

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.031

脑卒中的代谢组学研究进展*

谭 群,熊 昕[△]

(重庆市中医院脑病科,重庆 400011)

摘要:目的 分析脑卒中的代谢组学研究现状。方法 收集国内外文献,分析脑卒中(缺血性、出血性)及中药治疗脑卒中后的代谢组学变化。结果与结论 代谢组学从糖代谢、氨基酸代谢、脂代谢、叶酸循环代谢等途径研究脑卒中后的代谢变化,发现新的生物标志物和代谢物通路,有助于进一步阐明中医药治疗脑卒中的作用机制和确切靶点,丰富中医药内涵。目前的研究以缺血性脑卒中为主,出血性脑卒中的相关研究较缺乏;且主要集中于筛选差异性代谢物,未对差异性代谢物的特异性和敏感性进行深入研究。需进一步验证代谢物相关通路,开展中医药防治脑出血相关代谢组学研究。

关键词:脑卒中;代谢组学;生物标志物;代谢途径;研究进展

中图分类号:R96

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0128-04

Research Progress of Metabonomics in Stroke

TAN Qun, XIONG Xin

(Department of Encephalopathy, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China 400011)

Abstract: Objective To analyze the research status of metabonomics in stroke. **Methods** The literature at home and abroad was searched to analyze the stroke (ischemic and hemorrhagic stroke) and metabonomic changes of stroke treated with traditional Chinese medicine (TCM). **Results and Conclusion** The research of metabolic changes after stroke is carried out from the aspects of glucose metabolism, amino acid metabolism, lipid metabolism and folate cycle metabolism of metabolomics to find new biomarkers and metabolite pathways, which is helpful to further clarify the action mechanism and exact target of TCM in the treatment of stroke and enrich the connotation of TCM. The current researches are mainly ischemic stroke, and there is a lack of related research on hemorrhagic stroke. The researches mainly focus on screening differential metabolites, and there is no in-depth research on the specificity and sensitivity of differential metabolites. It is necessary to further verify metabolite-related pathways and carry out metabolomics research related to the prevention and treatment of intracerebral hemorrhage with TCM.

Key words: stroke; metabolomics; biomarkers; metabolic pathway; research progress

在我国,脑卒中为致残和致死的主要疾病。我国每年新发脑卒中患者约200万例,且仍以每年8.7%的速度迅速增长^[1],中国人群卒中终生风险为全球最高^[2]。脑卒中的诊断和治疗依赖影像学检查,但存在转运患者、辐射等弊端。因此,寻找有助于脑卒中诊断和观察病情演变的生物标志物具有临床意义,但目前尚无理想的卒中生物标志物。常用的分子生物标志物可源于血液、体液、脑脊液等,包括蛋白质、代谢物、脂质和核糖核酸等类型。目前常用的生物标志物如高敏感的心肌肌钙蛋白T可指导心肌梗死的诊断^[3]、D-二聚体可用于肺栓塞的诊断^[4]。代谢组学是继基因组学和蛋白质组学后发展起来的一门学科,可有效地研究整个生物体的代谢状态,并可对低分子量代谢产物进行定性和定量分析^[5]。代谢组学已广泛运用于心血管病^[6]、糖尿病^[7]、肾脏病^[8]及肿瘤^[9]等疾病的研究中。脑卒中可分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中2个主要亚型。缺血性脑卒中更常见,其特征是血栓和动脉阻塞导致血流中

断。近年来,脑卒中相关代谢组学研究发现,多种(如氨基酸、糖、脂类、叶酸等)代谢物的质量浓度发生了明显变化。中医药治疗脑卒中历史悠久,代谢组学采用自上而下的研究策略来研究机体在受到外界刺激和扰动后整体的代谢变化,这与传统中医药的整体思维模式相吻合,中医治疗脑卒中会引起代谢组学变化。为此,将对不同类型脑卒中的代谢组学进展及基于代谢组学的中医药治疗脑卒中的研究现状进行分析。

