

基于液相色谱-四极杆/飞行时间质谱血液代谢组学的黄芪桂枝五物汤干预血瘀证大鼠的研究[△]

蔡萧君^{1*}, 王磊², 江柏华¹, 颀彦鹏¹, 李浩经¹, 王雪¹, 王涛¹, 王旭玲¹ (1. 黑龙江省中医药科学院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨 150036; 2. 襄阳市中医医院消化科, 湖北 襄阳 441000)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)11-1308-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.006

摘要 目的:探讨黄芪桂枝五物汤用于血瘀证大鼠的作用机制。方法:将大鼠分为空白组、模型组和给药组,采用皮下注射肾上腺素联合冰水浴方法诱发大鼠血瘀证模型(模型组、给药组);给药组大鼠灌胃给予黄芪桂枝五物汤 8 g/kg,空白组、模型组大鼠灌胃给予等量 0.9%氯化钠溶液,每日灌胃 1 次,连续 7 d,检测三组大鼠的凝血指标水平。采用液相色谱-四极杆/飞行时间质谱采集和处理海量的内源性代谢物数据。采用非参数单变量分析法和多元统计分析法对潜在生物标志物进行筛选和鉴定。构建基于血液生物标志物的代谢通路示意图,以探讨大鼠血瘀证的发病机制和黄芪桂枝五物汤的作用机制。结果:与空白组比较,模型组大鼠凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)显著缩短,纤维蛋白原(FIB)含量显著升高,差异均有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,给药组大鼠 TT、PT 和 APTT 明显延长, FIB 含量显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。代谢组学研究结果表明,黄芪桂枝五物汤对血瘀证大鼠的干预可引起其代谢谱的实质性和特征性改变。筛选出 10 种代谢物,如 L-谷氨酸、L-苯丙氨酸和 L-色氨酸等;给予黄芪桂枝五物汤后上述代谢物恢复至正常水平。结论:黄芪桂枝五物汤对血瘀证有一定的治疗作用,调节谷氨酸、苯丙氨酸和色氨酸等代谢通路可能是其治疗血瘀证的作用机制。

关键词 黄芪桂枝五物汤;血瘀证;代谢组学;生物标志物;凝血指标

Intervention of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction in Rats with Blood Stasis Syndrome Based on Liquid Chromatography-Quadrupole-Time of Flight-Mass Spectrometry Blood Metabolomics[△]

CAI Xiaojun¹, WANG Lei², JIANG Baihua¹, XIE Yanpeng¹, LI Haojing¹, WANG Xue¹, WANG Tao¹, WANG Xuling¹ (1. Dept. of Endocrinology, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Harbin 150036, China; 2. Dept. of Gastroenterology, Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Xiangyang 441000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of Huangqi Guizhi Wuwu decoction in rats with blood stasis syndrome. **METHODS:** The rats were divided into blank group, model group and administration group. The blood stasis model of rats was induced by subcutaneous injection of adrenaline combined with ice water bath(model group and administration group). The rats in the administration group were given Huangqi Guizhi Wuwu Decoction 8 g/kg by gavage once a day for 7 days, and the rats in the blank group and the model group were given the same amount of 0.9% sodium chloride solution by gavage once a day for 7 days. The blood coagulation index levels of the three groups were measured. A large amount of endogenous metabolite data were collected and processed by liquid chromatography-quadrupole-time of flight-mass spectrometry. Non-parametric univariate analysis and multivariate statistical analysis were used for the screening and identification of potential biomarkers. Metabolic pathways based on blood biomarkers were constructed to explore the pathogenesis of blood stasis syndrome and the mechanism of Huangqi Guizhi Wuwu decoction. **RESULTS:** Compared with the blank group, the TT, PT and APTT of the model group was shortened significantly, and the FIB content increased significantly, the difference was statistically significant ($P<0.01$). Compared with the model group, the TT, PT and APTT of the rats in the administration group was prolonged significantly, and the FIB content decreased significantly, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The results of metabonomics showed that the intervention of Huangqi Guizhi Wuwu decoction on rats with blood stasis syndrome could cause substantial and characteristic changes of metabolic profile. Totally 10 metabolites were screened

