

# 基于核磁共振的肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者血清代谢组学研究

尤丽<sup>1</sup>, 巴吐尔·买买提明<sup>2</sup>, 哈木拉提·吾甫尔<sup>2</sup>

1. 新疆医科大学中医学院, 乌鲁木齐 830054

2. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830054

**摘要** 利用核磁共振技术 (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) 探讨肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者的血清代谢变化及发生机制。对 33 例肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者和 50 例健康人血清进行核磁共振氢谱检测, 通过分段积分后运用正交偏最小二乘判别 (OPLS-DA) 分析所采集的图谱。结果显示, 肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者与健康人相比血清中多种氨基酸显著降低, 包括异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、谷氨酸、组氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、1-甲基组氨酸, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。此外, 乳酸、柠檬酸、肌酸及肌酸酐也较健康人显著降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。同时, 肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者血清中  $\alpha$ -葡萄糖及  $\beta$ -葡萄糖较健康人增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。由此得出结论, 肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者代谢成分与健康人存在显著差异, 肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者体内的三羧酸循环及糖酵解途径被抑制, 蛋白质代谢异常, 支链氨基酸代谢增强。

**关键词** 肾虚痰瘀; 2 型糖尿病; 代谢组学; 核磁共振

**中图分类号** R259.871

**文献标识码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.08.002

## Serum Metabonomics Research on Shenxu-tanyu Syndrome Type 2 Diabetes Mellitus Based on NMR

YOU Li<sup>1</sup>, MAMTIMIN Batur<sup>2</sup>, UPUR Halmurat<sup>2</sup>

1. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

2. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

**Abstract** To explore the metabolic variation and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus of Shenxu-tanyu syndrome in Traditional Chinese Medicine (TCM) by using Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Serum samples from 33 cases of Shenxu-tanyu syndrome type 2 diabetes mellitus patients and 50 cases of healthy people are detected and described with <sup>1</sup>H-NMR based metabonomics, and then the data is analyzed by Orthogonal Partial Least Squares-Discriminant Analysis (OPLS-DA). The results show that comparing with the healthy people, the various kinds of amino acids of Shenxu-tanyu syndrome type 2 diabetes mellitus patients are markedly lower, including isoleucine, leucine, valine, alanine, glutamate, histidine, tyrosine, phenylalanine, and 1-methylhistidine, the differences are statistically significant ( $P < 0.05$ ). In addition, lactate, citrate, creatine and creatinine are also markedly lower ( $P < 0.05$ ). However, the  $\alpha$ -glucose and  $\beta$ -glucose are increased comparing with the health people ( $P < 0.05$ ). It is concluded that the metabolites of shenxu-tanyu syndrome type 2 diabetics are significantly different from healthy people, their tricarboxylic acid cycle and glycolysis are inhibited, protein is metabolic disorder, and branched chain amino acid is metabolic boost.

**Keywords** Shenxu-tanyu syndrome; type 2 diabetes mellitus; metabonomics; NMR

收稿日期: 2011-12-28; 修回日期: 2012-02-28

基金项目: 长江学者与创新团队研究计划项目 (IRT0977); 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 前期研究专项基金项目 (2011CB512004)

作者简介: 尤丽, 住院医师, 研究方向为新疆重大疾病的中维医干预, 电子邮箱: youli0215@sina.cn; 哈木拉提·吾甫尔 (通信作者, 中国科协所属全国学会个人会员登记号: S253002398M), 教授, 研究方向为新疆重大疾病的中维医干预, 电子邮箱: halmurat@263.net

## 0 引言

2型糖尿病是一种多因素影响以长期高血糖为主要特征的代谢性疾病,发病机制尚不十分清楚,其疾病过程中糖类、脂类、蛋白质等代谢发生异常改变,导致多种组织,例如眼、肾脏、神经、心血管的长期损伤,最终引起功能障碍、衰竭,是继心血管病和肿瘤之后的严重危害人类健康的疾病之一。因此,探究其发病机制,及时发现、及早诊断治疗是关键所在。

