-squares discriminant analysis (OPLS-DA) and its S-plots were used for further analysis and potential biomarkers searching. 11 biomarkers were finally detected including sphinganine, phytosphingosine, methyl 3-phenylpropanoate, sphingosine, 3-methyldioxyindole, tetracosanoylglycine, stearidonic acid, leukotriene E4, leucylproline, *L*-urobilinogen and estradiol. Relative intensities of 11 biomarkers in different groups suggested that *Radix Scutellariae* could regulate the sphingolipid metabolism and fatty acid metabolism. This research took feces samples as research object, rather than serum and urine samples in typical metabolomics research. The results obtained from feces samples could preferably reflect liver, intestinal flora and other organs closely related to feces. Hence, this paper provide a new biological sample choice for metabolomics research.

Key words: metabolomics; feces; *Radix Scutellariae*; type 2 diabetes; liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS)

糖尿病是由胰岛素分泌缺乏或胰岛素生物效应降低引起的以血糖水平增高为特征的代谢性疾病^[1-4]。临床上以2型糖尿病患者最多,占总患病人数的90%以上^[5-6]。中药对改善机体状况、减轻发病症状,尤其在治疗糖尿病并发症方面有着稳定的疗效^[7-8]。黄芩为唇形科植物黄芩(*Scutellaria bailensis* Georgi)的干燥根,具有清热燥湿、泻火解毒、止血等功效^[9],其主要活性成分为黄酮类化合物,如黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷和汉黄芩素^[10-11]。有研究表明^[12-13],黄芩具有调节血糖、血脂以及抗氧化等作用。但关于黄芩治疗2型糖尿病的整体作用机制尚无报道。

代谢组学以生物体内源性代谢物小分子作为研究对象,通过多指标综合分析,研究代谢物种类含量变化规律,以此揭示生物体的代谢活动^[14-15]。目前,代谢组学发展迅速,并广泛应用于药物研发、药物治疗和毒性评价等领域^[16]。

以粪便为检测对象的代谢组学研究常见于有关肝脏、肠道等疾病研究^[17-18],用以观测肝脏及肠道参与的机体代谢变化。糖尿病作为一种长期代谢性疾病,其肝脏病变及肠道菌群变化也常见报道^[19-20]。

本研究拟应用粪便代谢组学研究方法,采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOF MS)分别检测健康对照组、2型糖尿病模型组和黄芩治疗组的大鼠粪便,并通过主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)寻找与黄芩治疗作用相关的潜在生物标志物,通过分析这些生物标志物含量的变化,探索黄芩治疗2型糖尿病的作用机制。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Acquity UPLC 液相色谱仪、Q-TOF Syn-

apt G2 HDMS 质谱仪:美国 Waters 公司产品; Centrifuge 5810R 型冷冻离心机:德国 Eppendorf 公司产品; Milli-Q Gradient A10 超纯水系统:美国 Millipore 公司产品。

黄芩:购于同仁堂长春分店,由长春中医药大学药学院鉴定;链脲佐菌素:美国 Sigma 公司产品;乙腈、甲醇:色谱纯,美国 Tedia 公司产品。

1.2 黄芩提取物的制备

称取适量的黄芩药材粗粉,以 8 倍量 60% 乙醇加热回流提取 2 次,合并提取液并旋转蒸发至近干后冻干,得到黄芩提取物粉末,备用。

1.3 疾病模型建立与药物治疗

1.3.1 建模准备 选择 50 只雄性 SD 大鼠,初始质量为 200~240 g,由吉林大学实验动物中心提供。将链脲佐菌素溶液溶于 pH 4.5 的 0.1% 柠檬酸缓冲液中,现用现配。

脂肪乳的配制:取 40 g 猪油、5 g 胆固醇、1 g 甲基硫氧嘧啶、40 mL 吐温 80,充分混匀后得到油相。以 1 g 谷氨酸钠、5 g 蔗糖、5 g 果糖、60 mL 蒸馏水、60 mL 1,2-丙二醇,充分溶解混匀得到水相。将油相与水相充分混合,即得脂肪乳,于 4 °C 冰箱中保存,使用时加热溶解。