1 缺血性脑卒中

脑缺血导致神经元损伤,导致氧和能量迅速耗竭,引起氧化应激、炎症、血脑屏障损害及兴奋性氨基酸释放^[10]。这一过程涉及糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢等途径。

糖代谢:丙酮酸、乳酸、柠檬酸盐等为糖代谢相关产物。张天舒等^[11]研究发现,模型大鼠局部病灶脑缺血后单磷酸腺苷含量降低,尿嘧啶及乳酸水平明显升高。JUNG等^[12]发现,脑梗死患者尿液中柠檬酸盐水平降

*基金项目:国家中医药管理局中医药循证能力建设项目[2019XZZX-NB014];重庆市科研机构绩效激励引导专项[jxyn2019-2-1]。

第一作者:谭群,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管病,(电子信箱)natur2012@163.com。

[△]通信作者:熊昕,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为脑血管病,(电子信箱)1276072745@qq.com。

低,血液中丙酮酸和乳酸水平升高。LIU等^[13]发现,脑缺血模型小鼠丙酮酸和乳酸水平升高。这与脑缺血发生后脑组织氧含量下降及体内糖的无氧糖酵解增强相关。果糖-6-磷酸糖是糖酵解的产物之一,JIANG等^[14]研究发现,与健康对照组比较,缺血性脑血管病患者血清中的果糖-6-磷酸糖水平明显降低。

脂质代谢:脑缺血后低氧导致的能量代谢障碍,可使细胞膜离子泵的活性减弱,神经元去极化,花生四烯酸的释放增加。涂佳玉等^[15]采用气相色谱质谱联用技术研究发现,脑梗死模型大鼠脑组织中花生四烯酸水平较对照组明显升高。花生四烯酸在自由基诱导下发生过氧化反应,其产物是异前列腺素 F_2 。在急性脑梗死发病8 h内,血浆中异前列腺素 F_2 水平明显升高^[16]。JOVÉ等^[17]对短暂性脑缺血发作患者的卒中复发风险进行了研究,发现发病24 h内溶血卵磷脂水平降低与卒中复发明显相关,尤其是对于复发时间短于3个月的患者。张天舒等^[11]研究发现,模型大鼠脑缺血再灌注后3 h,细胞膜磷脂大量水解,且脑组织中三磷酸腺苷(ATP)含量减少,胆碱合成卵磷脂的速度降低,导致脑组织甘油磷脂酰胆碱和磷酰胆碱水平降低,胆碱水平明显升高。李深等^[18]采用气相色谱质谱联用法检测发现,急性脑梗死患者血浆丁酸和棕榈酸水平较疾病对照患者和健康对照者升高。丁酸和棕榈酸是脂肪酸家族成员,其中棕榈酸对脑梗死的诊断具有较高的特异性(88.6%)。脑梗死发生后两者含量增加提示脂肪酸代谢紊乱。

氨基酸代谢:谷氨酸是酸性氨基酸,是中枢神经系统内作用最广泛且含量最高的兴奋性氨基酸。CASTILLO等^[19]研究发现,脑梗死患者血浆中的谷氨酸水平在急性期明显升高,并与病情严重程度和病灶体积大小呈正相关。WANG等^[20]的动物实验发现,模型大鼠的缺血侧脑组织内谷氨酸水平异常升高导致的神经毒性与神经元损伤有关。 N -乙酰天门冬氨酸(NAA)是由神经元线粒体合成、可用于反映神经元密度和活性的生物标志物,分布于神经元的胞体内。LIN等^[21]采用 1H -MRS研究发现,脑梗死发生后,神经元代谢受到抑制,NAA水平明显降低。牛磺酸是由含硫氨基酸(半胱氨酸、甲硫氨酸等)经一系列酶促反应后氧化脱羧而成的多功能 β -氨基酸,与半胱氨酸的代谢密切相关。GHANDFOROUSH-SATTARI等^[22]研究发现,缺血性脑卒中患者血浆牛磺酸的质量浓度与健康人群比较明显升高,并且持续至发病第5天。李深等^[18]研究发现,急性脑梗死患者的2-哌啶甲酸和焦谷氨酸水平升高,两者对于脑梗死的诊断均具有较高的敏感度(分别为93.9%及90.9%)。2-哌啶甲酸是赖氨酸代谢的产物,参与纤维蛋白溶解;焦谷氨酸是谷胱甘肽生物合成中的重要分子,脑梗死患者中焦谷氨酸含量的减少提示机体内氧

