

● 实验研究 ●

基于代谢组学探究形神共养对糖尿病合并
抑郁症大鼠的影响*张先庚^{1,△}, 田静², 张汗玉³, 杨丽萍³, 梁小利¹, 王红艳¹

(1. 四川护理职业学院, 四川 成都 610000; 2. 四川大学华西第二医院, 四川 成都 610000; 3 成都中医药大学, 四川 成都 610000)

摘要: 目的: 本研究拟从血液代谢的角度探究形神共养对糖尿病合并抑郁症雄性健康 (SD) 大鼠代谢产物的影响。方法: 45 只雄性 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、中药组、形神共养组。除空白组外, 其余各组通过注射链脲佐菌素 (STZ) 和采用 21 天慢性不可预知性应激 (CUMS) 方式进行糖尿病合并抑郁症造模, 造模成功后, 进行每日的干预。空白组和模型组给予 5mL/kg 的生理盐水; 中药组给予一贯煎 6.38g/kg; 形神共养组给予丰富环境和一贯煎 6.38g/kg。干预 6 周结束后, 取血液样本。结果: 非靶代谢组学结果表明, 与空白组相比, 模型组的血清代谢物中神经节苷脂 GA2 (d18: 1/18: 0) 的水平表达上调。与模型组相比, 形神共养组的血清代谢物中神经节苷脂 GA2 (d18: 1/18: 0) 丰度水平下调。与空白组相比, 模型组显著上调了鞘脂类代谢产物的丰度。与模型组相比, 形神共养组显著下调了鞘脂类代谢产物的丰度水平。此外, 形神共养组还可以调节各种磷脂类和氨基酸类代谢产物的丰度。四组间差异显著的 KEGG 途径, 主要参与新陈代谢过程。有 5 条代谢途径影响较大, 包括半乳糖代谢、ABC 转运体、癌症中的中枢碳代谢、氨酰-tRNA 的生物合成、戊糖和葡萄糖醛酸的相互转化、逆行内源性大麻素信号传导。结论: 中药组与形神共养组均能在不同程度显著调节糖尿病合并抑郁症大鼠的代谢紊乱。形神共养组可改变糖尿病合并抑郁症大鼠的代谢谱, 调节新陈代谢等通路活性, 促进磷脂类、鞘脂类、氨基酸类等代谢产物的丰度显著增加, 或将对糖尿病合并抑郁症大鼠血糖水平以及抑郁症状改变产生有益影响。

关键词: 代谢组学; 形神共养; 糖尿病合并抑郁症; 代谢产物

中图分类号: R 285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2025) 04-0134-09

Exploring the effects of preservation from both physique and spirit on rats with diabetes mellitus combined with depression based on metabolomics/ZHANG Xiangeng¹, TIAN Jing², ZHANG Hanyu³, et al// (1. Sichuan Nursing Vocational College, Chengdu 610000, China; 2. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China; 3. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China)

Abstract: Objective: This study aims to explore the effects of preservation from both physique and spirit on the metabolic products of diabetic rats with depression from the perspective of blood metabolism. Methods: Forty-five male SD rats were randomly divided into the blank group, the model group, the traditional Chinese medicine group, and the preservation from both physique and spirit group. Except for the blank group, the other groups were modeled by injecting streptozotocin (STZ) and using 21-day chronic unpredictable mild stress (CUMS). After successful modeling, daily intervention was carried out. The blank group and the model group were given 5ml/kg of normal saline; the traditional Chinese medicine group was given the decoction of consistent 6.38g/kg; the preservation from both physique and spirit group was given a rich environment and the decoction of consistent 6.38g/kg. After 6 weeks of intervention, blood samples were taken. Results: The non-target metabolomics results showed that compared with the blank group, the level of expression of glycosphingolipid GA2 (d18: 1/18: 0) in the serum metabolites of the model group was up-regulated. Compared with the model group, the abundance level of glycosphingolipid GA2 (d18: 1/18: 0) in the serum metabolites of the preservation from both physique and spirit group was down-regulated. Compared with the blank group, the abundance level of sphingolipid metabolites in the model group was significantly up-regulated. Compared with the model group, the abundance level of sphingolipid metabolites in the preservation from both physique and spirit group was significantly down-regulated. In addition, the preservation from both physique and spirit group could also regulate the abundance levels of various phospholipid and amino acid metabolites. The significant differences among the four groups were mainly in the

* 基金项目: 四川省科技厅四川省自然科学基金项目 (编号: 2023NSFSC1791); 四川省中医药管理局中医药科研专项课题 (编号: 2023MS238); 国家中医药管理局中医药养生健康产业发展重点研究室开放基金资助 (编号: GZ2022013); 四川养老与老年健康协同创新中心联合基金项目 (编号: YLKYZD2204)。△第一作者及通讯作者: 张先庚, 博士, 教授, 研究方向: 老年 (社区) 护理、中医护理、中西医结合临床, E-mail: xgengzhang@163.com。

KEGG pathways involved in metabolic processes. Five metabolic pathways had a significant impact, including galactose metabolism, ABC transporters, central carbon metabolism in cancer, biosynthesis of aminoacyl-tRNA, mutual conversion of pentose and glucuronic acid, and retrograde endogenous cannabinoid signaling. Conclusion: The traditional Chinese medicine group and the preservation from both physique and spirit group can significantly regulate the metabolic disorders of diabetic rats with depression to varying degrees. The preservation from both physique and spirit group can change the metabolic profile of diabetic rats with depression, regulate the activity of metabolic pathways such as metabolism, promote the significant increase in the abundance levels of phospholipid, sphingolipid, and amino acid metabolites, and may have beneficial effects on the blood glucose levels and depressive symptoms of diabetic rats with depression.

