

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.17.019

综 述

代谢组学技术在中医药防治缺血性脑血管病研究中的应用

孟胜喜, 霍清萍*, 王兵, 彭文波, 王宇新, 梁芳, 黄侃, 汪天湛

(上海交通大学附属第六人民医院, 上海市宜山路 600 号, 200233)

摘要 代谢组学作为一种整体性研究方法, 具有整体、动态、综合分析等特点。目前代谢组学已应用于缺血性脑血管病 (ICVD) 中医证候的生物学基础、中药复方防治 ICVD 的机制等研究中, 为揭示 ICVD 中医证候本质, 中医药早期诊断及防治 ICVD 提供了新思路和新方法。

关键词 代谢组学; 缺血性脑血管病; 脑卒中; 中医证候; 内源性代谢物

代谢组学 (metabolomics) 是定量测定机体对病理生理刺激或遗传因素改变所产生的动态多参数代谢应答的一种方法, 由英国帝国理工大学 Nicholson 等于 1999 年首次提出^[1]。它作为生物体整体功能状态的“生化表型”^[2], 可以从分子层面更加系统全面地阐释疾病病理变化及发病机制, 探寻疾病的特异性生物标志物, 为防治疾病提供理论基础和临床客观依据^[3], 并反映了机体的整体代谢应答及其动态变化, 是生物信息传递的末端^[4]。

缺血性脑血管病 (ischemic cerebrovascular disease, ICVD) 具有发病率高、致残率高、死亡率高、复发率高和并发症多等诸多特点^[5]。中医药在防治缺血性脑血管病方面一直发挥着重要作用, 然而目前对缺血性脑血管病的中医病因病机、证候及治疗等方面的研究仍局限于“还原论”的思维模式, 这已经成为缺血性脑血管病的中医药现代研究发展的瓶颈。我们认为, 代谢组学的出现为中医药防治缺血性脑血管病提供了良好的切入点和平台, 代谢组学技术将会成为缺血性脑血管病中医药研究的一个强有力的工具。

1 不同内源性代谢物与缺血性脑血管病

近些年经过大量缺血性脑血管病代谢组学方面的实验研究和实验筛选, 目前检测到的常用内源性

代谢物有氨基酸类、能量代谢物类和其他类, 其中研究和应用最多的内源性代谢物检测指标为氨基酸类、能量代谢物类^[6]。

1.1 氨基酸类

兴奋性氨基酸 (EAAs)。包括谷氨酸 (Glu)、N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA)。脑内 EAAs 的浓度变化与脑缺血损伤程度呈正相关性, 当脑缺血再灌注后细胞外的 Glu 无法被转运至细胞内, Glu 转运体发生逆转, 将细胞内的 Glu 转运至细胞外, 以致细胞间隙 Glu 维持在较高水平, 持续兴奋神经元, 从而变性坏死^[7]。NMDA 型受体是缺血性神经元损伤的关键因素之一^[8], 脑缺血时, NMDA 型受体亚单位 2B 可以抑制条件刺激诱导的长时程增强, NMDA 型受体亚单位 2A 可以促进条件刺激长时程增强^[9]。

牛磺酸可以减轻 H_2O_2 引起的神经元损伤, 从而保护神经^[10]; 脑缺血缺氧中牛磺酸拮抗 EAAs 的神经毒性, 调节 Ca^{2+} 稳态, 减少一氧化氮 (NO) 和自由基产生, 抗脂质过氧化, 降低脑缺血中细胞凋亡的发生及影响缺氧诱导因子的表达, 保护脑缺血再灌注神经元损伤^[11]。

血浆同型半胱氨酸 (Hcy) 水平与缺血性脑卒中的神经功能缺损程度相关。高 Hcy 血症是缺血性脑卒中的独立危险因素, 也是对卒中后神经功能缺损程度预后的预测指标之一^[12]。同时 Hcy 也是缺血性卒中病理生理研究的重要生物标志物^[13]。

N-乙酰天门冬氨酸 (NAA) 将很有可能作为

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目 (15401933300); 上海市卫生计划委员会项目 (ZY3-LCPT-2-2007)