中医学中2型糖尿病属“消渴”范畴,阴津亏损,燥热偏胜是其主要病机,消渴病日久易伤气伤阴,久伤及肾,终致机体气血运行不畅而形成痰瘀等有形实邪。肾虚痰瘀证即是肾虚兼有痰瘀,是消渴发生发展的最终结果,易致糖尿病肾病等并发症的产生。据临床研究发现,肾虚痰瘀是2型糖尿病的主要证型<sup>[1]</sup>。中医在治疗2型糖尿病有其优势,讲究辨证论治,但目前仍缺乏客观辨证标准,难以广泛地发挥其独特的治疗作用。因此,系统深入地开展糖尿病中医辨证分型客观化、标准化指标的研究,精确指导临床辨证,是十分必要的。

代谢组学是对生物系统因病理生理或基因改变等刺激所引起的动态多参数代谢应答变化的定性定量测定<sup>[2]</sup>,可对整个代谢网络的低分子质量代谢物,特别是特征性潜在生物标志物进行描绘,进行全面、实时、系统的轮廓分析,与中医辨证“整体观”原则相一致,其研究原理方法等特点尤其适用于对代谢性疾病的研究。作为一种高效非破坏性分析方法——核磁共振(NMR)的代谢组学技术在疾病诊断研究中已广泛应用<sup>[3-6]</sup>。本研究利用核磁共振技术探讨肾虚痰瘀型2型糖尿病患者的代谢变化及其生物学基础,分析发病机制,揭示证候本质,寻找特异性代谢生物标志物,为临床提供更可靠的诊断依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

在新疆医科大学第四附属医院内分泌科和干部病房,按入院时间顺序随机收集肾虚痰瘀型2型糖尿病患者33例,从新疆医科大学第四附属医院体检中心随机抽取50例健康人。2型糖尿病诊断由1999年WHO糖尿病专家咨询委员会正式公布的糖尿病诊断标准<sup>[7]</sup>确定。中医肾虚痰瘀证诊断标准根据《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分》,并参考《中医诊断学》(第5版)拟定标准。主要症状:精神倦怠,面色恍白或黧黑;胸闷脘痞、胀痛或刺痛;腰膝酸软,畏寒怕冷;舌淡紫或紫暗有瘀斑、苔薄白或滑腻;脉沉弱或弦涩。次要症状:头身困重,痰涕多;小便清长,夜尿多;肢体麻木,肌肤甲错或肿硬;早衰,耳鸣,脱发,健忘。以上具备主症3项、次症2项或主症2项、次症3项为标准<sup>[8]</sup>。病例纳入标准:符合糖尿病诊断标准及肾虚痰瘀证诊断标准。病例排除标准:1型糖尿病、妊娠糖尿病或哺乳期妇女、合并糖尿病并发症、糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱以及合并急性感染性疾病、原发性肾小球疾病、慢性肝病、慢性呼吸系统疾

病、血液系统疾病、风湿及免疫性疾病、恶性肿瘤。

### 1.2 样本收集

采集健康志愿者和肾虚痰瘀型2型糖尿病患者清晨空腹前臂静脉血液2mL,经3000r/min离心10min,取上层血清,放入-80℃超低温冰箱储存。

### 1.3 核磁共振实验

#### 1.3.1 主要仪器试剂与软件

Inova 600型600MHz核磁共振波谱仪(美国,Varian公司);低温高速离心机(德国,Eppendorf股份公司);-80℃超低温冰箱(中国,海尔公司);Millipore水纯化系统(美国,Millipore公司);重水(Deuteriumoxide, D<sub>2</sub>O,美国, Cambridge Isotop Laboratories公司);K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>和NaCl均为天津市光复精细化工研究所产品,Topspin 2.0软件(德国,Bruker公司),SIMCA-P+11软件(瑞典,Umetrics公司)。

