

专题——中医药治疗慢性肾脏病的临床与基础研究进展

糖尿病肾脏疾病中医证候标志物研究的必要性和可行性分析

李 平 赵海玲

(中日友好医院临床医学研究所,免疫炎症性疾病北京市重点实验室,北京,100029)

摘要 糖尿病肾脏疾病(DKD)是尿毒症的主要原发病,但现代医学诊治具有其局限性。“辨证论治”DKD具有一定的优势,然而,其病情评估和疗效判断的客观性和可重复性受到质疑。表现于外的中医证候与内在疾病本质有着必然的联系,代谢组学整体性特点可以发现 DKD 中医证候对应的代谢标志物。因此,基于代谢组学技术,开展 DKD 诊断代谢标志物研究具有十分重要的科学意义和临床应用价值。本文通过探讨 DKD 中医证候的规范化和客观化研究的瓶颈问题,论述基于高灵敏度、高分辨率 UPLC-Q-Orbitrap 质谱分析,运用计算机“大数据+深度学习”方法,发现 DKD 中医证候代谢标志物的必要性和可行性,为 DKD 的辨证分型提供可量化、可重复的客观依据,提高 DKD 辨证论治的科学性。

关键词 糖尿病肾脏疾病;中医证候;代谢标志物;UPLC-Q-Orbitrap 质谱技术;深度学习方法

Study on the Necessity and Feasibility of Traditional Chinese Medicine Syndrome Markers of Diabetic Kidney Disease

LI Ping ZHAO Hailing

(Beijing Key Lab for Immune-Mediated Inflammatory Diseases, Institute of Clinical Medical Science,
China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract Diabetic kidney disease (DKD) is the main cause of uremia, but western medical treatment of DKD has its limitations. “Syndrome Differentiation and Treatment” of Chinese medicine (CM) has certain advantages for DKD treatment. However, their objectivity and reproducibility of disease assessment and efficacy judgment were questioned. Traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes are inevitably related to the intrinsic nature of the disease, the holistic characteristics of metabolomics are helpful to find the metabolic markers corresponding to TCM syndromes of DKD. Therefore, it is of great scientific significance and clinical application value to carry out the study of DKD diagnostic metabolic markers based on metabolomic techniques. In this study, we discussed the bottleneck problem of TCM syndrome normalized and objective study of DKD, and expounded the necessity and feasibility of TCM Syndrome markers of DKD based on high-sensitivity and high-resolution UPLC-Q-Orbitrap mass spectrometry analysis method and “big data and deep learning” technique. In order to provide a quantifiable and repeatable objective basis for DKD syndrome differentiation, and improve the scientific nature of DKD syndrome differentiation.

Keywords Diabetic kidney disease; Traditional Chinese medicine syndrome; Metabolic markers; UPLC-Q-Orbitrap Mass Spectrometry technique; Deep learning method

中图分类号: R256.5; R255.4; R259 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.17.001

糖尿病肾脏疾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是糖尿病(Diabetic Mellitus, DM)主要微血管并发症之一,在全球患病率高、危害严重^[1],是 DM 患者致死、致残的主要原因。欧美国家大样本 DM 队列研究报道 20%~40% 的 DM 患者可发展为 DKD^[2]。我国已成为全球 DM 第一大国,其中 2 型糖尿病患者 DKD 患病率为 10%~40%^[2-3]。研究显示,我国 DKD 的知晓率不足 20%,治疗率不足 50%^[4]。对 2010—2015 年我国三甲医院住院人群

进行的慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)病因调查中发现:自 2011 年起,DM 相关肾脏疾病已成为导致 CKD 发生的首要原因^[5],但值得注意的是,DM 相关肾脏疾病并非确诊的 DKD^[6]。最新研究发现 2 型糖尿病行肾活检患者中 DKD 患者仅占 59.8%,其他包括非糖尿病肾脏疾病(Non-diabetic Kidney Disease, NDKD)为 34.5%,DKD 合并 NDKD 患者为 5.7%^[7]。肾穿刺活检是诊断 DKD 的金指标,但由于其是一项有创性的检查,有一定风险及禁