* 通讯作者: huqingping005@163.com, (021) 24058407

早期神经系统变性疾病血清标志物的一种筛查指标^[14]。

1.2 能量代谢物类

葡萄糖是脑耗能的唯一来源^[15]。乳酸是神经元在缺血缺氧时利用能量的重要代偿机制。乳酸堆积与缺血时脑细胞受损的病理机制有关,可作为早期脑梗死诊断的敏感指标^[16]。高能磷酸化合物(ATP)和乳酸是缺血性脑卒中的重要生物标志物^[17]。NO可能通过抑制E-选择素起到早期神经保护作用^[18]。脂蛋白A是脑血管疾病的生物标志物和诊断标记物^[19]。花生四烯酸(AA)及其代谢产物作用于神经元和胶质细胞,破坏细胞膜结构,抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性;作用于脑血管内皮细胞,增加血管通透性,增多组织液的生成,引起脑水肿^[20-21]。

1.3 其他

5-羟色胺(5-HT)是一种广泛存在于中枢神经系统内的神经递质^[22]。内皮素(ET)参与脑血管病的病理生理过程,可作为反映脑血管病病情轻重及判断预后的一种重要参考指标^[23]。血清ET-1水平与神经功能缺损程度具有显著的正相关性;脑梗死灶大小与血浆ET呈正相关^[24]。正常情况下,机体内源性代谢物处于相对平衡状态。在脑缺血缺氧等状态下,各条代谢通路的平衡状态被破坏,代谢物的分解或合成出现障碍,导致相关代谢通路出现紊乱如Glu转运体发生逆转、细胞间隙Glu维持在较高水平、持续兴奋神经元等,进一步引发相应的症状及病理状态如神经元坏死、血管的通透性增加、组织液的生成增多等。我们可以借助代谢组学技术,运用高通量高精密度仪器以及多维数据处理方法,探寻、锁定特异性生物标志物或标志物群,分析内源性代谢物的变化,为缺血性脑血管病的临床诊治提供客观、准确、甚至可量化的指标和依据。

2 代谢组学与缺血性脑血管病的证候相关研究

中医证候是一个非线性的“内实外虚”“动态时空”和“多维界面”的复杂巨系统。收集、分析某一证候群的尿液或者血清样本等,以现代分析技术建立相应的指纹图谱以及特异性代谢表达图谱,剖析其代谢轮廓,筛选出表征“证候”的客观生物标记物,有可能揭示证候规律的物质基础。代谢组学通过整合已经发生结果的生物体系输出的多维信息,逆向分析其内在的动态联系^[25]。因而代谢组学技术是揭示证候物质基础的一种重要实验

手段,可以为中医证候本质的阐释提供强大的技术与条件支持。目前国内外学者已经对内源性代谢物与缺血性脑血管病的中医证候的相关性进行了非常有益的探索和研究,发现并证实了Hcy、NO、ET、组织纤溶酶原激活物(tPA)、组织纤溶酶原抑制物(PAI)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等与缺血性脑血管病的中医证候均有一定的相关性,有些内源性代谢物可能是缺血性脑血管病某些中医证候的特异性指标。

2.1 Hcy与缺血性脑血管病的中医证候

吴晓伟等^[26]研究发现,在急性缺血性脑血管病患者中,痰热腑实证神经功能缺损程度最重,肝阳上亢证次之,风痰瘀阻证最轻。三个证型中,Hcy水平由高到低的顺序为:痰热腑实证、肝阳上亢证、风痰瘀阻证,Hcy水平随着神经功能缺损程度加重而升高。因此,Hcy可以作为衡量患者神经功能缺损程度的指标。周丽鹏^[27]在临床中发现,对于缺血性中风恢复期患者,在风证证型中,高Hcy、高血压病史和心脏病史所占比例较高;在痰证证型中,高Hcy、高血压病、脑卒中史、吸烟史和心脏病史所占比例较高;在火热证证型中,高血压病史、脑卒中史和吸烟史所占比例较高。所以缺血性中风病恢复期患者中各证候分布遵循着一定的规律性,中医证候两两之间的生物学指标也有一定的差异性。

2.2 NO、ET与缺血性脑血管病的中医证候

翁超明^[28]研究发现,在缺血性中风恢复期患者中,痰热证、痰瘀证、痰浊证、风热证的NO水平显著高于其他组,且痰热证最高;气虚证、气虚血瘀证及气阴虚证的NO水平显著低于其他组;实证患者NO水平显著高于虚证患者;各证型的ET水平也存在明显差异,ET水平为:阴虚阳亢证>风热证>痰瘀证>痰热证>血瘀证>痰浊证>气虚血瘀证>气阴虚证>气虚证,阴虚阳亢证、风热证的ET水平显著高于其他证型。