#### 1.3.2 核磁共振氢谱的测试

血清样本从低温冰箱中取出并在室温中解冻,取200μL血清与400μL磷酸盐生理盐水缓冲液(每100mL生理盐水含0.045mol的K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>和NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,其溶剂为80%的H<sub>2</sub>O和20%的D<sub>2</sub>O, pH=7.4)混合,以消除pH值对化学位移的影响,在室温放置10min,4℃,10000r/min,离心10min,取上清液550μL滴入5mm核磁样品管内。所有<sup>1</sup>H-NMR谱的测试均在Inova 600型波谱仪上用ID探头采用CPMG(Carr-Purcell-Meiboom-Gill)脉冲序列(RD-90°(τ-180°-τ)n-ACQ)进行,对<sup>1</sup>H核共振频率为599.95MHz、累积扫描128次、采样数据点32768、谱宽20ppm、采样延迟2s、每次扫描时间均为1.64s、测试温度25℃,采用预饱和方法压制水峰<sup>[9]</sup>。选取已测<sup>1</sup>H-NMR谱的数个样品进行二维谱测试,包括<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H同核相关谱(<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H Homonuclear correlation spectroscopy, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY),质子全相关谱(Total correlation spectroscopy, TOCSY)和J-分解谱(J-resolved spectroscopic, J-RES)等用于谱图中的各种峰的指认,以利于代谢成分的鉴定。

#### 1.3.3 数据处理与分析

首先将<sup>1</sup>H-NMR谱用Topspin 2.0软件进行手动基线及相位调整,所有<sup>1</sup>H-NMR谱以α-葡萄糖化学位移δ 5.233的质子信号定标,此过程由同一人处理完成。在δ 9.0—0.5范围内以每段为δ 0.003进行分段,将2834段进行积分,积分数据导入Excel表格,去掉δ 5.22—4.66段水的信号范围,进行归一化处理。用SIMCA-P+11软件采用数据自动规格化处理(Unit Variance, UV),运用更适于代谢组学研究的正交偏最小二乘判别分析(Orthogonal Partial Least Squares-Discriminant Analysis, OPLS-DA)<sup>[10]</sup>, R<sup>2</sup>X、R<sup>2</sup>Y和Q<sup>2</sup>等参数是评价指标,评价分析结果的准确性和真实性。本研究采用代谢物相关系数确定健康人与肾虚痰瘀型2型糖尿病患者的差异性代谢成分,检验标准为P=0.05。通过皮尔森相关系数显著性差异检测(Pearson's Product Moment Correlation Coefficient)确定0.349作为代谢物含量变化是否具有显著性的阈值(n=50),

$|r| > 0.349$  代表的代谢物是统计学上有显著性差异 ( $P < 0.05$ ) 的代谢物,  $|r|$  值越大表示差异性越大、反之越小。

## 2 结果与分析

图 1 为健康人和肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者血清  $^1\text{H-NMR}$  谱图。图 2 是对  $^1\text{H-NMR}$  谱图进行 OPLS-DA 分析图。通过  $^1\text{H-NMR}$  谱图和 COSY、TOCSY、J-分解谱等二维谱对健康人和肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者血清差异性代谢成分进行信号归属, 结果见表 1。

从图 2 中可以看出两组的分布区域完全分开, 说明肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者和健康人血清代谢成分有显著差异,

有差异的代谢物见表 1, 相关系数为正值的代谢物是肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者血清中降低的代谢物, 负值的是肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者血清中升高的代谢物。肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者与健康人比较血清中多种氨基酸显著降低, 包括异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、谷氨酸、组氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、1-甲基组氨酸, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。此外, 乳酸、柠檬酸、肌酸以及肌酸酐也较健康人显著降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。同时, 肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者血清中  $\alpha$ -葡萄糖及  $\beta$ -葡萄糖较健康人增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。这 15 种有差异性的代谢物可作为肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者的血清特异性生物标记物。