基金项目:国家自然科学基金国际(地区)合作与交流重点项目(81620108031)

作者简介:李平(1956.12—),女,博士,教授,研究员,研究方向:中医药防治糖尿病肾病,Tel:(010)84205272,E-mail:lp8675@163.com

忌证,并十分受限各地的医疗条件,故在临床实践中多以临床特征诊断 DKD。所以有些 NDKD 患者本可以通过激素或免疫抑制剂等药物治疗,但因为被误诊为 DKD 而局限于使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂,从而影响疾病的预后。因此,开展 DKD 无创诊断生物标志物研究是 DKD 临床诊疗中亟待解决的关键科学问题之一。

1 开展 DKD 中医证候的规范化和客观化研究是当前中医药诊治 DKD 有待突破的瓶颈问题

DKD 研究过程中存在 2 个瓶颈问题:其一是早期隐匿起病,往往容易忽视;患者出现临床显性蛋白尿,疾病进展迅速,缺乏有效减少蛋白尿和改善肾功能的药物,迅速进展至终末期肾病为普通 CKD 的十几倍^[4]。在国家 973 课题资助下,我们课题组开展中医证候学研究发现:DKD 中医证候学特点是本虚标实,气阴两虚是 DKD 的核心病机,瘀血贯穿于疾病的始终^[8-10]。临床应用具有“益气养阴、活血化瘀”作用的复方中药—糖肾方,可以减少 DKD 临床显性蛋白尿,改善肾功能^[11-12]。这一结果亦得到基础研究的证实^[13-15]。辨证论治是中医治疗的精华所在,证候是中医辨证论治的核心和关键。而中医对证候的认识大多是主观的和直观的,极大地限制了中医学的发展和推广。我们课题组前期利用代谢组学方法对 DKD 不同分期与 DM 患者血液标本分析研究发现:随着 DKD 疾病进展,磷脂类代谢物呈下降趋势;嘌呤/嘧啶核苷类代谢物呈上升趋势。这与中医辨证从阴虚证向气虚证转化,进而转化为气阴两虚证的变化趋势具有良好相关性。这些结果提示:表现于外的中医证候与内在疾病的本质有着必然的联系。借助现代组学技术,深入开展 DKD 气阴两虚证代谢标志物挖掘,不仅有助于 DKD 无创诊断,亦为 DKD 中医精准辨证论治提供客观依据。

2 糖尿病肾脏疾病中医证候标志物研究的必要性和可行性分析

鉴于 DKD 肾组织活检的有创性,越来越多的学者致力于寻找无创的 DKD 诊断和疾病进展生物标志物。特别是高通量多种组学技术的兴起将 DKD 诊断生物标志物研究推向了前所未有的高潮,其中高分辨代谢组学技术在 DKD 潜在生物标志物筛选中具有显著优势,可能是实现 DKD 患者诊断与进展监测的重要手段。

2.1 筛选特异性生物标志物是 DKD 无创诊断研究的关键问题 DKD 生物标志物筛选是近年来研究者关注的热点之一。目前 DKD 生物标志物主要包

括 3 大类:传统生物标志物、肾脏结构损伤和发病机制相关生物标志物、以及系统生物学方法发现的生物标志物。传统 DKD 生物标志物包括尿微量白蛋白以及血清肌酐和胱抑素 C 等肾小球滤过率相关分子,至今仍广泛应用于 DKD 临床诊断。若肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR) 低于 60 mL/(min · 1.73 m²) 和(或)尿白蛋白/肌酐比值(Urinary Albumin/Creatinine Ratio, UACR) 高于 30 mg/g,持续超过 3 个月,可临床诊断为 DKD。然而,有些 DKD 患者没有 UACR 的改变,或 DM 患者合并的肾脏损害可能由其他 NDKD 引起^[4]。