2.3 tPA、PAI、TNF- α 与缺血性脑血管病的中医证候

翁超明^[29]发现,在脑梗死急性期患者中,痰热证、血瘀证、阴虚阳亢证tPA和PAI水平均显著高于其他证型,阴虚阳亢证tPA水平最高,血瘀证PAI水平最高。因此,tPA、PAI分别对脑梗死急性期阴虚阳亢证、血瘀证有相对特异性,可作为阴虚阳亢证、血瘀证的微观化指标;同时还发现,在脑梗死急性期患者中,痰热证、痰瘀证、血瘀证及

风热证患者 TNF- α 水平显著高于其他证型, 痰热证最高, 表明这些证型的炎症反应程度均较剧烈, 气虚证、气虚血瘀证 TNF- α 水平都较低, 这也从另一方面反映了患者脑组织的损伤程度。TNF- α 的表达参与了脑缺血再灌注损伤病理过程, 起到损伤、保护和修复多重作用, 但因神经元的不可再生性, 所以其损害作用更为明显^[6]。

由此看来, 这些内源性代谢物或可作为缺血性脑血管病患者中医证候的微观化指标, 为揭示缺血性脑血管病的中医证候的客观物质基础提供了重要依据。

3 代谢组学与缺血性脑血管病的中医药防治研究

近年来, 随着代谢组学研究的不断发展和深入, 代谢组学在缺血性脑血管病的中医药防治中起着越来越重要的作用, 也越来越受到国内外学者的重视。近年来, 有学者在临床中运用复方菖蒲益智汤、血府逐瘀汤、通塞脉微丸、芎芪合剂、脑脉通、复方天麻蜜环糖肽片、黄连解毒汤等对缺血性脑血管病患者的内源性代谢物的作用和影响进行观察, 发现和证实了部分内源性代谢物的变化规律。

3.1 复方菖蒲益智汤

徐丽娟等^[3] 研究发现, 脑缺血再灌注损伤小鼠急性期脑组织中 Glu 明显升高, 而复方菖蒲益智汤可以显著降低 Glu 水平, 减轻脑缺血再灌注损伤。

3.2 血府逐瘀汤

刘建仁等^[2] 采用氢谱核磁共振技术测定大鼠脑挫裂伤后血浆代谢物变化, 发现大鼠脑挫裂伤后, 血浆中 NAA、 γ -氨基丁酸 (GABA)、肌酸 (Cre)、牛磺酸等含量均下降, 乳酸、Glu、胆碱 (Cho) 等浓度均升高, 血府逐瘀汤可升高 NAA、GABA、肌酸和牛磺酸水平, 降低乳酸、Glu 和胆碱水平, 从而促进脑挫裂伤后缺血缺氧状态的改善, 阻止继发性脑损害, 修复脑损伤。

3.3 通塞脉微丸

涂佳玉等^[3-34] 采用气相色谱-质谱技术发现, 在大鼠缺血性中风模型中, 丙氨酸、丝氨酸、甲硫氨酸、柠檬酸、组氨酸、AA 和二十二碳六烯酸 (DHA) 的含量明显升高, 而核糖、6-磷酸葡萄糖和肌苷的含量显著下降, 表明脑组织中这 10 种内源性物质为脑缺血的潜在生物标志物。通塞脉微丸可以使得这些内源性物质得到了不同程度的恢复, 尤其对 AA 和 DHA 有明显的调节作用。

3.4 芎芪合剂

付于等^[3] 采用组织生化与核磁共振代谢组学的方法研究发现, 在缺血再灌注损伤 MCAO 模型中, 血浆 Glu、天冬氨酸 (Asp) 水平均升高, 苏氨酸 (Thr)、丙氨酸 (Ala) 与血糖代谢水平降低, 芎芪合剂可降低血浆 Glu、Asp、乳酸、肌酸、胆碱水平, 升高苏氨酸、丙氨酸以及血糖水平, 从而调节缺血再灌注后的代谢平衡, 改善脑缺血再灌注损伤。