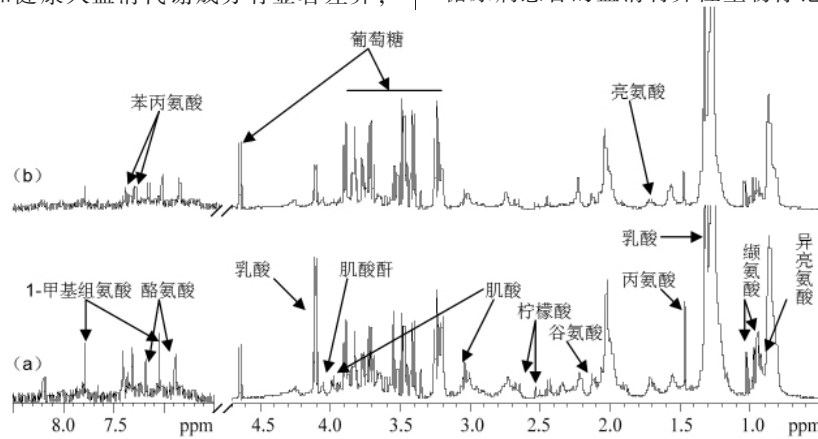


图 1 健康人 (a) 与肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者 (b) 的血清核磁共振  $^1\text{H-NMR}$  谱 (CPMG 脉冲序列)

Fig. 1  $^1\text{H-NMR}$  spectra of serum samples from healthy people (a) and Shenxu-tanyu syndrome type 2 diabetes mellitus patients (b)

注:  $\delta$  6.5—8.5ppm 范围比原图 ( $\delta$  0.5—9.0ppm 范围) 放大了 8 倍。

Note:  $\delta$  region of 6.5—8.5ppm is expanded eight times comparing with the  $\delta$  region of 0.5—9.0ppm.

表 1 健康人与肾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者血清主要差异性代谢物及其相关系数  
Table 1 Serous otherness metabolites and its correlation coefficients for the healthy people and Shenxu-tanyu syndrome type 2 diabetes mellitus patients

序号	代谢物	化学位移	归属	相关系数
1	异亮氨酸	0.93(t), 1.00(d), 1.96(m)	$\delta$ -CH <sub>3</sub> , $\beta$ -CH <sub>3</sub> , $\beta$ -CH	0.86
2	亮氨酸	0.95(d), 0.97(d), 1.72(m), 3.65(dd)	$\delta$ -CH <sub>3</sub> , $\delta$ -CH <sub>3</sub> , $\beta$ -CH <sub>2</sub> / $\gamma$ -CH, $\alpha$ -CH	0.85
3	缬氨酸	0.98(d), 1.03(d), 2.26(d), 3.60(d)	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> , $\beta$ -CH <sub>2</sub> , $\alpha$ -CH <sub>2</sub>	0.70
4	乳酸	1.33(d), 4.11(q)	CH <sub>3</sub> , CH	0.75
5	丙氨酸	1.47(d), 3.76(q)	CH <sub>3</sub> , $\alpha$ -CH	0.73
6	谷氨酸	2.13(m), 2.36(m), 3.75(t)	half $\beta$ -CH <sub>2</sub> , half $\gamma$ -CH <sub>2</sub> , $\alpha$ -CH	0.80
7	柠檬酸	2.52(d), 2.67(d)	half CH <sub>2</sub> , half CH <sub>2</sub>	0.60
8	肌酸	3.03(s), 3.93(s)	CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	0.68
9	肌酸酐	3.06(s), 4.05(s)	CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	0.68
10	组氨酸	3.14(dd), 3.98(dd)	half $\beta$ -CH <sub>2</sub> , $\alpha$ -CH	0.64
11	$\beta$ -葡萄糖	3.24(dd), 3.4(t), 3.46(ddd), 3.49(t), 3.90(dd), 4.64(d)	C-H <sub>2</sub> , C-H <sub>4</sub> , C-H <sub>5</sub> , C-H <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> /H <sub>4</sub> , C-H <sub>1</sub>	-0.82
12	$\alpha$ -葡萄糖	3.53(dd), 3.72(dd), 3.76(dd), 3.83(ddd), 5.23(d)	C-H <sub>2</sub> , C-H <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> /H <sub>6</sub> , C-H <sub>5</sub> , C-H <sub>1</sub>	-0.72
13	酪氨酸	3.94, 6.89(d), 7.18(d)	$\alpha$ -CH, H <sub>3</sub> /H <sub>5</sub> , H <sub>2</sub> /H <sub>6</sub>	0.65
14	苯丙氨酸	3.96(dd), 7.32(m), 7.37(m), 7.42(m)	$\alpha$ -CH, H <sub>2</sub> /H <sub>6</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>3</sub> /H <sub>5</sub>	0.75
15	1-甲基组氨酸	7.05(s), 7.78(s)	H <sub>4</sub> , H <sub>2</sub>	0.76