肾脏结构损伤和发病机制相关的 DKD 生物标志物研究发现:糖尿病引起的高血糖可使肾脏结构和细胞受损,肾小球滤过屏障功能缺陷,尿液中出现生理情况下不能透过屏障的白蛋白、转铁蛋白和免疫球蛋白等;足细胞损伤使 DKD 患者尿足细胞表面蛋白 Nephron、Podocalyxin 等水平与蛋白尿正相关^[16-17];肾小管上皮细胞受损脱落,DKD 患者尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)^[18]、肾损伤分子 1(KIM-1)等标志蛋白含量增加^[19]。基于发病机制的 DKD 诊断生物标志物包括与肾脏炎症反应相关的血液 TNF- α 和尿液 MCP-1 等^[20],与氧化应激有关的尿液 8-OHdG 等^[21]。但上述分子缺乏特异性,也可能与 NDKD 导致肾脏病理损伤有关,如 IgA 肾病和狼疮性肾炎患者尿液中同样存在高浓度的 Nephron 等足细胞蛋白^[22-23]。

近年来,基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等高通量系统生物学技术迅速发展,为 DKD 新的生物学标志物筛选提供了更好的技术平台。蛋白质组学发现 DKD 患者尿液中有 60 余种蛋白水平明显改变;443 种尿液蛋白肽段中约 50% 含有 I 型胶原 $\alpha 1$ 和 III 型胶原 $\alpha 1$ 片段,提示这 2 种蛋白肽段是 DKD 潜在分子诊断标志物^[24-25]。基因组学发现 DKD 患者尿液外泌体中 miRNA-145、miRNA-130a 等 22 个 miRNA 表达水平差异有统计学意义^[26]。

代谢组学作为基因组学和蛋白质组学的延伸,能够测绘生物样本中代谢物的动态变化,成为筛选 DKD 这一代谢性疾病生物标志物的强有力工具。代谢组学通过检测内源性代谢产物在扰动下(如疾病发生或药物作用后)的变化,对生物系统进行整体及其动态变化规律的研究,已被广泛应用于疾病诊断、医药研制开发等领域^[27]。糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病,DKD 早期虽无特异的临床症状,已有研究表明在明显器质性病变之前,DKD 患

者体内的某些相关代谢物已经发生了变化^[28]。已有学者利用 DKD 患者血液或尿液样本开展代谢组学研究,发现了三羧酸循环代谢产物、氨基酸代谢、脂质代谢、尿素循环和核苷酸代谢产物与 DKD 进展密切相关^[29-31]。因此,基于代谢组学技术,开展 DKD 代谢标志物研究具有十分重要的科学意义和临床应用价值。

2.2 UPLC-Q-Orbitrap 质谱技术和深度学习方法是 DKD 代谢标志物研究提供了新的平台 随着高分辨质谱技术的发展,新型静电场轨道阱(Orbitrap)质谱具有高分辨率、高质量精度、动态范围宽、质量范围广等优势,并克服了其他高分辨质谱如傅里叶变换离子回旋共振(FTICR)质谱和飞行时间(TOF)质谱的尺寸大、维护与操作复杂等缺点,可以同时提供定性和定量分析;再者,四极杆-Orbitrap(Q-Orbitrap)在线性离子阱-Orbitrap(LTQ-Orbitrap)质谱基础上发展而来,具有更强的定量能力;加上仪器配置的数据库能够实现未知化合物的鉴定,因此该技术可为代谢组学的研究提供了更加强大的技术支持^[32-33]。近年来,UPLC-Q-Orbitrap 质谱技术已被应用于多项基础研究^[34-35],利用高分辨、高精度的 UPLC-Q-Orbitrap 质谱技术开展 DKD 代谢组学研究,是发掘 DKD 特异代谢标志物的重要研究方向。

“深度学习”方法是开启大数据时代的钥匙。庞大的临床大数据改变了基于概率论和数理统计的传统数据科学,促进了数据分析方法的创新,尤其是“深度学习”,被业界视为是开启大数据时代的钥匙。深度学习是一种“数据驱动”技术,旨在研究如何从数据中自动提取多层特征表示,建立、模拟人脑进行表示学习和解释数据,它具有强大的数据自动特征提取、复杂模型构建以及图像处理能力,非常适合处理医疗大数据分析所面临的问题。以“大数据+深度学习”的技术融合为切入点,通过数据驱动的方式,建立、模拟人脑从数据中学习表示并逐层转换为更高层更抽象的表示,转变传统基于“假设驱动”的医学研究趋势向“数据驱动”方向发展,为实现 DKD 气阴两虚证的精准辨证提供了先进的技术保证。