1.3.2 建模方法 对大鼠脂肪乳连续灌胃 20 天,灌胃剂量为 0.1 mL/kg,然后以 35 mg/kg 的剂量腹腔注射新配的链脲佐菌素溶液。一周后,剪尾取血测定大鼠血糖值(检测前禁食过夜),大于 16.7 mmol/L 则建模成功。取 15 只建模成功大鼠,标准饲料喂养 12 周,为糖尿病模型组(模型组, TM)。另取 15 只建模成功大鼠,以 3 g/kg 黄芩提取物给药量给药 12 周,为黄芩治疗组(黄芩组, RS)。健康对照组(HC)为正常大鼠,标准饲料喂养 12 周,共 15 只。

1.4 样品收集及制备

实验第 12 周时,收集各组大鼠粪便,加入 3 倍量甲醇溶液,涡旋混匀 5 min 后,以 5 000 r/min 离心 10 min,取上清液,过 0.22 μm 有机滤膜,待 UPLC-Q-TOF MS 检测。

1.5 实验条件

1.5.1 色谱条件 色谱柱:Waters Acquity UPLC BEH C18 柱(2.1 mm×50 mm×1.7 μm); 色谱柱温度:40 °C;进样量:5 μL;流动相:A 为乙

腈,B 为 0.1% 甲酸水溶液;流速:0.3 mL/min;梯度洗脱条件:0~1 min(5%~30% A),1~3 min(30%~50% A),3~3.6 min(50%~53% A),3.6~4.2 min(53%~60% A),4.2~6 min(60%~80% A),6~8 min(80%~100% A),8~9 min(100% A)。

1.5.2 质谱条件 电喷雾(ESI)离子源;离子源温度 120 °C;质量扫描范围 m/z 100~1 000;锥孔气和去溶剂气均为氮气,流速分别为 50 L/h 和 700 L/h,其中去溶剂气温度为 350 °C。正离子模式下毛细管电压为 3.0 kV,负离子模式下毛细管电压为 2.0 kV;正、负离子模式下锥孔电压和提取锥孔电压均分别为 40 V 和 5.0 V。利用甲酸钠建立质量标准曲线,亮氨酸脑啡肽(LE)进行实时质量校正;以氩气作为碰撞气进行 MS/MS 分析,低碰撞能为 5 eV,高碰撞能为 10~25 eV。

1.6 数据处理

采用 UPLC-Q-TOF MS 检测样品,将原始数据以 MassLynx V4.1 和 MarkerLynx Application Manager 进行峰检测、峰对齐、峰强度校正等,并将结果以精确分子质量、保留时间、归一化后的峰面积建立数据矩阵。使用 EZinfo 2.0 软件中的 PCA 和 OPLS-DA 对数据矩阵进行多元变量分析。使用 PASW Statistics 18.0 软件进行 t 检验,通过变量重要性因子(VIP)比较组间差异。并通过检索 HMDB(<http://www.hmdb.ca/>), KEGG(<http://www.kegg.com/>)等生物学数据库鉴定生物标志物,分析生物标志物在各组中的含量。

1.7 体重与空腹血糖检测

分别在给药之前(0 周),给药第 4、8、12 周后对糖尿病模型组、黄芩治疗组和健康对照组大鼠进行剪尾取血测血糖(检测血糖前禁食过夜),并称量大鼠质量。

2 结果与讨论

2.1 体重与空腹血糖检测结果

体重与空腹血糖是观测糖尿病患者身体状况的基础指标,二者随时间变化的结果分别列于表 1、表 2。在治疗的 12 周过程中,黄芩组大鼠体重下滑趋势相比模型组较为缓慢,第 12 周两组大鼠的体重呈现显著性差异($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠体重(平均值±SD, n=8)

Table 1 Weight of rats in each group (Means±SD, n=8)