Keywords: Metabolomics; Preservation from both physique and spirit; Diabetes mellitus combined with depression; Metabolic products

糖尿病合并抑郁症 (Diabetes mellitus with depression, DD) 是指同时存在糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 和抑郁症的临床状态。当 DM 与抑郁症共存时, 两种疾病相互影响, 对人体的危害显著增加^[1], 其复杂性和防治难度也大幅上升。近年来, DM 和抑郁症呈现出年轻化、长期化、多并发症化和严重化的发展趋势^[2], 已成为一个迫切需要全球关注和解决的重大公共卫生议题。在临床治疗中, 针对 DD 患者的用药面临诸多挑战。例如, 丙咪嗪、氟西汀等药物虽能缓解 DM 患者的抑郁症状, 但可能引起血糖水平波动, 进而影响整体防治效果^[3]。因此, 目前临床上针对 DD 的防治效果并不理想, 迫切需要开展相关防治研究。

在中医理论中, DD 属于“消渴”与“郁证”的结合, 其病理特征主要表现为“气虚、血瘀、情志郁结”^[4]。本研究基于 DD 的中医病理特征, 采用“形神共养”方案进行干预, 旨在防治疾病、改善症状。“形神共养”源于《黄帝内经》, 强调“动以养形, 静以养神, 动静结合, 形神共养, 方能真气从之”。一贯煎出自清代魏之琇《续名医类案》, 具有滋阴疏肝的功效, 主要用于治疗肝肾阴虚、肝郁气滞等病症, 在临床上广泛应用于糖尿病、慢性肝病等患者的治疗^[5]。本研究以丰富环境为基础, 以一贯煎为基础化裁治疗, 通过一贯煎养形、丰富环境养神, 构建形神共养方案, 并借助代谢组学技术探究其对糖尿病合并抑郁症大鼠的影响, 以期临床防治 DD 提供新的方案和思路。

1 研究对象与方法

1.1 实验动物与饲料 45 只 8 周龄成年雄性健康 (Sprague Dawley, SD) 大鼠, 体质量 (200±20) g, 购自成都达硕实验动物有限公司, 许可证号为 SCXK (川) 2020~0030。普通饲料由成都达硕实验动物有限公司提供。高脂饲料由江苏省协同医药生物工程有限公司提供, 许可证号为 (2019) 01008。适应性饲养 3 天, 饲养条件: (20~25)℃, 相对湿度: 40%~60%, 自然昼夜节律光照, 自由获取食物和饮用水, 每日更换垫料并给予新鲜的食物和饮用水。本研究经四川护理职业学院伦理委员会审查通过 (审批号: DW2022002)。

1.2 实验药物 药物购自成都中医药大学附属医院, 且符合临床处方用药标准。中药一贯煎, 由生地 15g, 沙参 10g, 麦冬 10g, 枸杞子 10g, 当归 10g, 川楝子 6g 组成。根据一贯煎每日总药量 61g, 成人体重以 60kg 计, 故每日为 61g/60kg=1.02g/kg, 大鼠口服剂量为成人 6.25 倍量, 故大鼠每日为 1.02g/kg * 6.25=6.38g/kg, 根据 10mL/kg 的容积比例, 61g 生药需要浓缩为: 61g/6.38g/kgx10mL/kg=96mL。即一副一贯煎生药熬制成 96mL 的水煎剂。一贯煎药液制备: 将生地 15g, 沙参 10g, 麦冬 10g, 枸杞子 10g, 当归 10g, 川楝子 6g 饮片按相应比例放于黑砂锅煎煮容器内, 并加入一贯煎药材量 6 倍的水浸泡 2 小时, 电陶炉武火 (1400W) 煎煮 5min, 转文火 (300w) 煮沸 30min, 滤过; 再加原药材量 3 倍量水, 继续武火 (1400W) 煎煮 5min, 转文火 (300w) 煎煮 20min, 合并两次煎煮液, 滤过, 浓缩或添加蒸馏水, 使一贯煎生药质量浓度达到生药 0.635g/mL, 冷却后置 4℃ 冰箱保存备用^[6-7]。

1.3 动物模型制备 通过注射链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 以及高脂饲料诱导进行 DM 造模。经测定大鼠尾静脉的空腹血糖 ≥ 11.1mmol/L, 表示 DM 造模成功。此后, 每周测一次随机血糖。然后, 采用经典公认的 21 天慢性不可预知性应激 (Chronic Unpredictable Mild Stress, CUMS) 方式进行抑郁症造模。

45 只大鼠适应性饲养 2 天后, 未发现有异常大鼠, 再按照体质量进行标号, 使用 SPSS 27.0 软件设定随机数字种子、生成随机数字、根据随机数字大小进行随机分组, 10 只设为空白组, 其余 35 只为造模组, 按照 2 型糖尿病合并抑郁症造模。造模结束后, 剔除死亡以及造模未成功的 5 只大鼠, 余 30 只大鼠。再次按照随机数字表将 30 只大鼠分为模型组、中药组、形神共养组, 每组 10 只。

1.4 干预方法 本研究在临床实践和动物情感研究的基础上, 根据形神共养理论的核心“动以养形、静以养神”的中医经典理论构建适宜 DD 大鼠的形神共养方案。本组的设置是在丰富环境组的基础上加上了中药一贯煎。

丰富环境“养神”: 为 DD 大鼠提供了一个丰富

环境的生活空间，其中包含了多种刺激物，如攀爬架、隧道、秋千、木屑、玩具等，以鼓励大鼠进行探索、玩耍和社交活动，保持大鼠的兴趣和好奇心。这样的环境设计旨在满足大鼠的自然行为需求，如攀爬、挖掘和咀嚼等，通过提供多样化的物理和感官刺激，以达到养神的目的。

中药一贯煎“养形”：一贯煎通过滋阴养血、疏肝解郁的作用，改善肝肾功能，调和内脏功能，从而对大鼠整体的形体、形态产生影响，即达到养形的目的。一贯煎的使用及给药方式同中药组。空白组、模型组、中药组的干预，如表 3 所示。

表 1 各组 SD 大鼠给药方案

组别	n	干预措施	每日给药剂量	给药方式	干预时间
空白组	10	生理盐水	5mL/kg	灌胃	6 周
模型组	10	生理盐水	5mL/kg	灌胃	6 周
中药组	10	一贯煎	6.38g/kg	灌胃	6 周
形神共养组	10	丰富环境、一贯煎	6.38g/kg	灌胃	6 周

1.5 样本采集及处理 四组大鼠在干预 6 周后立即取材，腹腔注射 1%戊巴比妥钠进行麻醉，麻醉后剖开腹部，充分暴露腹主动脉，取血，离心机以 3000r/min 的转速离心 10min，取上清液并立刻使用液氮进行快速冷冻，随后将其存放在-80℃的专用冷冻设备中以进行保存。