2.3 DKD 气阴两虚证代谢标志物研究有望为 DKD 精准辨证提供客观依据 对于 DKD 证候的认识,我们课题组从既往名老中医经验、专家问卷调查,到大量的临床研究和文献数据挖掘,运用聚类分析、主成分分析和因子分析等数理方法以及“证素辨证”等研究与验证,各期证候分布符合从气阴两虚逐渐

发展至阴阳俱虚的过程,血瘀证贯穿疾病始终^[36]。通过对近 30 年来中医药治疗 DKD 的 1 464 篇临床 RCT 文献进行了证候频次的回顾性研究,发现频次大于 20% 的证候依次为血瘀(89.9%)、气虚(83.4%)、阴虚(66.2%)、肾虚(48.5%)、肝郁(41.8%)、脾虚(31.6%)和湿浊(21.8%)。在此基础上,又通过 350 例临床病例研究,确定 DKD 患者主要证候为气虚证和阴虚证。然而,临床证候不是孤立的,单纯气虚血瘀证与阴虚血瘀证是很少见的,气阴两虚夹瘀证是 DKD 主要证候,也是中医药治疗 DKD 的最佳时机。由此,发现 DKD 气阴两虚证代谢标志物对 DKD 辨证论治十分重要。

近年来,诸多学者通过探索现代医学指标与 DKD 中医证候的相关性,实现辨证指标的量化,以期 DKD 中医辨证论治提供客观依据。研究表明,DKD 患者中医证候与血肌酐、胱抑素 C、尿蛋白等指标密切相关^[39]。按照阴虚燥热证、气阴两虚证、脾肾气虚证、阴阳两虚证顺序,DKD 患者血清 IV 型胶原和同型半胱氨酸水平逐渐增多,验证了 DKD 本证从阴虚、气虚到阳虚的演变。然而上述研究仅局限于 DKD 常规理化指标与中医证候的关系,无法全面解析 DKD 中医证候的生物学基础。代谢组学整体性特点与中医药理论的整体观和辨证论治相吻合,是研究中医证候本质的最佳方法之一。

一直以来,我们和其他研究者利用代谢组学方法对 DKD 证候研究进行了有益探索。有研究者利用 2 型糖尿病、糖尿病视网膜病变、DKD 患者开展血清和尿液代谢组学研究,发现了 DKD 气阴两虚证相关的差异代谢物主要涉及氨基酸代谢、糖代谢、胆固醇代谢、脂代谢等^[37]。另一项代谢组学研究筛选出 3 种 2 型 DKD III 期气阴两虚证潜在生物标志物:磷脂酰甘油、鞘磷脂和溶血磷脂酰乙醇^[38]。在国家 973 课题和国家自然科学基金项目的资助下,我们与清华大学罗国安教授团队曾运用磷脂^[39]、脂肪酸^[40-41]、嘌呤嘧啶^[42]和硫醇氨基酸等定量代谢组学方法发现了包括磷脂酰胆碱 PC792 与 PC802、磷脂酰乙醇胺 PE750 和 PE742 等 4 个磷脂类代谢标志物 S-腺苷同型半胱氨酸、同型半胱氨酸、谷胱甘肽、胱氨酸等 4 个硫醇氨基酸类代谢标志物,以及肌酐、尿嘧啶核苷、肌苷、肌氨酸等 4 个嘌呤嘧啶类代谢标志物共 12 个与 DKD 气阴两虚证相关的潜在代谢标志物。