[△] 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(面上项目)(No. ZD2018019);黑龙江省应用技术与开发计划项目(No. GA19C108)

* 主任医师,博士。研究方向:神经精神的基础研究,内分泌代谢病药物研究。E-mail:ssycxj@163.com

out, such as L-glutamic acid, L-phenylalanine and L-tryptophan; these metabolites returned to the normal levels after administration of Huangqi Guizhi Wuwu decoction. CONCLUSIONS: Huangqi Guizhi Wuwu decoction has a certain therapeutic effect on blood stasis syndrome. Regulation of metabolic pathways such as glutamic acid acid phenylalanine and tryptophan may be the mechanism of the treatment of blood stasis syndrome.

KEYWORDS Huangqi Guizhi Wuwu decoction; Blood stasis syndrome; Metabolomics; Biomarker; Coagulation index

血瘀证是中医临床上常见的证候之一,是妇科疾病的基本证型^[1-6]。近年来的研究结果显示,血瘀证的病理机制与血液流变学指标异常、凝血指标异常等血液系统疾病有关。据报道,活血化瘀可以消除血瘀,改善相关的血液流变学状况。黄芪桂枝五物汤是活血化瘀的经典名方,出自《金匮要略》,由黄芪、桂枝、芍药、生姜和大枣组成,被广泛用于治疗血瘀证相关的妇科疾病,如痛经、闭经或月经不调,能显著改善患者的凝血功能,调节血常规指标,增加抗氧化和抗炎活性。代谢组学是一种高通量的生物分析方法,用于检测和量化小分子代谢物。利用代谢组学技术可以通过识别生物标志物、分析代谢途径和确定药物-靶点相互作用,评估疾病的变化。代谢谱分析已被用于发现生物标志物并评估许多中医疗法的整体效果。将代谢组学应用于中医药研究,可能为筛选生物活性成分和生物标志物、揭示中药复方的作用机制和获取基于复杂生物系统的科学依据提供一种新的方法^[7-13]。因此,本研究采用高通量代谢组学技术研究黄芪桂枝五物汤对血瘀大鼠模型的作用机制,为黄芪桂枝五物汤治疗血瘀证提供理论及数据基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物

中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供30只雄性SD大鼠,体重为(200±10)g。温度和湿度分别调节在(24±1)℃和50%±5%。给予大鼠喂食标准的实验室饲料和干净的饮水。动物实验程序按照《实验动物护理和使用指南》(中国科学技术部,2006年)执行。

1.2 仪器

Agilent 1290型液相色谱仪器(美国安捷伦科技公司);Agilent 6530型四极杆飞行时间质谱检测器(美国安捷伦科技公司);Agilent ZORBAX SB-C₁₈柱(100 mm×2.1 mm,粒径1.8 μm,内径100 μm)(美国安捷伦科技公司)。

1.3 药品与试剂

大鼠凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原(FIB)凝血功能的商用试剂盒(北京世迪科技仪器有限公司);黄芪、桂枝、芍药、生姜和大枣购自于哈尔滨世一堂有限公司,经黑龙江省中医药科学院蔡萧君教授鉴定为正品。肾上腺素购自福州海王星福耀制药有限公司。