化应激造成的还原性物质减少。由杨等^[23]收集经头颅核磁共振成像确诊的新发脑梗死患者,以正常患者为对照,采用串联质谱法检测血浆代谢物,发现脑梗死患者的亮氨酸、瓜氨酸/精氨酸、甲硫氨酸/苯丙氨酸水平较低,而精氨酸水平较高。KIMBERLY等^[24]发现,人或普通动物发生缺血性脑卒中后,亮氨酸水平都有所降低。甲硫氨酸在甲硫氨酸循环中提供 S -腺苷甲硫氨酸,转甲基后转变为 S -腺苷同型半胱氨酸,进一步水解生成同型半胱氨酸,同型半胱氨酸可促进动脉粥样硬化的发生及血栓形成,促进脑梗死。

叶酸循环代谢类:叶酸、四氢叶酸、半胱氨酸、 S -腺苷同型半胱氨酸及氧化谷胱甘肽均参与叶酸代谢,在维持脱氧核糖核酸(DNA)和蛋白质稳定、合成其他分子及抗氧化等方面发挥着重要作用。血清总同型半胱氨酸是卒中危险因素之一^[25],其质量浓度的升高可反映缺血性脑卒中急性期病情加重。还原型谷胱甘肽的产物氧化谷胱甘肽是体内氧化应激的生物标志物,其质量浓度的升高表明活性氧的产生失衡^[14]。

2 出血性脑卒中

出血性脑卒中相关的代谢标志物较少,可能与脑出血易诊断有关。ZHANG等^[26]通过比较脑出血患者、脑梗死患者和健康人相关指标发现,3-羟基丁酰肉碱、戊二酰肉碱、十四酰肉碱等的含量明显不同。基于该差异建立人工神经网络模型,能有效区分脑出血和脑梗死。胶质纤维酸性蛋白(GFAP)是星形胶质细胞活化的标志物,GFAP水平在健康个体血液中较低,但急性脑出血可能会突然破坏血脑屏障和快速破坏星形胶质细胞,从而导致血清中GFAP的早期出现。在缺血性中风中,脑细胞和血脑屏障的结构完整性可在症状发作后较长时间保存。坏死的细胞死亡和细胞裂解通常不会发生在血管闭塞后的前6~12 h内。LUGER等^[27]研究发现,脑出血患者GFAP的质量浓度为 $0.16\ \mu\text{g/L}$,明显高于脑梗死患者的 $0.01\ \mu\text{g/L}$,有助于临床区分脑出血与脑梗死。

蛛网膜下腔出血对中枢神经系统会产生致命打击。颅内动脉瘤是蛛网膜下腔出血的常见病因。INGALL等^[28]的研究提示,蛛网膜下腔出血发病后24 h,48 h,7 d和28 d的病死率分别为37%,60%,75%和41.7%。蛛网膜下腔出血相关的代谢标志物研究多以脑脊液为标本。SJÖBERG等^[29]采集蛛网膜下腔出血患者血液,发现第7天高水平的肌醇与1年后的良好格拉斯哥预后评分呈明显正相关。STAPLETON等^[30]收集患者发病5 d内的血液,其牛磺酸水平升高预示着发病90 d内更好的神经功能预后(改良Rankin量表评分为0~2分)。HO等^[31]通过脑室外引流采集蛛网膜下腔出血患者的脑脊液,并与未破裂动脉瘤患者的脑脊液比较,在出血