3 目前存在的问题与展望

迄今为止,DKD 代谢标志物研究均为小样本探

索性研究,并且所纳入病例大多基于临床特征诊断,而非经肾活检明确诊断的DKD,结果准确性难以保证。益气养阴作为DKD主要治疗原则在业内达成共识,然而病情评估和疗效判断的客观性和可重复性受到质疑,因此,影响了药物在临床中的治疗效果。表现于外的中医证候与内在疾病本质有着必然的联系,代谢组学整体性特点可以发现DKD气阴两虚证对应的代谢标志物,有助于提高DKD辨证论治的准确性和临床疗效。因此,基于高灵敏度、高分辨率代谢组学研究方法,结合计算机“大数据和深度学习”技术,发现并验证DKD疾病以及DKD气阴两虚证的代谢标志物,进一步将数据变为证据,将为DKD的辨证分型提供可量化、可重复的客观依据,有助于提高DKD辨证论治的科学性,为阐明该证候的物质基础提供重要依据。

参考文献

- [1] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA 2017, 317(24): 2515-2523.
- [2] Afkarian M, Zelnick L R, Hall Y N, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014 [J]. JAMA 2016, 316(6): 602-610.
- [3] Guo K, Zhang L, Zhao F, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in Chinese individuals with type 2 diabetes: Cross-sectional study [J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(5): 803-810.
- [4] Yan ST, Liu JY, Tian H, et al. Clinical and pathological analysis of renal damage in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Exp Med 2016, 16(3): 437-442.
- [5] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China [J]. N Engl J Med 2016, 375(9): 905-906.
- [6] Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies [J]. Nephrol Dial Transplant 2017, 32(1): 97-110.
- [7] Wang J, Han Q, Zhao L, et al. Identification of clinical predictors of diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease in Chinese patients with type 2 diabetes, with reference to disease course and outcome [J]. Acta Diabetol 2019, 56(8): 939-946.
- [8] 文玉敏, 董兴鲁, 李平. 糖尿病肾病证候及用药规律的数据挖掘研究 [J]. 中华中医药杂志 2015, 30(10): 3665-3670.
- [9] 武曦, 倪青, 李平. 213例糖尿病肾病的中医证候分布调查 [J]. 北京中医药 2009, 28(1): 13-15.
- [10] 杨丽平, 李平, 杜金行, 等. 350例2型糖尿病肾病患者中医证候分布及其与实验室指标的相关分析 [J]. 中华中医药杂志 2010, 25(5): 686-689.
- [11] Li P, Chen Y, Liu J, et al. Efficacy and safety of tangshen formula on patients with type 2 diabetic kidney disease: a multicenter double-blinded randomized placebo-controlled trial [J]. PLoS One 2015, 10(5): e0126027.
- [12] Yang X, Zhang B, Lu X, et al. Effects of Tangshen Formula on urinary and plasma liver-type fatty acid binding protein levels in patients with type 2 diabetic kidney disease: post-hoc findings from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating the efficacy and safety of Tangshen Formula in patients with type 2 diabetic kidney disease [J]. BMC Complement Altern Med 2016, 16: 246.
- [13] Liu P, Peng L, Zhang H, et al. Tangshen Formula Attenuates Diabetic Nephropathy by Promoting ABCA1-Mediated Renal Cholesterol Efflux in db/db Mice [J]. Front Physiol 2018, 9: 343.
- [14] Zhao H, Li X, Zhao T, et al. Tangshen formula attenuates diabetic renal injuries by upregulating autophagy via inhibition of PLZF expression [J]. PLoS One 2017, 12(2): e0171475.
- [15] Zhao T, Sun S, Zhang H, et al. Therapeutic Effects of Tangshen Formula on Diabetic Nephropathy in Rats [J]. PLoS One 2016, 11(1): e0147693.
- [16] Shoji M, Kobayashi K, Takemoto M, et al. Urinary podocalyxin levels were associated with urinary albumin levels among patients with diabetes [J]. Biomarkers 2016, 21(2): 164-167.
- [17] Perez-Hernandez J, Olivares MD, Solaz E, et al. Urinary podocyte-associated molecules and albuminuria in hypertension [J]. J Hypertens 2018, 36(8): 1712-1718.
- [18] Nowak N, Skupien J, Smiles AM, et al. Markers of early progressive renal decline in type 2 diabetes suggest different implications for etiological studies and prognostic tests development [J]. Kidney Int, 2018, 93(5): 1198-1206.
- [19] Panduru NM, Sandholm N, Forsblom C, et al. Kidney injury molecule-1 and the loss of kidney function in diabetic nephropathy: a likely causal link in patients with type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38(6): 1130-1137.
- [20] Wu J, Shao X, Lu K, et al. Urinary RBP and NGAL Levels are Associated with Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes [J]. Cell Physiol Biochem 2017, 42(2): 594-602.
- [21] Zhang XG, Zhang YQ, Cheng QP, et al. The impact of insulin pump therapy to oxidative stress in patients with diabetic nephropathy [J]. Eur J Med Res 2018, 23(1): 7.
- [22] Akankwasa G, Jianhua L, Guixue C, et al. Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases [J]. Biomark Med 2018, 12(8): 927-935.
- [23] Maeda K, Otomo K, Yoshida N, et al. CaMK4 compromises podocyte function in autoimmune and nonautoimmune kidney disease [J]. J Clin Invest 2018, 128(8): 3445-3459.
- [24] Alkhalaf A, Zürrig P, Bakker SJ, et al. Multicentric validation of proteomic biomarkers in urine specific for diabetic nephropathy [J]. PLoS One 2010, 5(10): e13421.
- [25] Ben Ameer R, Molina L, Bolvin C, et al. Proteomic approaches for discovering biomarkers of diabetic nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant 2010, 25(9): 2866-2875.
- [26] Xie Y, Jia Y, Cuihua X, et al. Urinary Exosomal MicroRNA Profiling in Incipient Type 2 Diabetic Kidney Disease [J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 6978984.
- [27] Li B, He X, Jia W, et al. Novel Applications of Metabolomics in Per-