组别 Groups	体重 Weight/g			
	0 周	4 周	8 周	12 周
健康对照组 (HC)	332.8±4.3	370.4±3.7**	410.7±5.8**	437.5±8.1**
糖尿病模型组(TM)	323.1±5.8	276.9±16.5	231.5±21.1	193.0±14.8
黄芩治疗组(RS)	322.3±6.2	275.0±11.9	240.1±22.0	214.5±17.4*

注: * 表示与模型组相比 $P<0.05$; ** 表示与模型组相比 $P<0.01$

表 2 各组大鼠血糖(平均值±SD, n=8)

Table 2 Blood glucose of rats in each group (Means±SD, n=8)

组别 Groups	血糖 Blood glucose/(mmol/L)			
	0 周	4 周	8 周	12 周
健康对照组 (HC)	4.82±0.27**	4.77±0.55**	4.72±0.41**	4.80±0.25**
糖尿病模型组(TM)	21.14±3.27	22.69±3.07	23.30±3.34	24.48±2.38
黄芩治疗组(RS)	20.93±2.81	21.42±3.74	21.12±3.95	20.61±4.42**

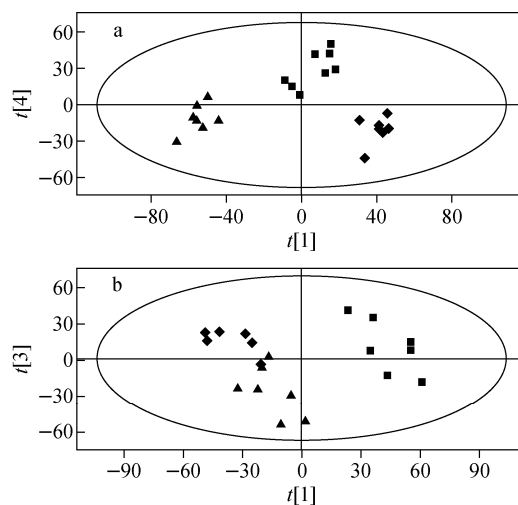
注: * 表示与模型组相比 $P<0.05$; ** 表示与模型组相比 $P<0.01$

结果表明,黄芩对 2 型糖尿病大鼠体重下降有一定抑制作用。血糖检测结果与体重检测结果类似,黄芩组大鼠空腹血糖增长趋势相比模型组较为缓慢,第 12 周两组大鼠的血糖呈显著性差异($P<0.01$)。综上,体重和空腹血糖检测结果表明,黄芩对于糖尿病大鼠的健康状况有一定的改善作用,且随着治疗时间延长,作用更加明显。

2.2 粪便代谢物谱分析及潜在生物标志物鉴定

处理后的粪便样品经 UPLC-Q-TOF MS 分离和检测,结果导入 MassLynx V4.1 软件,运用代谢组学方法进行分析。对数据进行 PCA 分析,正、负离子模式下的 PCA 得分图示于图 1。PCA 得分图中每个点的位置代表某一样品的成分和含量,点的位置越接近,样品的成分含量越接近。图 1 中,健康对照组、模型组和黄芩组的 PCA 得分点表现出明显的区分,表明模型组和黄芩组的大鼠粪便代谢物图谱相对于健康对照组有明显的变化。

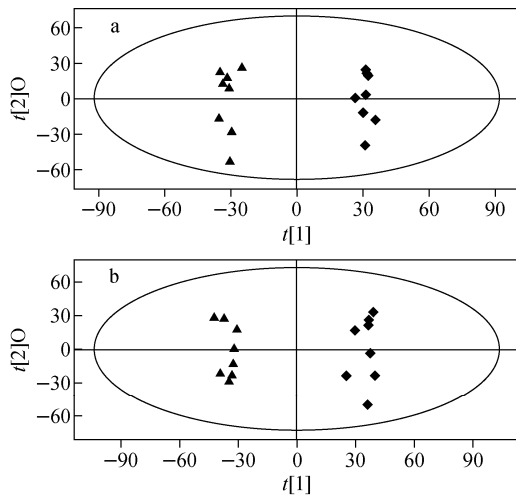
通过 OPLS-DA 分析法进一步区分模型组和黄芩治疗组的组间差异。正、负离子模式下的 OPLS-DA 得分图示于图 2。由图可以看出,在两种离子模式下,模型组和黄芩组均有明显的区分,表明黄芩给药 12 周后,2 型糖尿病大鼠的粪便代谢有了明显的改变。