1.6 数据预处理 首先对原始数据进行处理，包括基线校正、峰对齐、缺失值填充、数据过滤、归一化处理。多变量统计分析采用主成分分析和偏最小二乘判别分析。计算代谢物在两组间的差异倍数，通过火山图进行可视化代谢物的变化幅度和统计显著性，帮助识别差异显著的代谢物。基于 KEGG 数据库对差异代谢物的 KEGG ID 进行通路富集分析，获得代谢通路富集结果。

1.7 统计学分析 数据以平均值±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 的形式呈现，通过 SPSS 27.0 软件进行数据处理。在比较两个独立样本组的差异时，使用独立样本 *t* 检验；

而在对多个样本组进行比较时，采用单因素方差分析。对于不符合正态分布的数据，则采用非参数检验方法进行分析。统计结果中，*P*<0.05 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖 不同时点各组大鼠血糖变化的组间差异进行比较见表 2，结果显示，0 周时，基线一致，各组间血糖均无显著性差异，具有可比性 (*P*>0.05)。从入组到第 2 周除空白组大鼠外，其余组大鼠血糖值均显著增长，且血糖均值达到 20mmol/L 以上，这符合 DM 的特点。第 10 周结束时，与模型组相比，中药组、形神共养组大鼠的血糖显著降低，差异具有统计学意义 (*P*<0.01，*P*<0.05)。此外，第 10 周结束时，形神共养组与空白组相比差异无统计学意义 (*P*>0.05)。这表明，中药组与形神共养组均能降低 DD 大鼠的血糖，但形神共养组的效果优于中药组的效果。

表 2 不同时点各组大鼠血糖情况 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

测量时间	空白组	模型组	中药组	形神共养组	<i>F</i>	<i>P</i>
W0	6.61±0.44	6.35±0.55	6.74±0.60	6.00±0.35	2.04	0.092
W2	6.35±0.54	23.38±4.10 [*]	23.16±3.35 [*]	22.75±2.49 [*]	48.25	<0.01
W4	6.59±0.40	22.03±2.98 [*]	20.34±1.82 [*]	19.41±1.97 [*]	70.57	<0.01
W6	6.30±0.57	25.58±2.85 [*]	20.66±2.60 ^{*#}	12.05±1.89 ^{*##}	44.26	<0.01
W8	6.00±0.35	25.58±3.29 [*]	15.13±2.19 ^{*##}	11.55±2.55 ^{*##}	41.02	<0.01
W10	5.91±0.30	25.66±2.09 [*]	15.25±2.70 ^{*##}	10.39±1.52 ^{##}	39.20	<0.01
<i>F</i>	7.97	90.79	51.52	146.43		
<i>P</i>	0.06	<0.01	<0.01	<0.01		

注：与空白组比较：^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01；与模型组比较：[#]*P*<0.05，^{##}*P*<0.01；W0：入组时；W2：第 2 周；W4：第 4 周；W6：第 6 周；W8：第 8 周；W10：第 10 周

2.2 抑郁行为检测

2.2.1 强迫游泳 本研究表明，经 CUMS 造模后，基线齐，具有可比性。经干预后，4 组大鼠在强迫游泳测试中静止不动时间的统计分析结果列示于表 3。与空白组比较，模型组和中药组大鼠在强迫游泳实

验中静止不动时间显著增加 (*P*<0.01，*P*<0.05)。形神共养组与空白组大鼠在强迫游泳实验中的静止不动时间并未显示出统计学上的显著区别 (*P*>0.05)。相较于模型组，中药组和形神共养组大鼠在强迫游泳实验中静止不动时间均显著减少 (*P*<

0.01)。本研究表明,中药组、形神共养组均能有效缓解由 CUMS 造模引起的抑郁样行为,并展现出抗抑郁的效果。

表 3 各组大鼠强迫游泳不动时间($\bar{x}\pm s$)

分组	造模后	干预后	<i>t</i>	<i>P</i>
空白组	43.38±7.45	42.62±6.27	0.138	0.894
模型组	190.37±30.98**	270.76±14.74**	-2.377	0.049
中药组	216.55±27.72**	133.88±9.61***	2.925	0.022
形神共养组	188.11±19.25**	100.17±5.23***	4.166	0.004
<i>H</i>	20.054	41.086		
<i>P</i>	<0.01	<0.01		

注:与空白组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较:## $P<0.05$,### $P<0.01$

2.2.2 旷场实验 本研究表明,经 CUMS 造模后,基线齐,具有可比性。经干预后,4 组大鼠在旷场实验中跨格次数统计分析见表 4。与空白组比较,模型组、中药组大鼠的跨格次数有显著差异($P<0.01$, $P<0.05$)。然而,形神共养组与空白组大鼠的跨格次数无显著差异($P>0.05$)。与模型组比较,形神共养组大鼠的跨格次数显著增加($P<0.01$)。然而,与模型组相比,中药组的统计结果并没有显示出显著性差异($P>0.05$)。本研究表明,仅形神共养组能明显改善 CUMS 造模导致的抑郁行为,且具有抗抑郁的作用。

2.3 多元统计分析

2.3.1 主成分分析(PCA) 对不同组之间的差异进行比较的 PCA 分析。如图 1 所示,组内分布较为集中,组间有显著的分

表 4 各组大鼠跨格次数($\bar{x}\pm s$)

分组	造模后	干预后	<i>t</i>	<i>P</i>
空白组	92.25±5.20	136.75±7.44	-5.255	<0.01
模型组	34.50±11.99**	4.50±1.10**	2.500	0.041
中药组	50.13±23.37*	19.63±4.57**	1.179	0.277
形神共养组	41.88±10.60**	85.38±19.44##	-1.99	0.087
<i>F/H</i>	2.570	34.454		
<i>P</i>	0.131	<0.01		

注:与空白组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,## $P<0.05$,### $P<0.01$

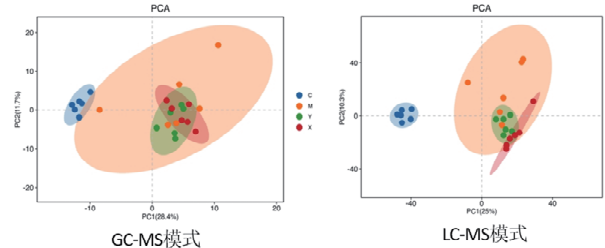


图 1 GC-MS 模式和 LC-MS 模式下的 PCA

2.3.2 正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)