3.5 脑脉通

陈小铭等^[6] 研究发现, 对于局灶性脑缺血再灌注大鼠模型, 脑脉通可以升高其 ATP 水平, 降低乳酸水平, 从而减轻脑缺血再灌注损伤。

3.6 脑脉通复方提取物

陈曦等^[7] 应用 NMR 和主成分分析方法发现, Wistar 大鼠局灶性脑缺血再灌注模型中, 血浆中谷氨酰胺、牛磺酸、酪氨酸、乳酸水平明显升高, 脂类、胆固醇、3-羟基丁酸、NAA、乙酰乙酸、Glu、胆碱水平显著降低, 脑脉通复方提取物可以改善脑缺血再灌注后的代谢紊乱, 减轻脑缺血再灌注损伤。

3.7 复方天麻蜜环糖肽片

康平等^[8] 通过临床研究发现, 对于慢性脑供血不足患者, 复方天麻蜜环糖肽片可以明显升高患者血浆中 NO 水平, 降低 ET 水平, 提高慢性脑供血不足患者认知功能。

3.8 黄连解毒汤

有研究者应用 NMR 代谢组学方法发现, 对于缺血性脑中风大鼠模型, 黄连解毒汤可降低其血浆中脂蛋白、丙氨酸、N 乙酰半胱氨酸、1-油酰基-2-乙酰基-sn-丙三醇、 β -葡萄糖、甘油水平, 升高 α -葡萄糖水平, 从而改善脑缺血再灌注后的代谢紊乱^[9]。

因而我们认为, 如果将这些内源性代谢物作为中医药防治缺血性脑血管病的客观疗效标志物, 可以大大促进中医药防治缺血性脑血管病研究的客观化、标准化和国际化。

4 总结与展望

代谢组学技术将可能使中医药防治缺血性脑血管病研究从过去主要以经验为基础转变为以科学方法和客观标准为基础的现代研究。收集缺血性脑血管病不同证候患者的代谢产物, 以代谢组学方法找出缺血性脑血管病不同证候特异的标志性代谢产物或其代谢网路的改变, 用生物信息学方法分析生物标志物的功能, 确定该病中医证候相关的代谢谱。

全面综合分析标准证型中不同的客观生物学指标,探索病-证-物质基础三者之间的相关联系,搭建缺血性脑血管病证结合的物质基础数据库体系,运用现代流行病学、统计学等各种方法,揭示缺血性脑血管病中医证候本质。在此基础上,以临床反复验证有效的中药复方进行干预治疗,观察其对机体生物标记物的作用和影响,通过以方测证的方法确认生物标记物的临床意义以及方证对应关系,全面阐释缺血性脑血管病的动态演变和中医证候的物质基础,将会为缺血性脑血管病的中医证候研究和中医药防治缺血性脑血管病找到恰当的切入点和开拓新的研究思路。将代谢组学技术运用到中医药防治缺血性脑血管病之中,既发挥了代谢组学对缺血性脑血管病诊断灵敏性的优势,又能广泛、动态地阐释缺血性脑血管病的效应机制。代谢组学有助于发现和验证缺血性脑血管病发病机制和中医药作用机制,此项技术的应用必将会大大促进和提高缺血性脑血管病的中医药诊疗水平。