注: ■——健康对照组;◆——模型组;▲——黄芩组
图 1 正(a)、负(b)离子模式下的 PCA 得分图

Fig. 1 PCA score plots at positive (a) and negative (b) ion mode

通过分析 OPLS-DA 模型下的 S-plot 图,寻找组间差异明显的代谢物。正、负离子模式下的 S-plot 图示于图 3。其中,“S”型图形由每个代谢物点构成,位于“S”两端的点为区分模型组和黄芩组大鼠贡献较大的代谢物。选择 VIP 值大于 1 的代谢物,通过质荷比和串联质谱数据,并结合搜索数据库,共鉴定出 11 种化合物,即黄芩治疗 2 型糖尿病大鼠的潜在生物标志物。



注:◆——模型组;▲——黄芩组

图2 正(a)、负(b)离子模式下的 OPLS-DA 得分图

Fig. 2 OPLS-DA score plots at positive (a) and negative (b) ion mode

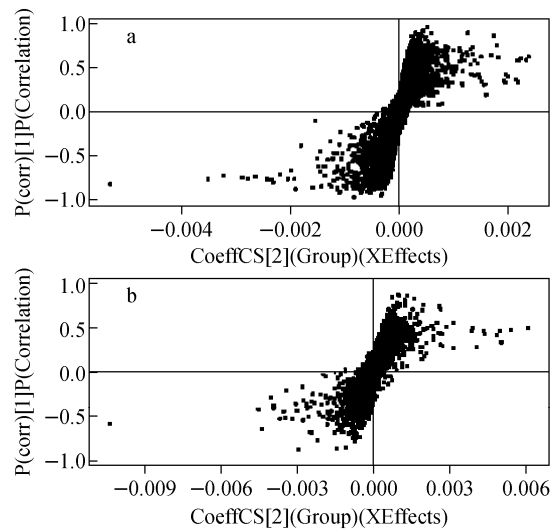


图3 正(a)、负(b)离子模式下, 模型组和黄芩组的 S-plot 图

Fig. 3 S-plot of OPLS-DA at positive (a) and negative (b) ion mode

2.3 黄芩治疗2型糖尿病作用机制分析

正、负离子模式下,11种生物标志物的基本信息及在各组中的含量变化列于表3,11种生物标志物在各组中的相对含量信息示于图4。通过分析模型组与健康对照组的标志物含量的变化趋势,以及黄芩组相对于模型组对标志物含量的调节作用,可阐明黄芩对各代谢通路的调节作用。

鞘氨醇、加鞘氨醇和植物鞘氨醇均与机体鞘脂类代谢通路有关,鞘脂类代谢产物通常为脂质信号分子,可以影响细胞增殖、分化、凋亡等过程。有研究表明^[21],鞘脂类代谢异常与胰岛素抵抗等多种慢性疾病密切相关。鞘氨醇是一种氨基醇,在体内可以衍生形成加鞘氨醇。加鞘氨醇是一种磷脂,在体内可以抑制胆固醇的运转,并通过抑制低密度脂蛋白而抑制胆固醇