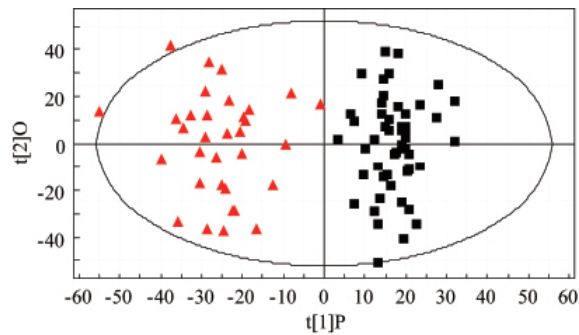


图2 健康人(■)与肾虚痰瘀型2型糖尿病患者(▲)血清<sup>1</sup>H-NMR谱(CPMG脉冲序列)的OPLS-DA分析  
 Fig. 2 OPLS-DA of <sup>1</sup>H-NMR spectra of serum samples from healthy people (■) and Shenxu-tanyu syndrome type 2 diabetes mellitus patients (▲)

注:OPLS-DA分析的模型预测参数分别为 $R^2X=0.42$ , $R^2Y=0.82$ , $Q^2=0.83$ 。

Note: The model parameters for the OPLS-DA are  $R^2X=0.42$ ,  $R^2Y=0.82$ , and  $Q^2=0.83$ , respectively.

### 3 讨论

消渴病涉及多个脏腑,日久终致肾虚。肾为先天之本,主藏精,肾虚易致阴阳两虚。阴虚火旺,炼液为痰;阳气虚衰,津液运行不畅,聚湿为痰,气滞血瘀,终致肾虚痰瘀。说明肾虚痰瘀是2型糖尿病的最终阶段,那么,2型糖尿病患者很可能因为未能及时发现病情,而在诊断时就已致肾虚痰瘀,或者随着病程的迁延发展成肾虚痰瘀。虽然中医在治疗2型糖尿病有特殊优势,但目前中医“证”的实质并不能以客观的指标评价解释,仍然是亟待解决的难题。生物体液中的代谢物与细胞和组织中的代谢物处于动态平衡,生物体中细胞功能异常将会导致生物体液成分的变化,所有由病理生理紊乱引起的直接化学反应,通过控制代谢而引起的内源性化合物在比例、浓度及代谢通量等方面的失调都会在代谢物成分中得到反映。每种证形成的病理机制不同,因此代谢亦存在差异,我们试图利用代谢组学的方法阐释中医“证”的本质,目的是为了建立客观评价体系,指导临床辨证,发挥中医药作用优势。

通过研究发现,肾虚痰瘀型2型糖尿病患者血清中 $\alpha$ -葡萄糖、 $\beta$ -葡萄糖比健康人含量升高,但乳酸、柠檬酸含量降低,柠檬酸是三羧酸循环中的重要中间产物,是由乙酰CoA与草酰乙酸缩合而成,说明肾虚痰瘀型2型糖尿病患者三羧酸循环及糖酵解途径被抑制。结果还发现,异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、谷氨酸、组氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、1-甲基组氨酸、柠檬酸、肌酸以及肌酸酐也较健康人显著降低,提示蛋白质代谢异常。而胰岛素本身就是由氨基酸残基组成的小分子蛋白质,机体氨基酸含量降低、蛋白质代谢异常,必定会影响到胰岛素的合成。2型糖尿病发展到肾虚痰瘀,累及肺、胃、肾等多个脏腑,气血运行不畅,运化失司,患者胃肠功