1.4 黄芪桂枝五物汤灌胃溶液的配制

按原方配比取黄芪9g、桂枝9g、芍药9g、生姜18g和大枣4枚,加入10倍量水煎煮1h,共2次,合并滤液,于60℃真

空下旋转蒸发冷凝至所需体积(生药量1g/ml)。大鼠灌胃体积为1ml/100g,将药物储存在4℃以供进一步使用。

1.5 模型复制及样本制备

大鼠适应性饲养7d后,随机分为空白组、模型组和给药组,每组10只。模型组、给药组大鼠于实验第7日皮下注射肾上腺素(0.8mg/kg)2次,时间间隔4h;在第1次皮下注射肾上腺素2h后,将大鼠置于0~4℃的冰水浴中游泳4min,以诱发急性血瘀^[14]。给药组大鼠灌胃给予黄芪桂枝五物汤8g/kg(临床剂量的1.5倍),空白组和模型组大鼠灌胃给予等量0.9%氯化钠溶液。所有大鼠每日灌胃1次,连续7d。

实验第15日,用1%戊巴比妥钠腹腔麻醉大鼠,取腹主动脉血样。部分血样(2ml)被收集至枸橼酸钠抗凝管中,用于检测凝血指标水平(TT、PT、APTT和FIB):首先,全血样本立即以3000r/min离心(离心半径为8cm)10min,然后使用血浆样本上清液800μl测定凝血指标水平。其他血样用于代谢组学分析。

血浆代谢组学样品在室温(25℃)下解冻。于血浆样品100μl中加入甲醇300μl沉淀蛋白质。随后,将混合物旋涡30s,并在13000r/min下离心(离心半径为16cm)10min。将血浆样品的上清液(200μl)转移至新的试管中,真空下蒸发至干燥。残渣溶于70%甲醇溶液200μl中。混合液旋涡1min,13000r/min离心(离心半径为16cm)15min,最后注入上清液进行代谢组学分析。

1.6 代谢组学分析条件

Agilent 1290液相色谱系统,Agilent 6530 Q-TOF/MS质谱系统。柱温为40℃,流动相流速为0.35ml/min,流动相A为0.1%甲酸,流动相B为0.1%甲酸和乙腈。流动相梯度条件为:0~1min,流动相A 95%;1~4min,流动相A 95%~75%;4~6min,流动相A 75%~40%;6~9min,流动相A 40%~15%;9~9.5min,流动相A 15%~5%。

1.7 数据处理与统计分析

采用Mass Profiler Professional专业软件处理血浆样本中的液质联用数据。液质联用原始数据文件被转换为通用格式,由XCMS-Online(<https://metlin.scripps.edu/XCMS/>)实现。XCMS-online提供了一个完整的组学 workflow,包括特征检测、保留时间校正、对齐、注释和统计分析。结合保留时间和m/z数据对检测峰的各离子强度进行识别。通过过滤80%缺失值的峰和每组同位素离子的峰,获得一致的变量(离子强度信息)。

使用MetaboAnalyst 4.0平台(<https://www.MetaboAnalyst.ca>)

进一步分析得到的数据集。采用非参数单变量法 (Student's *t* 检验) 和多元统计分析 (PCA、PLS-DA 和 OPLS-DA) 选择空白组和模型组之间的差异代谢物。PCA 被用来验证分析系统性能的质量,并观察可能的异常值。“Student's *t* 检验在标准化峰面积上的 $P<0.05$ 。

在线数据库 HMDB (<https://www.HMDB.ca/>)、METLIN (<https://METLIN.scripps.edu/>) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 数据库 (<https://www.genome.jp/KEGG/>) 通过搜索特定代谢物的 *m/z* 峰的精确分子质量数据来注释潜在代谢物。当观察到的质量和理论质量之间的差异 <10 ppm 时,对其进行过滤。通过在线数据库 MetPA (<https://www.metaboanalyst.ca>) 来确定代谢途径和评估代谢物的潜在生物学作用。