表3 黄芩治疗2型糖尿病的潜在生物标志物

Table 3 Potential biomarkers of *Radix Scutellariae* treated for type 2 diabetes

模式 Mode	VIP	化合物 Compounds	分子式 Formular	测定质荷比 Measured m/z	理论质荷比 Actual m/z	误差 Error/ 10 ⁻⁶	代谢通路 Pathway	变化趋势 Variation tendency	调节作用 Regulating effect
正离子	5.99	加鞘氨醇	C ₁₈ H ₃₉ NO ₂	302.3033	302.3054	-6.95	鞘脂类代谢	下调	上调
	2.95	植物鞘氨醇	C ₁₈ H ₃₉ NO ₃	318.2979	318.3003	+7.54	鞘脂类代谢	上调	下调
	2.15	鞘氨醇	C ₁₈ H ₃₇ NO ₂	300.2875	300.2897	+7.33	鞘脂类代谢	下调	上调
	2.09	三羟基三甲基咪唑酮	C ₉ H ₉ NO ₂	164.0718	164.0706	+7.31	色氨酸代谢	上调	下调
	2.55	苯丙酸甲酯	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	165.0922	165.0910	+7.27	脂肪酸代谢	上调	下调
	1.81	二十四酰基甘氨酸	C ₂₆ H ₅₁ NO ₃	426.3954	426.3942	+2.81	脂肪酸代谢	上调	下调
	1.73	亚麻油酸	C ₁₈ H ₂₈ O ₂	277.2147	277.2162	-5.41	亚麻油酸代谢	上调	下调
负离子	4.96	白三烯E4	C ₂₃ H ₃₇ NO ₅ S	438.2311	438.2320	-2.05	花生四烯酸代谢	上调	下调
	2.50	亮氨酸脯氨酸	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	227.1407	227.1401	+2.64	—	下调	上调
	2.04	尿素	C ₃₃ H ₄₈ N ₄ O ₆	595.3481	595.3501	-3.36	卟啉和叶绿素代谢	下调	上调
	1.22	雌二醇	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	271.1710	271.1704	+2.21	甾类激素合成	下调	上调

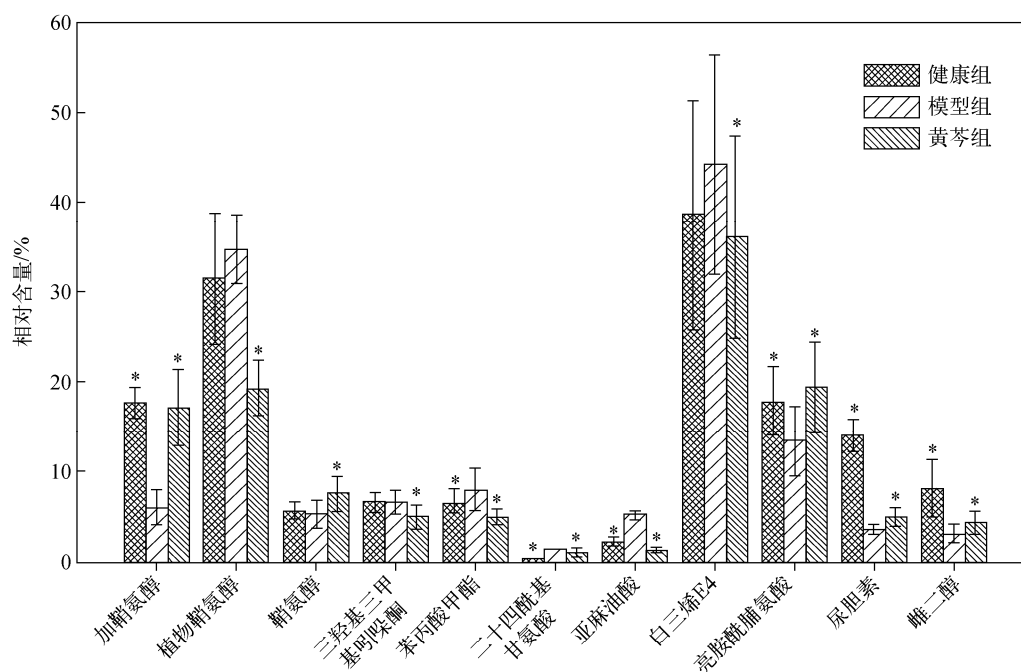


图4 生物标志物在健康组、模型组和黄芩组中相对含量图 (*表示与模型组相比, $P < 0.01$)

Fig. 4 Relative intensities of biomarkers from HC, DM and RS (* $P < 0.01$, compared to DM)