在 LC-MS 模式下和 GC-MS 模式下,对不同组之间的差异进行两两比较的分析,如图 2 所示。各组组内数据距离近,聚类较好,说明组内的重复性较好。模型组与其余三组横向距离相比,组间分布距离较远,组间差异大,表明模型组和其他组的血液代谢发生了显著的变化。与空白组相比,模型组的组内聚集较分散。与模型组相比,中药组和形神共养组的组内聚集更集中,表明中药组和形神共养组的干预后,组内代谢物趋于一致。

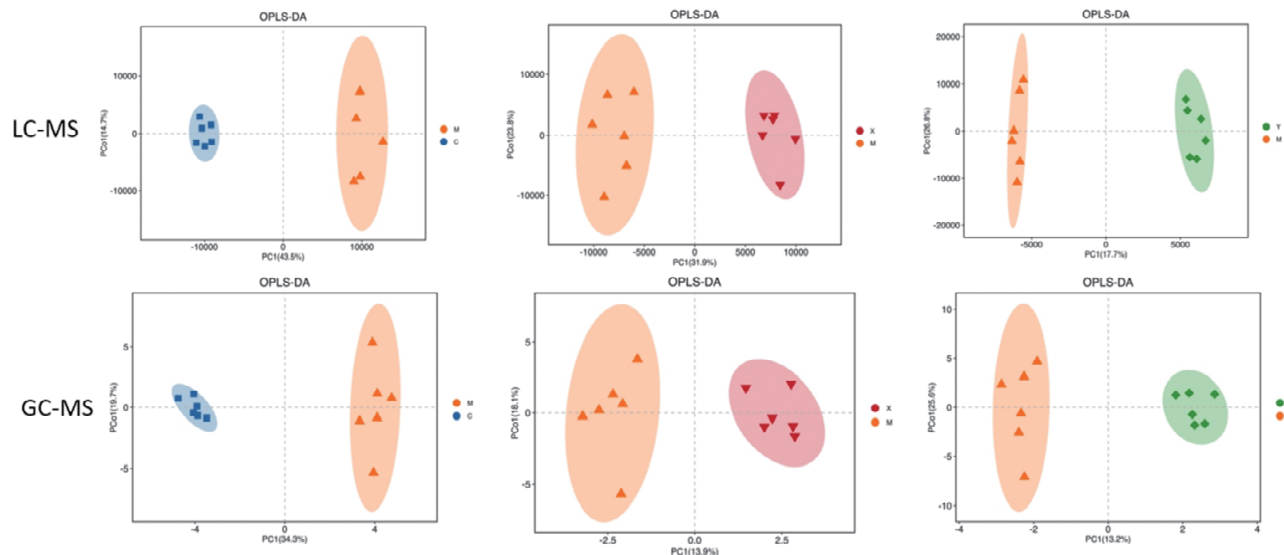


图 2 在 LC-MS 和 GC-MS 模式下的 OPLS-DA

注:“C”为空白组;“M”为模型组;“Y”为中药组;“X”为形神共养组。下同

2.4 差异代谢物筛选

2.4.1 差异代谢物火山图 利用火山图,计算代谢

物在两组间的差异倍数，有利于筛选差异代谢物，最终得到两组之间差异代谢物。如图 3 显示，模型组与空白组相比较，显著下调的代谢物有 45 种，显著上调的代谢物有 133 种。形神共养组与模型组比

较，显著下调的代谢物有 44 种，显著上调的代谢物有 29 种。中药组与模型组比较，显著下调的代谢物有 54 种，显著上调的代谢物有 28 种。

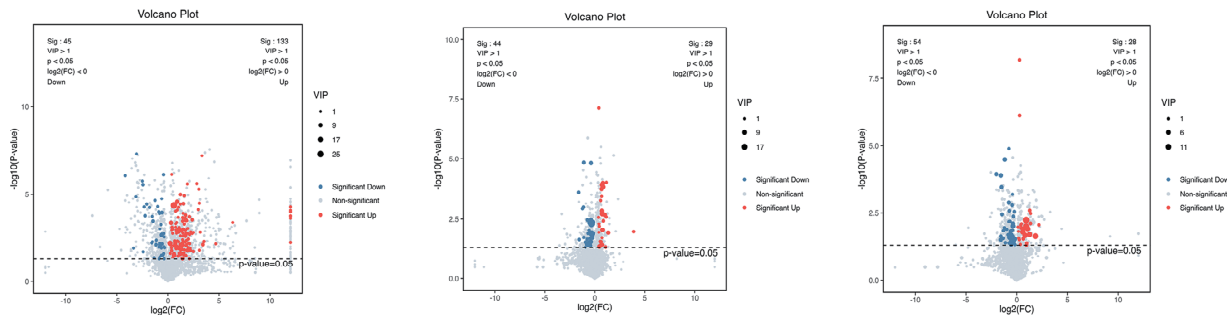


图 3 差异代谢物火山图

注：从左到右，依次是模型组与空白组、模型组与形神共养组、模型组与中药组；红色圆点代表在实验组中显著上调的差异代谢物，蓝色圆点代表显著下调的差异代谢物，灰色点代表不显著差异的代谢产物。图中每个点代表一个代谢物

2.4.2 差异代谢物聚类热图 对所有显著差异代谢物和按照 VIP 排序前 50 的显著差异代谢物的表达量分别进行层次聚类。横坐标表示样本名称，纵坐标表示差异代谢物。颜色从蓝到红表示代谢物的表达丰度从低到高，即越红表示差异代谢物的表达丰度越高。

如图 4 所示，模型组与空白组进行比较。TOP50

的代谢物中有 11 种磷脂酰胆碱 (PC)、6 种磷脂酰乙醇胺 (PE)、2 种磷脂酰丝氨酸 (PS)、神经节苷脂 GA2 (d18: 1/18: 0)、溶血磷脂酸 (18: 2 (9Z, 12Z) /0: 0)、GM4 (d18: 1/16: 0)、GM4 (d18: 1/20: 0) 等代谢物表达上调明显。4 种 PC 等代谢物表达下调明显。