能减退,饮食、消化、吸收各方面受到影响,是各种氨基酸含量普遍降低的可能原因。

其中,异亮氨酸、亮氨酸与缬氨酸都是支链氨基酸,它们的代谢过程相似,最终通过脂酸 $\beta$ -氧化途径生成琥珀酰CoA和乙酰CoA,参与糖代谢,并给机体提供能量,当含量减少时,直接影响到三羧酸循环及糖酵解途径所需的原料和能量,同样说明肾虚痰瘀型2型糖尿病患者三羧酸循环及糖酵解途径被抑制。支链氨基酸是长时间持续耗能状态下参与供能的重要氨基酸<sup>[1]</sup>,其代谢过程可能抑制运动中肝、肌糖原的消耗,促进丙氨酸—葡萄糖循环和乳酸—葡萄糖循环,使糖异生加强,有利于长期持续耗能状态下能量的供应<sup>[2]</sup>。肾虚痰瘀型是疾病发生发展的最终阶段,比其他证型症状更严重,对机体危害性更大,病程更长,所以机体是在长期持续耗能状态下工作,这也是肾虚痰瘀型2型糖尿病患者血清中乳酸和丙氨酸含量降低的可能机制。谷氨酸的含量降低,考虑是其分解代谢增强,谷氨酸脱羧基生成的 $\gamma$ -氨基丁酸是一种抑制性神经递质,对中枢神经有抑制作用,致使交感神经、肾上腺机能减弱,因此,肾虚痰瘀型2型糖尿病患者表现出精神倦怠、畏寒怕冷、肢体麻木、脉沉弱等症状。组氨酸的含量减少也可能是其分解增强,组氨酸脱羧基生成组胺,组胺能促进胃黏膜细胞分泌胃蛋白酶原及胃酸,对胃造成刺激,因此肾虚痰瘀型2型糖尿病患者出现胸闷脘痞或有刺痛感。肌酸是能量储存与利用的重要化合物,不仅可以快速提供能量,还能增加力量,增长肌肉,加快疲劳恢复,肾虚痰瘀型2型糖尿病患者出现疲乏消瘦可能与肌酸含量降低有关。肌酸酐是肌酸的终末代谢产物,因此机体中的肌酸酐含量也相应减少,考虑是肾虚痰瘀型2型糖尿病患者肝脏代谢功能受损。

### 4 结论

肾虚痰瘀型2型糖尿病患者代谢成分与健康人存在显著差异,血清中异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、谷氨酸、组氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、1-甲基组氨酸、乳酸、柠檬酸、肌酸和肌酸酐的降低, $\alpha$ -葡萄糖及 $\beta$ -葡萄糖的升高可作为肾虚痰瘀型2型糖尿病代谢特征及特异性生物标志物。肾虚痰瘀型2型糖尿病患者体内的三羧酸循环及糖酵解途径被抑制,蛋白质代谢异常,支链氨基酸代谢增强。本研究为中医肾虚痰瘀证的生物学基础研究提供了一定的科学依据。

### 参考文献 (References)

- [1] 尹德海, 梁晓春, 朴元林, 等. 2型糖尿病患者中医证型分析及其与糖尿病慢性并发症关系的探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 29(6): 506-510.  
Yin Dehai, Liang Xiaochun, Piao Yuanlin, et al. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2010, 29(6): 506-510.
- [2] Nicholson J K, Lindon J C, Holmes E. 'Metabonomics': Understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. *Xenobiotic*, 1999, 29(11): 1181-1189.