- sonalized Medicine: A Mini-Review [J]. *Molecules* ,2017 ,22 (7) : 1173.
- [28] Wu T ,Qiao S ,Shi C ,et al. Metabolomics window into diabetic complications [J]. *J Diabetes Investig* 2018 ,9(2) : 244-255.
- [29] Darshi M ,Van Espen B ,Sharma K. Metabolomics in Diabetic Kidney Disease: Unraveling the Biochemistry of a Silent Killer [J]. *Am J Nephrol* 2016 ,44(2) : 92-103.
- [30] Mi N ,Zhang XJ ,Ding Y ,et al. Branched-chain amino acids attenuate early kidney injury in diabetic rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 ,466(2) : 240-246.
- [31] Li L ,Wang C ,Yang H ,et al. Metabolomics reveal mitochondrial and fatty acid metabolism disorders that contribute to the development of DKD in T2DM patients [J]. *Mol Biosyst* 2017 ,13(11) : 2392-2400.
- [32] Li L ,Wang Y ,Xiu Y ,et al. Chemical Differentiation and Quantitative Analysis of Different Types of Panax Genus Stem-Leaf Based on a UPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS Combined with Multivariate Statistical Analysis Approach [J]. *J Anal Methods Chem* ,2018 ,2018: 9598672.
- [33] Yan G ,Liping S ,Yongliang Z. UPLC-Q-Orbitrap-MS2 analysis of Moringa oleifera leaf extract and its antioxidant ,antibacterial and anti-inflammatory activities [J]. *Nat Prod Res* ,2020 ,34(14) : 2090-2094.
- [34] Li Q ,Liang X ,Xue X ,et al. Lipidomics Provides Novel Insights into Understanding the Bee Pollen Lipids Transepithelial Transport and Metabolism in Human Intestinal Cells [J]. *J Agric Food Chem* 2020 ,68(3) : 907-917.
- [35] Wang N ,Yang B ,Zhang J ,et al. Metabolite profiling of traditional Chinese medicine XIAOPI formula: An integrated strategy based on UPLC-Q-Orbitrap MS combined with network pharmacology analysis [J]. *Biomed Pharmacother* 2020 ,121: 109569.
- [36] 王倩 ,严美花 ,李平. 糖尿病肾病中医证候的现代研究 [J]. *世界中医药* 2018 ,13(6) : 1320-1324 ,1331.
- [37] 张翔. 基于代谢组学的 2 型糖尿病及其微血管并发症的中医证候生物学评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学 2017.
- [38] 汪晓娟. 基于代谢组学的 2 型糖尿病肾病 III 期气阴两虚证的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学 2015.
- [39] Pang LQ ,Liang QL ,Wang YM ,et al. Simultaneous determination and quantification of seven major phospholipid classes in human blood using normal-phase liquid chromatography coupled with electrospray mass spectrometry and the application in diabetes nephropathy [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008 ,869 (1-2) : 118-125.
- [40] Xia JF ,Liang QL ,Liang XP ,et al. Ultraviolet and tandem mass spectrometry for simultaneous quantification of 21 pivotal metabolites in plasma from patients with diabetic nephropathy [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009 ,877(20-21) : 1930-1936.
- [41] Xia JF ,Liang QL ,Hu P ,et al. Correlations of six related purine metabolites and diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients [J]. *Clin Biochem* 2009 ,42(3) : 215-220.
- [42] Jiang Z ,Liang Q ,Luo G ,et al. HPLC-electrospray tandem mass spectrometry for simultaneous quantitation of eight plasma aminothiols: application to studies of diabetic nephropathy [J]. *Talanta* 2009 ,77 (4) : 1279-1284.