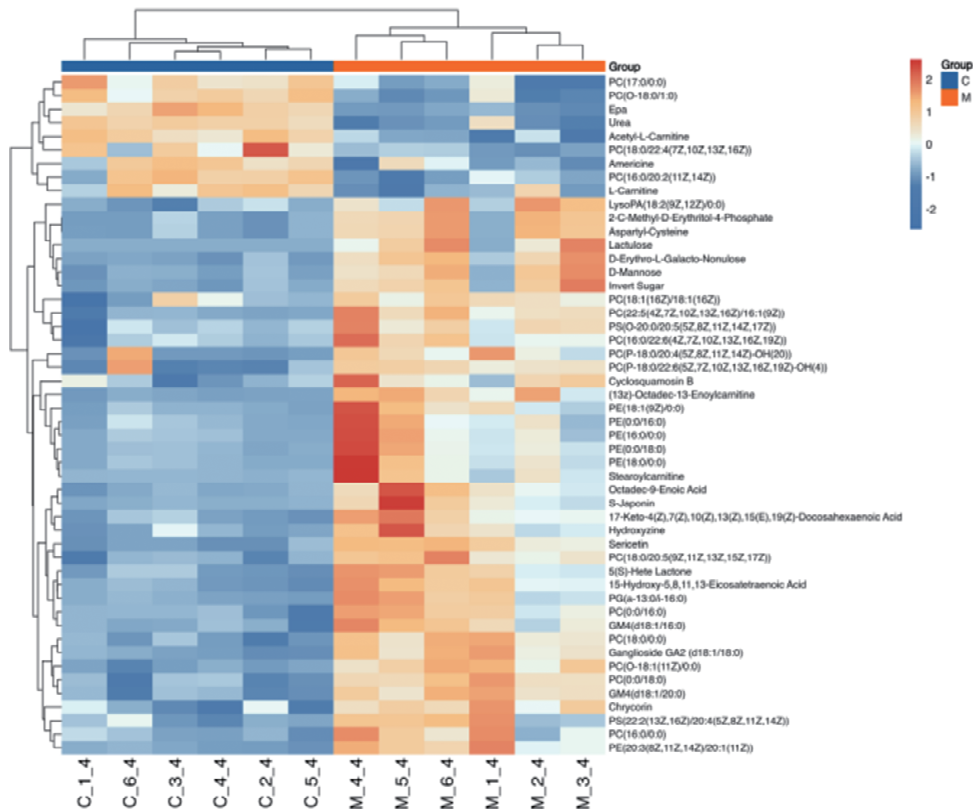


图 4 模型组与空白组差异代谢物聚类热图

如图 5 所示，形神共养组与模型组相比较。TOP50 的代谢物中有 3 种 PC、2 种 PS、L-赖氨酸、L-天冬酰胺、L-谷氨酰胺等代谢物表达丰度上调。14 种 PC、LysoPC (0: 0/18: 2 (9Z, 12Z))、PS

(O-20: 0/20: 5 (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z))、神经节苷脂 GA2 (d18: 1/18: 0)、4 种 PE、GM4 (d18: 1/16: 0)、GM4 (d18: 1/20: 0) 等代谢物表达丰度下调。

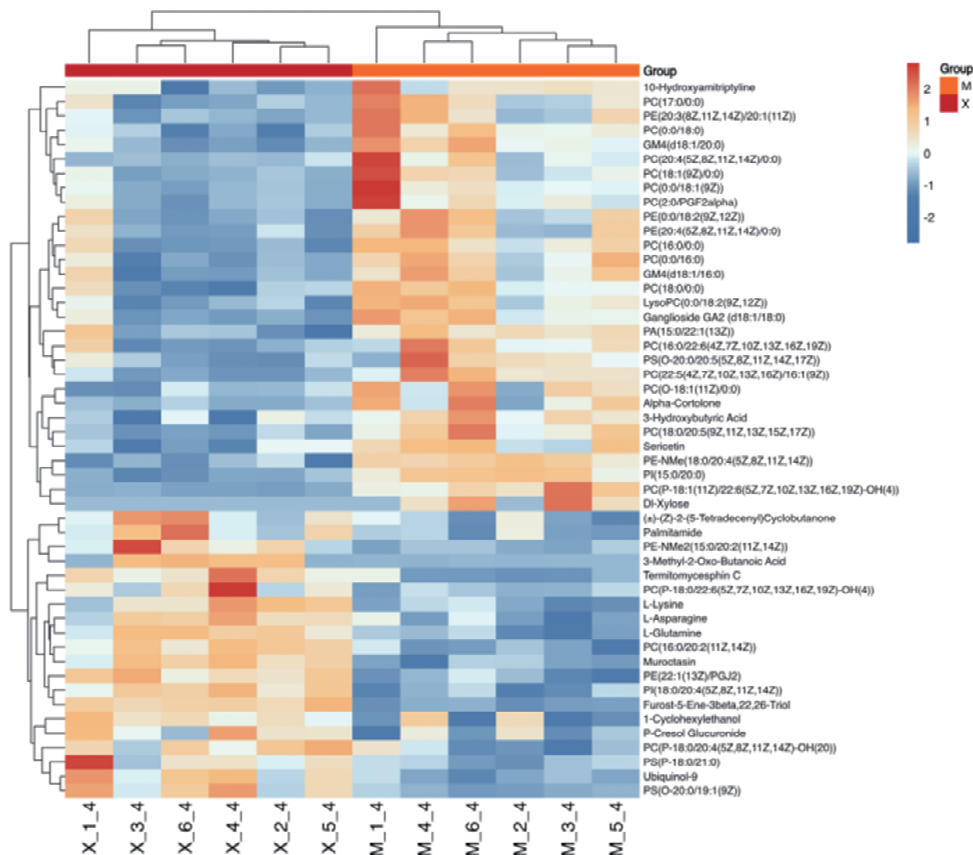


图 5 模型组与空白组差异代谢物聚类热图

如图 6 所示，中药组与模型组相比较。TOP50 的代谢物中有 2 种 PC、3 种 PS 等代谢物表达丰度上调。6 种 PC、PS (22: 2 (13Z, 16Z) /20: 4 (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)) 等代谢物表达丰度下调。