- [3] Brindle J T, Antti H, Holmes E, *et al.* Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using  $^1\text{H-NMR}$ -based metabonomics[J]. *Nat Med*, 2002, 8(12): 1493-1444.
- [4] Brindle J T, Nicholson J K, Schofield P M, *et al.* Application of chemometrics to  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopic data to investigate a relationship between human serum metabolic profiles and hypertension [J]. *Analyst*, 2003, 128(1): 32-36.
- [5] Constantinou M A, Papakonstantinou E, Spraul M, *et al.*  $^1\text{H-NMR}$ -based metabonomics for the diagnosis of inborn errors of metabolism in urine[J]. *Anal Chem Acta*, 2005, 542(2): 169-177.
- [6] Mäkinen V P, Soininen P, Forsblom C, *et al.* Diagnosing diabetic nephropathy by  $^1\text{H-NMR}$  metabonomics of serum [J]. *Magma New York NY*, 2006, 19(6): 281-296.
- [7] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus [R]//Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
- [8] 徐卫方, 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都热依木·玉素甫. 异常黑胆质与肾虚痰瘀的关系研究[J]. 新疆医科大学学报, 2005, 28(4): 300-304.  
Xu Weifang, Upur Halmurat, Yusuf Abdureyimu. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2005, 28(4): 300-304.
- [9] 艾斯克尔·吐拉洪, 哈木拉提·吾甫尔, 豪富华, 等. 基于 NMR 的维吾尔医异常黑胆质型肿瘤患者血浆代谢组学分析 [J]. 科技导报, 2009, 27(13): 27-31.  
Turahun Askar, Upur Halmurat, Hao Fuhua, *et al.* *Science & Technology Review*, 2009, 27(13): 27-31.
- [10] 巴吐尔·买买提明, 哈木拉提·吾甫尔, 豪富华. 异常黑胆质型与非异常黑胆质型肿瘤患者血浆代谢组学差异分析[J]. 科技导报, 2009, 27(20): 39-43.  
Mamtimin Batur, Upur Halmurat, Hao Fuhua. *Science & Technology Review*, 2009, 27(20): 39-43.
- [11] Ji L L, Miller R H, Nagle F J, *et al.* Amino acid metabolism during exercise in trained rats: the potential role of carnitine in the metabolic fate of branched-chain amino acids [J]. *Metabolism*, 1987, 36 (8): 748-752.
- [12] Shimomura Y, Murakami T, Nakai N, *et al.* Suppression of glycogen consumption during acute exercise by dietary branched-chain amino acids in rats[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2000, 46(2): 71-77.

(责任编辑 吴晓丽)

· 学术动态 ·



## “2012 年建模与仿真技术 学术交流会”征文

“2012 年建模与仿真技术学术交流会”拟于 2012 年 7 月 1 日在南昌市召开。会议由中国系统仿真学会建模与仿真标准化技术专业委员会、仿真方法与建模专业委员会、仿真计算机与软件专业委员会、航空航天仿真技术专业委员会、南昌陆军学院主办。

征文范围: 运动仿真系统; 制导、控制与仿真; 系统仿真实理论与方法; 仿真系统 VV&A 与可信度评估技术; 复杂系统、智能系统建模与仿真方法; 仿真支撑平台技术; 仿真模拟训练系统相关技术; 体系对抗仿真及评估技术; 环境仿真技术; 半实物仿真技术; SBA 技术; 仿真标准化技术; 仿真计算机实时控制及接口技术; 实时网络应用技术; 仿真数据库技术; 分布式仿真技术; 仿真应用领域的新成果; 综述当代仿真现状与展望; 综述仿真的基础理论及应用理论。

全文截稿日期: 2012 年 6 月 10 日。

联系电话: 0731-84576345。

通信地址: 湖南国防科技大学机电工程与自动化学院自动化研究所仿真室(410073)。

电子信箱: simstd@163.com。

会议网站: <http://www.china-simulation.com/xueshudongtai/huiyizhengwen/2012-03-01/350.html>。