参考文献

- [1] NICHOLSON JK, LINDON JC, HOLMES E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. *Xenobiotica*, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [2] NICHOLSON JK, LINDON JC. Systems biology: Metabonomics [J]. *Nature*, 2008, 455(7216): 1054-1056.
- [3] WANG P, WANG Q, YANG B, et al. The Progress of metabolomics study in traditional Chinese medicine research [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(7): 1281-1310.
- [4] ZHANG A, SUN H, YAN G, et al. Metabolomics for biomarker discovery: moving to the clinic [J]. *Biomed Res Int*, 2015; 354671. doi: 10.1755/2015/354671.
- [5] FUIRE KL, KASNER SE, ADAMS RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. *Stroke*, 2011, 42(1): 227-276.
- [6] 刘贝, 梁生旺. 代谢组学在缺血性脑卒中研究中的进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(7): 828-834.
- [7] 付于. 脑缺血再灌注损伤神经细胞非谷氨酸依赖性钙离子通道研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(7): 1285-1286.
- [8] CHO T, RYU JK, TAGHIBIGLOU C, et al. Long-term potentiation promotes proliferation/survival and neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76860. doi: 10.1371/journal.pone.0076860.
- [9] 王璐, 霍帅, 工亚飞, 等. 慢性脑缺血模型大鼠神经突触可塑性与 N-甲基-D-天门冬氨酸型受体 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(40): 6498-6503.
- [10] 高丽艳, 朱东亚. 牛磺酸对氧化应激损伤的神经保护作用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(8): 1072-1076.
- [11] GHANDFOROUSH-SATTARI M, MASHAYCKHI SO, NEMATI M, et al. Changes in plasma concentration of taurine in stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 496(3): 172-175.
- [12] 宋春霞, 李亚军, 张世俊, 等. 血同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中严重程度的关系 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(6): 547-548.
- [13] JUNG JY, LEC HS, KANG DG, et al. 1H-NMR-based metabolomics study of cerebral infarction [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1282-1288.
- [14] 沈小平, 王士列, 刘建平, 等. 血清 N-乙酰天门冬氨酸与早期神经系统变性疾病的相关性研究 [J]. *中国医学创新*, 2015, 12(21): 45-47.
- [15] 刘颖. 缺血性脑血管病和阿尔茨海默病脑组织中葡萄糖转运蛋白及其作用的研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2011.
- [16] 胡珺, 陈芸芸, 邢东明, 等. 脑缺血时乳酸的生成、转运、代谢和利用 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(3): 284-288.
- [17] 陈晓晴, 黎萍, 罗小平, 等. 大鼠缺血缺氧过程脑皮层神经化学物质的变化 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2008, 29(5): 536-540.
- [18] 盛文利, 李锐, 徐晓伟, 等. E-选择素介导的大鼠脑缺血再灌注后继发炎症损伤的实验干预 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2007, 28(1): 48-58.
- [19] BODEN-ALBALA B, KARGMAN DE, LIN IF, et al. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: the northern manhattan stroke study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30(3): 237-243.
- [20] 赵建国. 脑梗死 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 9-30.
- [21] 郭歌. 花生四烯酸代谢产物与动脉粥样硬化 [J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(5): 526-530.
- [22] 周航宇, 姜淮芜, 王明佳. 5-羟色胺及其受体研究进展 [J]. *山东医药*, 2014, 54(12): 90-93.
- [23] 张帅, 陈颖, 高树彪, 等. 内皮素与神经系统疾病关系的研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(7): 1020-1022.
- [24] 赵华头, 汪杏, 徐旭然, 等. 急性缺血性脑血管病患者血清内皮素以及血糖、肌酐、尿素氮水平的研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(13): 90-92.
- [25] 简维雄, 袁肇凯. 再论代谢组学与证候的相关性研究 [J]. *中医杂志*, 2012, 53(3): 181-184.

(下转第 1521 页)

无触痛。面色黄，体胖，舌质淡胖有齿痕，苔白腻，脉沉细无力。双手指雷诺征阳性。风湿病抗体检查：抗核抗体免疫球蛋白（ANA）（+）1：100，核仁型。免疫全项检查：免疫球蛋白 G 24.50 g/L。血常规、尿常规、肺 X 线检查均正常。诊断：硬皮病。中医证型：脾肾阳虚，痰瘀互结。治法：温阳补气，行气化痰，醒脾化痰。处方：黄芪 30 g，淫羊藿 10 g，桂枝 10 g，干姜 10 g，细辛 3 g，枳实 10 g，当归 10 g，丹参 30 g，鸡血藤 30 g，白术 10 g，苍术 10 g，清半夏 10 g，茯苓 15 g，陈皮 10 g，砂仁 6 g，木香 10 g。方中黄芪、淫羊藿、桂枝、干姜、细辛温阳补气，黄芪、桂枝补心阳，黄芪、淫羊藿、干姜补脾肾阳气；配枳实、陈皮、木香补气行气；当归、丹参、鸡血藤活血化瘀；白术、苍术、清半夏、茯苓、陈皮、砂仁、木香健脾祛湿化痰。服药两周后，自觉精神状态好转，腹胀减轻，四肢渐温，体质渐复。原方加强活血化瘀之力，加桃仁 10 g、红花 10 g、川芎 10 g，加减服药 1 个月后硬化皮损开始软化，肿胀消退，红斑区皮温仍低，全身症状好转，精力较前充沛，大便正常。痰瘀渐消，治疗转为扶助正气改善体质，加强补脾肾作用，巩固疗效。原方加杜仲 10 g、山药 15 g，易桂枝为肉桂 10 g，随症加减服药 2 个月，硬化皮损基本恢复正常，红斑消退，皮温正常，查