后的1 h内检测到大量氨基酸水平的变化。牛磺酸质量浓度在出血后短暂最高,6 h后开始下降(与第1~9天比较, $P = 0.02$)。脑脊液氨基酸质量浓度随时间变化,有助于理解蛛网膜下腔出血的病理生理过程,为常规实验室无创评估提供潜在的预测指标。

3 基于代谢组学对中医药治疗脑卒中的研究

张聪等^[32]对急性脑缺血模型大鼠脑组织匀浆液进行的代谢组学检测研究发现,与假手术组比较,模型组大鼠的NAA、延胡索酸、谷胱甘肽、脱氢抗坏血酸、天门冬氨酸及S-腺苷同型半胱氨酸水平下降,精氨酸、瓜氨酸、酵母氨酸、乙内酰脲-5-丙酸水平升高,而塞络通组上述10个异常变化的生物标志物水平明显回调。

夏鑫华等^[33]采用线栓法制备动脉局灶性脑缺血大鼠模型,结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠的谷氨酰胺、谷氨酸、次黄嘌呤、前列腺素2、谷氨酸、焦谷氨酸、胆固醇水平明显升高,而脯氨酸、缬氨酸和吡啶氨酸水平明显降低;与模型组比较,补阳还五汤给药组大鼠上述指标水平明显回调。

郭志丽等^[34]采用代谢组学方法检测大脑中动脉阻塞模型大鼠血清中氨基酸水平,模型组大鼠血清中,丝氨酸、天门冬酰胺、甘氨酸水平均明显降低,谷氨酸、苏氨酸、天门冬氨酸水平则明显升高,丹红注射液治疗组上述指标水平明显回调。表明丹红注射液能在一定程度上改善模型大鼠大脑中动脉阻塞状态。

陈曦等^[35]复制了大脑中动脉阻塞大鼠模型,结果中剂量(3.0 g/kg)脑脉通与阳性对照(尼莫地平)效果类似,能抑制模型大鼠血浆中谷氨酰胺、牛磺酸、酪氨酸、乳酸水平的升高,升高脂类、胆固醇、3-羟基丁酸、NAA、乙酰乙酸谷氨酸、胆碱等的水平;同时,能有效缓解模型大鼠脑组织能量代谢紊乱,为损伤的脑组织提供能量,减轻脑缺血再灌注导致的病理损伤。

YANG等^[36]复制脑出血大鼠模型,治疗3 d后采用超高效液相色谱串联质谱法进行血液非靶向代谢组学检测。与假手术组比较,模型组大鼠血清中128种代谢物发生了明显改变,经桃核承气汤干预后,27个代谢物水平明显变化,主要涉及D-谷氨酰胺和D-谷氨酸代谢,丙氨酸、天门冬氨酸和谷氨酸代谢,精氨酸和脯氨酸代谢,及精氨酸的生物合成等过程。桃核承气汤可明显改善谷氨酸介导的兴奋性毒性、抗氧化剂失活、线粒体稳态/功能障碍以及与脑出血的进展密切相关的其他代谢过程。

刘琪等^[37]对高血压脑出血术后痰瘀腑实证患者在术后第3天开始予通腑泻热活血合剂治疗,并收集患者术前及术后第1,3,7,12天的血浆样本。采用核磁共振氢谱($^1\text{H}-\text{NMR}$)CPMG脉冲序列检测发现,服用该合剂