醇酯化反应。鞘氨醇和加鞘氨醇是哺乳动物鞘脂类的主要物质基础。由表3可以看出,黄芩对于这3种生物标志物的含量调节作用均与疾病的恶化趋势相反,说明黄芩对鞘脂类代谢通路具有调节作用。

三羟基三甲基吡啶酮是三甲基吡啶代谢过程中形成的产物。色氨酸代谢形成三甲基吡啶后,由肠道细菌进一步氧化形成三羟基三甲基吡啶酮,因此,该化合物与色氨酸代谢通路相关。表3显示,黄芩对该标志物的含量具有调节作用,说明黄芩可通过影响肠道菌群而影响色氨酸的代谢。

脂肪酸代谢异常与糖尿病密切相关^[22],苯丙酸甲酯、二十四酰基甘氨酸、亚麻油酸均是脂肪酸代谢相关的生物标志物。苯丙酸甲酯是一种脂肪酸酯,是脂肪酸的羧酸酯衍生物,多存在于粪便中。二十四酰基甘氨酸是一种常见的氨基乙酸,是脂肪酸的代谢产物,常与脂肪酸氧化功能障碍有关。亚麻油酸与脂质的转运和代谢相关,位于亚麻油酸的代谢通路中。由表3可以看出,黄芩对这3种标志物均有正向调节作用,据此推断黄芩对脂肪酸的代谢具有调节作用。

白三烯 E4 是一种半胱氨酰白三烯,是炎症介质家族中的一类化合物,位于花生四烯酸代谢通路中,白三烯 E4 水平的升高被认为与炎症的发生有关。表3中显示,模型组与健康对照组的白三烯 E4 水平升高,说明2型糖尿病会导致机体炎症的发生,而黄芩治疗组中白三烯 E4 水平下降,可见黄芩对机体炎症的发生具有抑制作用。

亮氨酸脯氨酸属于多肽类物质,它由2个氨基酸结合衍生而成,在机体中常产生较大蛋白质的降解。黄芩对于亮氨酸脯氨酸的含量变化具有调节作用。

雌二醇是一种雌激素类固醇,属于内源性抗氧化剂,具有抑制肝脏纤维化等功能。机体内可由芳香化酶将睾酮转化成雌二醇。雌二醇处于机体甾类激素生物合成途径中,黄芩对雌二醇的含量具有正向调节作用。

3 结论

本研究采用基于 UPLC-Q-TOF MS 的粪便代谢组学方法,研究了黄芩治疗2型糖尿病大鼠的粪便代谢谱变化,并监测了大鼠体重及空腹血糖随时间的变化情况。结果表明,黄芩

对2型糖尿病大鼠的鞘脂类代谢及脂肪酸代谢具有治疗作用,同时对于三羟基三甲基吡啶酮、白三烯E4、亮氨酸脯氨酸和雌二醇的含量具有调节作用,并且,黄芩对于大鼠体重的减少和空腹血糖的增加具有一定的控制作用。

参考文献:

- [1] BUTLER A E, JANSON J, BONNER-WEIR S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, 52(1): 102-110.
- [2] BELL G I, POLONSKY K S. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function[J]. *Nature*, 2001, 414(6 865): 788-791.
- [3] 熊婵,蒋学慧,田亚平,等. II型糖尿病患者与健康男性血清中19种微量元素含量对比[J]. *质谱学报*, 2017, 38(2): 195-202.
- XIONG Chan, JIANG Xuehui, TIAN Yaping, et al. Concentrations of 19 trace elements in type II diabetes compared with healthy male controls[J]. *Journal of Chinese Mass Spectrometry Society*, 2017, 38(2): 195-202(in Chinese).
- [4] MARTÍNEZ-CERÓN E, GARCÍA-RÍO F. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 377(3): 300.
- [5] ATKINSON M A, EISENBARTH G S, MICHELS A W. Type 1 diabetes[J]. *Lancet*, 2014, 383(9 911): 69-82.
- [6] LAITEERAPONG N, CIFU A S. Screening for prediabetes and type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2016, 315(7): 697-698.
- [7] 季涛,宿树兰,尚尔鑫,等. 基于关联规则的中医药治疗消渴症的用药规律与特点探析[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(12): 4 982-4 986.
- JI Tao, SU Shulan, SHANG Erxin, et al. Determining the rules of traditional Chinese medicine on treatment of consumptive thirst based on association rules mining[J]. *China Journal Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2016, 31(12): 4 982-4 986(in Chinese).
- [8] JAYAKANTHAN K, MOHAN S, PINTO B M. Structure proof and synthesis of kotalanol and de-O-sulfonated kotalanol, glycosidase inhibitors isolated from an herbal remedy for the treatment of type-2 diabetes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131(15): 5 621-5 626.
- [9] 郑勇凤,王佳婧,傅超美,等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展[J]. *中成药*, 2016, 38(1): 141-147.
- ZHENG Yongfeng, WANG Jiaqian, FU Chomei, et al. Research progress on chemical constituent and pharmacological effect of *Scutellaria baicalensis*[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2016, 38(1): 141-147(in Chinese).
- [10] LI C G, YAN L, MAI F Y, et al. Baicalin inhibits NOD-like receptor family, pyrin containing domain 3 inflammasome activation in murine macrophages by augmenting protein kinase a signaling[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1 409.
- [11] LUO X, YU Z, DENG C, et al. Baicalein ameliorates TNBS-induced colitis by suppressing TLR4/MyD88 signaling cascade and NLRP3 inflammasome activation in mice[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 16 374.
- [12] 刘金凤,彭红丽. 黄芩苷对链脲佐菌素诱导的糖尿病模型大鼠血糖和血脂及腺苷酸活化蛋白激酶的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2011, 25(2): 145-150.
- LIU Jinfeng, PENG Hongli. Effect of baicalin on serum glucose, cholesterol and activation of AMPK in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2011, 25(2): 145-150(in Chinese).
- [13] GAO Z, HUANG K, YANG X, et al. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1999, 1 472(3): 634-650.
- [14] SHYUR L F, YANG N S. Metabolomics for phytomedicine research and drug development[J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2008, 12(1): 66-71.
- [15] CLAYTON T A, LINDON J C, CLOAREC O, et al. Pharmaco-metabonomic phenotyping and personalized drug treatment[J]. *Nature*, 2006, 440(7 087): 1 073-1 077.
- [16] 徐晨,陈维佳,于江洪,等. 基于液相色谱-质谱的代谢组学方法研究卷柏治疗高尿酸血症大鼠的

- 作用机制[J]. 质谱学报, 2016, 37(5): 440-445.
- XU Chen, CHEN Weijia, YU Jianghong, et al. Metabonomics study of *Selaginella tamariscina* for hyperuricemia in rats using UPLC-ESI-Q TOF MS[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2016, 37(5): 440-445(in Chinese).
- [17] HUANG H J, ZHANG A Y, CAO H C, et al. Metabolomic analyses of faeces reveals malabsorption in cirrhotic patients[J]. Digestive and Liver Disease, 2013, 45(8): 677-682.
- [18] CAO H, HUANG H, XU W, et al. Fecal metabolome profiling of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma patients by ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Analytica Chimica Acta, 2011, 691(1/2): 68-75.
- [19] FORSLUND K, HILDEBRAND F, NIELSEN T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J]. Nature, 2015, 528(7 581): 262-266.
- [20] PERRY R J, ZHANG D, ZHANG X M, et al. Controlled-release mitochondrial protonophore reverses diabetes and steatohepatitis in rats[J]. Science, 2015, 347(6 227): 1 253-1 256.
- [21] 卓玉杰. 鞘脂代谢异常与肥胖相关的胰岛素抵抗研究进展[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(3): 329-332.
- ZHUO Yujie. Research progress in aberrant sphingolipid metabolism and obesity and obesity-mediated insulin resistance[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2015, 28(3): 329-332(in Chinese).
- [22] MCGARRY J D. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2002, 51(1): 7-18.