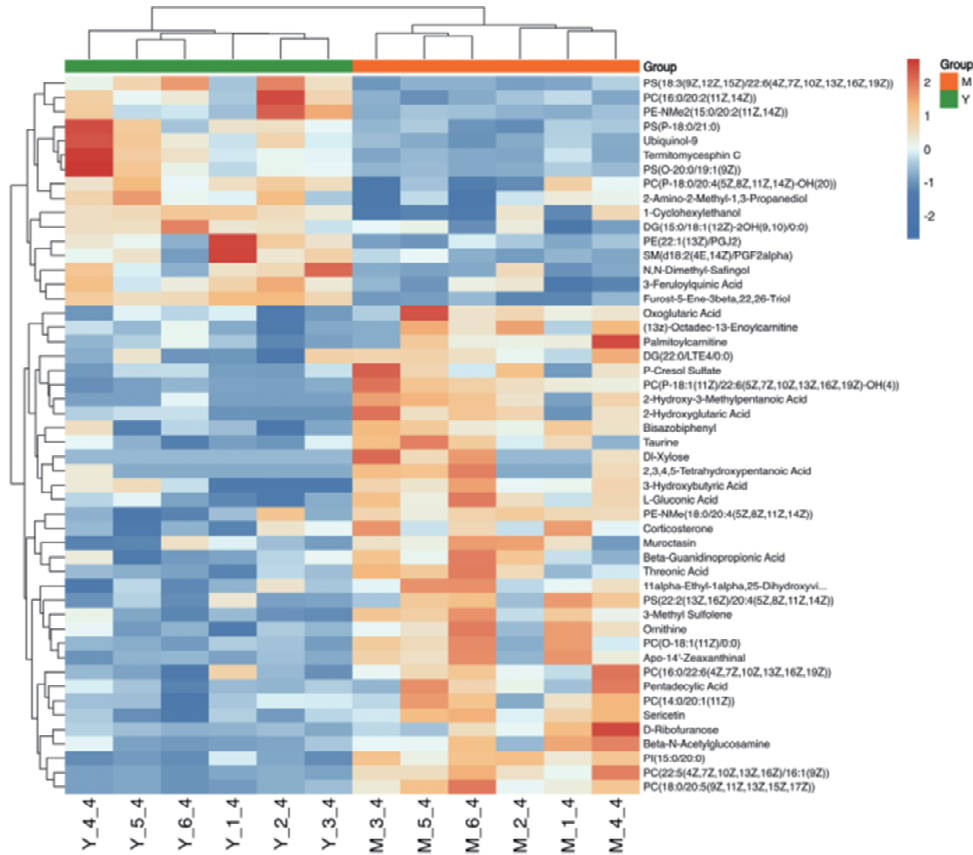


图 6 模型组与空白组差异代谢物聚类热图

2.5 差异代谢物通路富集 本研究基于 KEGG 数据库对差异代谢物的 KEGG ID 进行通路富集分析, 获得代谢通路富集结果。如图 7 所示, 差异代谢物的 KEGG Level3 水平分布图 (显示 P 值最小的 20 个通路)。四组间差异显著的 KEGG 途径, 主要参与 Metabolism 过程。20 条主要的代谢途径中, 对 5 条代谢

途径影响较大, 包括半乳糖代谢、ABC 转运体、癌症中的中枢碳代谢、氨基酰-tRNA 的生物合成、戊糖和葡萄糖醛酸的相互转化、逆行内源性大麻素信号传导。同时, 对精氨酸的生物合成、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、胰岛素抵抗、癌症中的胆碱代谢、甘油磷脂代谢等代谢途径也存在一定的影响。

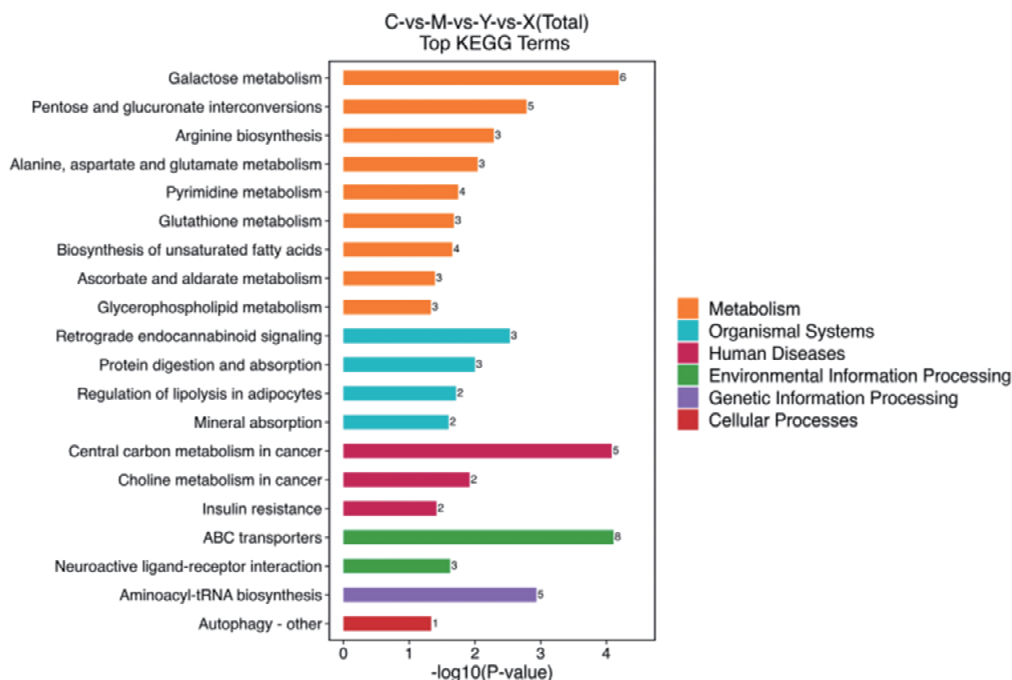


图 7 差异代谢物的 KEGG Level3 水平分布图

注: 横坐标为每条通路的 $-\log_{10}p$ 值, 纵坐标为不同通路名称, 柱子上的数字为注释到该通路的差异代谢物数量, 柱子不同颜色代表不同的 KEGG Level1 信息

为进一步探究形神共养防治方案对于 DD 大鼠的作用机制, 本研究基于 KEGG 数据库对差异代谢物进行代谢通路富集分析。结果显示, 形神共养防治方案作用于 DD 大鼠的关键节点涉及的信号通路, 筛选出 20 条上调的差异代谢途径, 如图 8 所示。形神

共养组与模型组比较, 上调的代谢通路有癌症中的中枢碳代谢、氨基酰-tRNA 的生物合成、蛋白质的消化和吸收、ABC 转运体、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸代谢等。