(2020 -08 -01 收稿 责任编辑: 王明)

世界中联专家应邀向俄罗斯公众院介绍中医药抗击新冠肺炎的作用

2020 年 4 月 23 日应俄罗斯公众院的邀请 ,全国政协中国经济社会理事会与俄罗斯联邦公众院就“如何应对新冠肺炎疫情”进行了交流。中方由中国经济社会理事会副主席、全国政协常委尚福林主持; 俄方由俄罗斯公众院副主席、俄罗斯特命全权大使谢尔盖·奥尔忠尼启则主持 ,中俄双方参会人员共计 30 余人。会议就“医卫领域抗疫经验”“经济和商业领域”“社会问题领域”等多领域展开深入讨论。中国经济社会理事会理事、第十二届全国政协委员、世界中联骨关节专委会会长温建民出席会议并向俄方介绍了中医药在抗疫中的突出作用与贡献。

温建民会长指出 ,中国之所以能有效控制新冠肺炎疫情 ,有一个不可忽视的因素是中医药的全程参与和深度介入 ,中西医结合抗疫方案的实施更在危重症方面起到了突出作用。此外 ,在中国疫情得到有效抑制以后 ,中国中医药的非政府组织 ,如: 世界中医药学会联合会 ,定期开展中医药抗疫专家经验全球分享活动 ,为世界其他国家分享中国中医药的抗疫经验 ,充分发挥中医药作用 ,体现了勇于担当的大国风范。

俄方主席谢尔盖·奥尔忠尼启则先生在讲话首先赞赏了温建民会长的发言 ,他表示 ,他本人平素很相信中医并使用中医药 ,俄方希望中医药能尽快在中国以外的国家 ,特别是俄罗斯联邦进行推广。

会议上中俄双方还就中医药的海外准入问题进行了讨论。俄方表示希望能够与中方在中医药方面开展更加深入的合作。

本次会议由中国政协中国经济社会理事会与俄罗斯联邦公众院联合主办。中国经济社会理事会隶属于中国人民政治协商会议全国委员会 ,是中国全国性的经济社会研究咨询组织。俄罗斯联邦公众院是俄罗斯联邦政府的协商性机构 ,参与国家政策法律的制定并提出建议。两方多次就社会、经济、医疗卫生等问题进行沟通协商 ,共同为两国政府的各项政策制定建言献策。基于现在全球抗疫的严峻形势 ,双方在本次会议上特别就“全球抗疫”相关内容进行了沟通探讨。

(信息来源: 世界中医药学会联合会)