后,亮氨酸水平降低,乳酸水平升高,可改善脑出血后患者体内脂肪水平及血糖代谢状态,稳定细胞膜等,促进细胞修复。

4 展望

代谢组学参考基因组学和蛋白质组学的研究思路,对生物体内所有代谢物进行定量分析,并寻找代谢物与生理病理变化相对关系的研究方式,是系统生物学的组成部分。代谢物作为生化反应的终端产物,可放大基因和蛋白质表达的微量变化,并赋予了生物体的生化特征。因此,代谢组学连接了生物体的基因型和表型,是一种更直接的生理病理状态检测方式。中药及其复方的药理特点是药效物质多成分、多途径、多靶点地进行整体调节。故中药效应评价强调人或实验动物对于药物干预体系的整体反应,这与代谢组学的研究思路契合。

代谢组学从糖代谢、氨基酸代谢、脂代谢、叶酸循环代谢等途径研究脑卒中后的代谢变化,发现新的生物标志物和代谢物通路,有助于进一步阐明中医药的作用机制和确切靶点,丰富中医药内涵。目前的研究以缺血性脑卒中为主,出血性脑卒中的相关研究较缺乏。且研究的主要方式为筛选差异性代谢物,未对其特异性和敏感性进行深入研究,未涉及代谢物相关通路。因此,需进一步的研究来验证上述代谢通路,开展中医药防治脑出血相关的代谢组学研究。

参考文献

- [1] YANG G, WANG Y, ZENG Y, et al. Rapid health transition in China, 1990 - 2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 381(9882): 1987 - 2015.
- [2] FEIGIN VL, NGUYEN G, CERCY K, et al. Global, Regional, and Country - Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016 [J]. N Engl J Med, 2018, 379(25): 2429 - 2437.
- [3] TWERENBOLD R, BOEDDINGHAUS J, NESTELBERGER T, et al. Clinical Use of High - Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 70(8): 996.
- [4] CRAWFORD F, ANDRAS A, WELCH K, et al. D - dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016, 2016(8): CD010864.
- [5] 董敏健, 李晨, 赵良才, 等. 代谢组学在转化医学中的应用[J]. 生物产业技术, 2018, 67(5): 93 - 97.
- [6] ZHANG F, JIA Z, PENG G, et al. Metabonomics study of atherosclerosis rats by ultra fast liquid chromatography coupled with ion trap - time of flight mass spectrometry [J]. Talanta, 2009, 79(3): 836 - 844.
- [7] GU Y, ZHANG Y, SHI X, et al. Effect of traditional Chinese medicine berberine on type 2 diabetes based on comprehensive metabonomics [J]. Talanta, 2010, 81(3): 766 - 772.
- [8] LU XM, XIONG ZL, LI JJ, et al. Metabonomic study on 'Kidney -