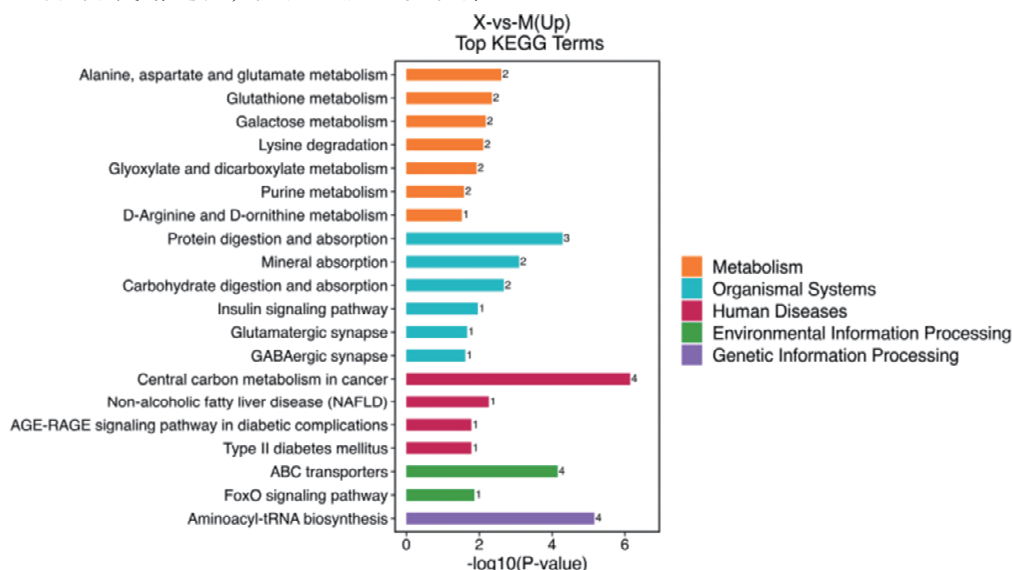


图 8 形神共养组与模型组相比的差异代谢途径

3 讨 论

在本研究中,血液代谢组学被用于分析 DD 大鼠血液中的代谢产物及代谢通路变化。通过对不同组别大鼠血液样本的检测,揭示了各组代谢状态的差异,并发现了多种与 DD 相关的潜在生物标志物。这些生物标志物不仅可用于疾病的诊断、预测和监测,还能形神共养防治方案的干预效果提供重要依据。血液样本中的代谢物质反映了机体各组织和器官的功能状态,能够全面揭示大鼠的整体健康状况,与形神共养防治方案多靶点、多方位的整体调节特点相呼应。

神经节苷脂 GA2 (d18: 1/18: 0) 是一种鞘磷脂,广泛存在于神经系统中,对神经细胞的识别、信号传递和细胞间相互作用具有重要作用。在本研究中,模型组的神经节苷脂 GA2 丰度水平显著上调,而形神共养组则显著下调了该代谢物的丰度。研究表明,血清中神经节苷脂的升高与神经系统疾病、代谢紊乱和遗传因素密切相关^[8-10]。此外,神经节苷脂会减弱胰岛素对经典靶点的作用,并作为胰岛素抵抗的标记物参与糖尿病的发展^[11-12]。同时,神经节苷脂还参与神经细胞信号传导和神经递质释放,这些过程与抑郁症的发生和发展密切相关^[13-14]。GM4 (d18: 1/16: 0) 与 GM4 (d18: 1/20: 0) 作为鞘脂类代谢产物,在模型组中显著上调,而在形神共养组中显著下调。研究表明,鞘脂代谢是连接脂质诱导的慢性炎症、胰岛素抵抗和抑郁症潜在生物标志物的重要介质^[15-17]。因此,形神共养方案可能通过调节鞘脂代谢,成为治疗 DD 的有效靶点。

磷脂酰胆碱 (PC)、磷脂酰丝氨酸 (PS)、磷脂酰乙醇胺 (PE) 均属于甘油磷脂类,参与代谢和信号传导。在本研究中,形神共养组显著下调了 PE 的丰度,同时上调了 PC 和 PS 的丰度。研究表明,PC 和 PS 与糖尿病呈负相关,而 PE 与糖尿病风险呈正相关^[18-20]。此外,PS 能够识别和清除凋亡细胞,调节血脂并抑制炎症成分的生成^[19]。模型组中 PS 含量显著下降,表明其抗炎作用减弱,进一步加速 DD 的炎症反应,而形神共养组中 PS 含量的升高则表明其可通过调节甘油磷脂类代谢,起到防治疾病的作用。溶血磷脂酰胆碱 (LysoPC) 作为一种甘油磷脂类代谢物,在模型组中显著上调,而在形神共养组中显著下调。研究表明, LysoPC 可作为抑郁症的潜在生物标志物^[21],其在肺纤维化伴抑郁大鼠模型中显著升高,经干预后含量显著降低^[22]。这一现象与本研究结果一致,表明形神共养方案能靶向性降解 LysoPC 含量,从而达到防治疾病的目的。

L-赖氨酸、L-天冬酰胺、L-谷氨酰胺均属于氨基酸衍生物,在形神共养组中显著上调。赖氨酸代谢与多种肾脏、心血管和内分泌疾病相关,其代谢

物水平与糖尿病呈负相关^[23-24]。研究表明,L-赖氨酸可以抑制蛋白质的非酶糖基化,保护糖尿病大鼠免受并发症的影响^[25]。天冬酰胺代谢物在糖尿病和肥胖人群中显著减少^[26],而谷氨酰胺通过谷氨酸循环在糖尿病代谢失调中发挥作用^[27]。高血糖会导致谷氨酰胺可用性丧失,进而引发谷氨酸兴奋性毒性,加剧糖尿病并发症的发生^[28-29]。因此,形神共养方案可能通过调节这些氨基酸代谢,改善 DD 的发展。

基于血液代谢组学非靶技术测得的差异代谢物,本研究进行了 KEGG 通路富集分析。结果显示,形神共养防治方案对 DD 大鼠的潜在机制可能涉及丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、甘油磷脂代谢、氨酰 tRNA 生物合成、ABC 转运蛋白等通路。这些通路的变化表明,形神共养方案通过多靶点调节,改善 DD 大鼠的炎症状态,调整血糖和血脂水平,减轻抑郁症状。