ANA（-），其他实验室指标正常，体力强，四肢温。治疗过程未采用西药治疗。

4 结论

辨证论治是中医学的精髓，审因论治从证候入手展开分析可以帮我们找到疾病本质，找到治疗的方向。中医注重治未病，注重体质的调整，强调早期治疗，治疗疾病于萌芽中。痰瘀的形成是慢性过程，阳虚、气虚、气滞是其形成的体质基础，如果临床能在疾病早期改善虚、滞体质，减缓痰、瘀的形成，并且积极治疗痰、瘀使其尽早消散，可使硬皮病的发展得到很好控制，并有治愈的可能。硬皮病发病因素多机制复杂，治疗棘手，中医辨证论治认为虚、滞、痰、瘀与硬皮病的发生发展有密切关系，由此为硬皮病的治疗拓宽了思路。

参考文献

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 815.
 - [2] 赵党生, 王凤仪. 硬皮病血瘀证机制研究述评 [J]. 中医研究, 2011, 24(2): 4-6.
 - [3] 罗鸯鸯, 肖嵘, 吴尚洁. 硬皮病相关间质性肺疾病发病机制的研究进展 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2012, 32(2): 140-144.
- (收稿日期: 2015-10-27; 修回日期: 2015-11-23)
编辑: 黄 健

(上接第 1518 页)

- [6] 吴晓伟. 急性缺血性脑血管病不同证型同型半胱氨酸水平的临床观察研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [7] 周丽鹏. 缺血性中风恢复期中医证候分布规律及其与相关生物学指标的关系研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [8] 翁超明. 急性脑梗死中医证候与血浆 ET 及 NO 关系研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(1): 61.
- [9] 翁超明, 陈信义. 急性脑梗死中医证候与 t-PA 及 PAI 关系研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(1): 60-62.
- [10] 翁超明. 急性脑梗死中医证候与相关指标研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2002.
- [11] 徐丽娟, 臧春柳, 蔡月花, 等. 复方菖蒲益智汤对脑缺血再灌注损伤小鼠脑组织谷氨酸及血清 Ca²⁺ 活性影响的研究 [J]. 北京中医药, 2015, 34(7): 517-520.
- [12] 刘建仁, 黎启明, 易铭佳, 等. 血府逐瘀汤促进大鼠脑损伤修复机理的代谢组学研究 [J]. 新中医, 2014, 46(5): 206-209.
- [13] 涂佳玉, 阿基业, 文红梅, 等. 通塞脉微丸干预缺血性脑中风大鼠的脑组织代谢组学研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(10): 1467-1471.

- [4] 涂佳玉, 阿基业, 王广基, 等. 通塞脉微丸干预缺血性中风模型大鼠的血浆代谢组学研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 1028-1033.
 - [5] 付于, 夏天, 颜贤忠, 等. 芍药苷对脑缺血再灌注损伤大鼠兴奋性氨基酸含量及代谢组学的影响 [J]. 中医杂志, 2009, 50(9): 831-834.
 - [6] 陈小铭, 倪立, 李金恒, 等. 脑脉通对大鼠局灶性脑缺血灌注损伤的保护作用 [J]. 医学研究生学报, 2003, 16(4): 256-259.
 - [7] 陈曦, 杨永霞, 王淑美, 等. 基于 NMR 代谢组学研究脑脉通复方提取物对大鼠脑缺血再灌注模型的影响 [J]. 中草药, 2012, 3(1): 97-102.
 - [8] 康平, 朱海清, 邓宝国, 等. 复方天麻蜜环糖肽片对慢性脑供血不足患者血浆一氧化氮和内皮素、脑血流动力学及认知功能的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(21): 1831-1833.
 - [9] WANG PR, WANG JS, YANG MH, et al. Neuroprotective effects of Huang-Lian-Jie-Du-Decoction on ischemic stroke rats revealed by 1H NMR metabolomics approach [J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 88: 106-116. doi: 10.1016/j.jpba.2013.08.025.
- (收稿日期: 2015-12-10; 修回日期: 2016-01-05)
编辑: 黄 健