- Yang Deficiency syndrome' and intervention effects of Rhizoma Drynariae extracts in rats using ultra performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry[J]. *Talanta*, 2011, 83(3): 700 – 708.
- [9] A JY, QIAN SX, WANG GJ, et al. Chronic Myeloid Leukemia patients sensitive and resistant to imatinib treatment show different metabolic responses[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13186.
- [10] LI PY, STETLER RA, LEAK RK, et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B): 208 – 217.
- [11] 张天舒, 阮志, 刘霞, 等. MCAO大鼠脑缺血再灌注损伤机制的核磁共振代谢组学研究[J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(2): 67 – 77.
- [12] JUNG JY, LEE HS, KANG DG, et al. ¹H – NMR – based metabolomics study of cerebral infarction[J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1282 – 1288.
- [13] LIU MT, LIU X, WANG HP, et al. Metabolomics study on the effects of Buchang Naoxintong capsules for treating cerebral ischemia in rats using UPLC – Q / TOF – MS[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 180: 1 – 11.
- [14] JIANG ZT, SUN JB, LIANG QL, et al. A metabonomic approach applied to predict patients with cerebral infarction[J]. *Talanta*, 2011, 84(2): 298 – 304.
- [15] 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.
- [16] KELLY PJ, MORROW JD, NING M, et al. Oxidative stress and matrix metalloproteinase – 9 in acute ischemic stroke: the Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in Stroke (BEAT – Stroke) study[J]. *Stroke*, 2008, 39(1): 100 – 104.
- [17] JOVÉ M, MAURI – CAPDEVILA G, SUÁREZ I, et al. Metabolomics predicts stroke recurrence after transient ischemic attack[J]. *Neurology*, 2015, 84(1): 36 – 45.
- [18] 李深, 徐桂莲, 张兴哲, 等. 急性脑梗死的血浆代谢标志物研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(8): 681 – 685.
- [19] CASTILLO J, DÁVALOS A, NAVEIRO J, et al. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1996, 27(6): 1060 – 1065.
- [20] WANG Y, WANG YG, LI M, et al. ¹H NMR – based metabolomics exploring biomarkers in rat cerebrospinal fluid after cerebral ischemia / reperfusion [J]. *Molecular Biosystems*, 2013, 9(3): 431 – 439.
- [21] LIN AQ, SHOU JX, LI XY, et al. Metabolic changes in acute cerebral infarction: Findings from proton magnetic resonance spectroscopic imaging[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(2): 451 – 455.
- [22] GHANDFOROUSH – SATTARI M, MASHAYEKHI SO, NEMATI M, et al. Changes in plasma concentration of taurine in stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 496(3): 172 – 175.
- [23] 由杨, 段克非, 杨锐. 急性脑梗死患者血浆代谢物的相关性分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(7): 632 – 637.
- [24] KIMBERLY WT, WANG Y, PHAM L, et al. Metabolite profiling identifies a branched chain amino acid signature in acute cardioembolic stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1389 – 1395.
- [25] LONN E, YUSUF S, ARNOLD MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15): 1567 – 1577.
- [26] ZHANG X, LI Y, LIANG Y, et al. Distinguishing Intracerebral Hemorrhage from Acute Cerebral Infarction through Metabolomics[J]. *Rev Invest Clin*, 2017, 69(6): 319 – 328.
- [27] LUGER S, WITSCH J, DIETZ A, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein Serum Levels Distinguish between Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Ischemia in the Early Phase of Stroke[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 377 – 385.
- [28] INGALL T, ASPLUND K, MAHONEN M, et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study [J]. *Stroke*, 2000, 31(5): 1054 – 1061.
- [29] SJÖBERG RL, BERGENHEIM T, MÖRÉN L, et al. Blood metabolomic predictors of 1 – year outcome in subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2015, 23(2): 225 – 232.
- [30] STAPLETON CJ, ACHARJEE A, IRVINE HJ, et al. High – throughput metabolite profiling: identification of plasma taurine as a potential biomarker of functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2019: 1 – 8.
- [31] HO WM, GÖRKE AS, GLODNY B, et al. Time Course of Metabolomic Alterations in Cerebrospinal Fluid After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 589.
- [32] 张聪, 刘建勋, 孙明谦, 等. 塞路通胶囊治疗急性脑缺血模型大鼠的代谢组学分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(14): 136 – 141.
- [33] 夏鑫华, 刘梅. 基于代谢组学的补阳还五汤干预缺血性脑卒中的作用机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(7): 1659 – 1662.
- [34] 郭志丽, 朱妍, 肖红斌, 等. 丹红注射液调节大脑中动脉阻塞大鼠血清氨基酸代谢谱的实验研究[J]. *世界中医药*, 2014, 9(3): 355 – 358.
- [35] 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, 43(1): 97 – 102.
- [36] YANG RP, CAI DK, CHEN YX, et al. Metabolic Insight into the Neuroprotective Effect of Tao – He – Cheng – Qi (THCQ) Decoction on ICH Rats Using Untargeted Metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 636457.
- [37] 刘琪, 刘建仁. 高血压脑出血术后痰瘀腑实证血浆代谢组学的检测分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(19): 10 – 17.

(收稿日期: 2021 – 08 – 04; 修回日期: 2021 – 12 – 15)