与前人研究一致,高脂饲料诱导和 STZ 注射后,SD 大鼠血糖迅速升高。经过干预后,中药组和形神共养组均能显著降低 DD 大鼠的血糖水平,但形神共养组的效果更为显著。行为学检测表明,中药组和形神共养组均能有效缓解由慢性不可预见性应激 (CUMS) 造模引起的抑郁样行为,并展现出抗抑郁效果。然而,仅形神共养组在旷场实验中表现出显著的抗抑郁作用。

综上所述,形神共养防治方案通过调节多种代谢通路,显著改善了 DD 大鼠的血糖水平和抑郁症状,显示出良好的干预效果。这些结果进一步证实了形神共养方案在多靶点、多方位调节机体代谢方面的优势,为糖尿病合并抑郁症的防治提供了新的思路和方法。本研究为形神共养在糖尿病合并抑郁症中的应用提供了初步的代谢组学证据,但仍有一些问题值得进一步探讨,考虑到抑郁症与糖尿病患者血管并发症的风险密切相关,未来研究还可以探讨形神共养对血管并发症的潜在影响,为临床应用提供更全面的理论支持。

参考文献

- [1] Zheng Y, Ley S H, Hu F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14 (2): 88-98.
- [2] Basiri R, Seidu B, Rudich M. Exploring the interrelationships between diabetes, nutrition, anxiety, and depression: implications for treatment and prevention strategies [J]. Nutrients, 2023, 15 (19): 4226.
- [3] Diabetes is "a pandemic of unprecedented magnitude" now affecting one in 10 adults worldwide [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 181: 109133.
- [4] Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo N C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109118.

- [5] 梁悦, 王长虹, 程雪梅, 等. 一贯煎的处方考证和临床应用研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27 (22): 15-22.
- [6] 贾岚, 王蕾蕾, 孟靛, 等. 白芍总苷对大鼠化学性肝损伤与肝阴虚证结合模型的影响和机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51 (07): 1885-1892.
- [7] 田瀚举, 张维方, 贾豪, 等. 经典名方一贯煎汤剂指标成分含量测定及量值传递分析 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34 (01): 113-118.
- [8] 赵芳, 张明霞, 武全莹. 从护理角度解读《2022 年版中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》 [J]. 护理实践与研究, 2023, 20 (09): 1263-1268.
- [9] McDonald M, Alhusen J. A review of treatments and clinical guidelines for perinatal depression [J]. J Perinat Neonatal Nurs, 2022, 36 (3): 233-242.
- [10] Pinchevsky Y, Butkow N, Raal F J, *et al.* Demographic and clinical factors associated with development of type 2 diabetes: a review of the literature [J]. Int J Gen Med, 2020, 13: 121-129.
- [11] Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Gangliosides contribute to vascular insulin resistance [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (8): 1819.
- [12] 高金龙. 基于代谢组学研究 n-3 多不饱和脂肪酸对妊娠期糖尿病母鼠的子代成年后的影响及机制 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [13] Guo ZW. Ganglioside GM1 and the central nervous system [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (11): 9558.
- [14] Jesulola E, Micalos P, Baguley I J. Understanding the pathophysiology of depression: from monoamines to the neurogenesis hypothesis model—are we there yet? [J]. Behav Brain Res, 2018, 341: 79-90.
- [15] Jung S H, Han J H, Park H S, *et al.* Effects of unaltered and bio-converted mulberry leaf extracts on cellular glucose uptake and antidiabetic action in animals [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19 (1): 1-12.
- [16] Sun L, Yang Z, Zhao W, *et al.* Integrated lipidomics, transcriptomics and network pharmacology analysis to reveal the mechanisms of Danggui Buxue Decoction in the treatment of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114699.
- [17] Frajerman A, Kebir O, Chaumette B, *et al.* Membrane lipids in schizophrenia and early phases of psychosis: Potential biomarkers and therapeutic targets? [J]. Encephale, 2020, 46 (3): 209-216.
- [18] Fang X, Miao R, Wei J, *et al.* Advances in multi-omics study of biomarkers of glycolipid metabolism disorder [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2022, 20: 5935-5951.
- [19] 高金青, 许清松, 方永青, 等. 肥胖 2 型糖尿病前期肝脏脂肪异位沉积的脂质代谢研究 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39 (07): 74-81.
- [20] Razquin C, Toledo E, Clish C B, *et al.* Plasma lipidomic profiling and risk of type 2 diabetes in the predimed trial [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (12): 2617-2624.
- [21] Bai S, Xie J, Bai H, *et al.* Gut Microbiota-derived inflammation-related serum metabolites as potential biomarkers for major depressive disorder [J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 3755-3766.
- [22] 蔡萧君, 王钦, 江柏华, 等. 基于粪便代谢组学技术丹贝益肺方对肺纤维化伴抑郁大鼠的作用机制研究 [J]. 山西医科大学学报, 2022, 53 (02): 175-181.
- [23] Tan Y, Chrysopoulou M, Rinschen M M. Integrative physiology of lysine metabolites [J]. Physiol Genomics, 2023, 55 (12): 579-586.
- [24] Zhao C, Ge J, Li X, *et al.* Integrated metabolome analysis reveals novel connections between maternal fecal metabolome and the neonatal blood metabolome in women with gestational diabetes mellitus [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 3660.
- [25] Ebrahimi S M, Bathaie S Z, Faridi N, *et al.* L-lysine protects C2C12 myotubes and 3T3-L1 adipocytes against high glucose damages and stresses [J]. PLoS One, 2019, 14 (12): e0225912.
- [26] ĎáSKOVÁ N, MODOS I, KRBCOVÁ M, *et al.* Multi-omics signatures in new-onset diabetes predict metabolic response to dietary inulin: findings from an observational study followed by an interventional trial [J]. Nutr Diabetes, 2023, 13 (1): 7.
- [27] Du X, Yang L, Kong L, *et al.* Metabolomics of various samples advancing biomarker discovery and pathogenesis elucidation for diabetic retinopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1037164.
- [28] Eleftheriou C G, Ivanova E, Sagdullaev B T. Of neurons and pericytes: the neuro-vascular approach to diabetic retinopathy [J]. Vis Neurosci, 2020, 37: E005.
- [29] Forrester J V, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy [J]. Front Immunol, 2020, 11: 583687.

(收稿日期 2025-01-23)