2 结果

2.1 黄芪桂枝五物汤对血瘀证大鼠凝血功能的影响

凝血功能指标是评价血瘀状态的重要指标。与空白组比较,模型组大鼠的 TT、PT 和 APTT 显著缩短,FIB 含量显著升高,差异均有统计学意义 ($P<0.01$);与模型组比较,给药组大鼠的 TT、PT 和 APTT 明显延长,FIB 含量显著降低,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 三组血瘀证大鼠凝血功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of coagulation index in rats with blood stasis syndrome among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/(mg/dl)
空白组(<i>n</i> =10)	17.964±0.316	59.546±0.256	56.599±6.459	231.59±0.589
模型组(<i>n</i> =10)	11.576±0.358**	51.548±0.596**	45.568±1.869**	361.58±1.289**
给药组(<i>n</i> =10)	16.574±1.589▲	59.596±0.698▲	55.569±4.598▲	233.67±0.599▲▲

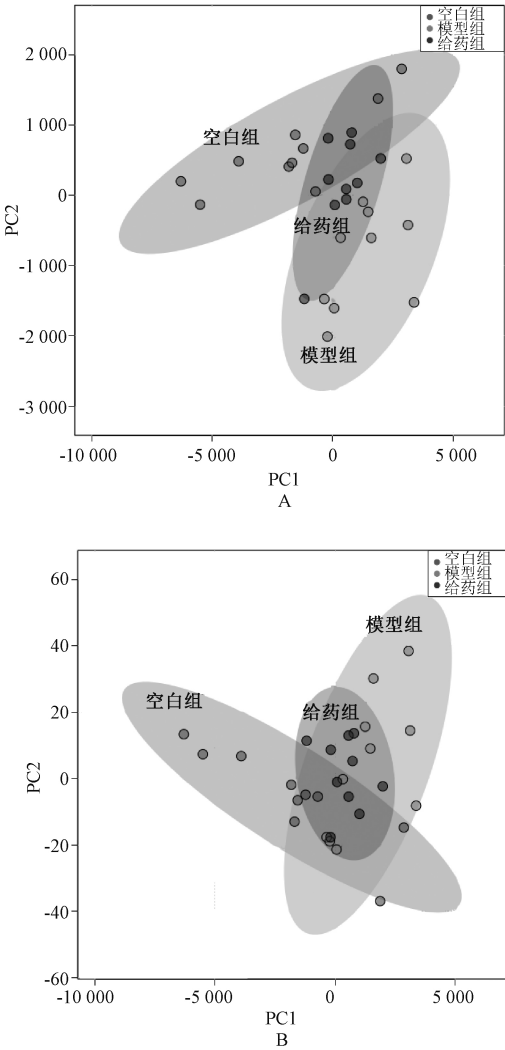
注:与空白组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$
Note: vs. the blank group,* $P<0.05$,** $P<0.01$; vs. the model group,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

2.2 代谢组学结果

PCA 评分图显示,空白组和模型组表现出不同的代谢特征,与空白组、给药组比较,模型组呈现相反方向的聚集,出现明显的分离趋势;给药组倾向于恢复正常水平,与空白组比较接近,见图 1。采用 OPLS-DA 分析得到 10 种代谢物,通过搜索 KEGG 数据库 (<https://www.genome.jp/KEGG/>) 列出每种代谢物的相关途径,上述 10 种代谢物大多参与脂质和氨基酸代谢,见表 2、图 2。采用 MetPA (<https://www.metaboanalyst.ca>) 测定 10 个潜在的生物标志物并进行富集分析,结果见图 3。给予黄芪桂枝五物汤后上述代谢物恢复至正常水平,提示上述代谢物在血浆中的变化可能表明其作为生物标志物的潜力,可以用来区分血瘀证和正常状态,对上述潜在生物标志物的有效调控可能是黄芪桂枝五物汤对血瘀大鼠模型起作用的关键。

3 讨论

本研究成功建立了大鼠血瘀证模型,模型大鼠血液流变学指标和凝血指标发生显著变化。基于高通量代谢组学研究发现,血瘀证大鼠存在明显的代谢异常,包括苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成,D-谷氨酰胺与 D-谷氨酸代谢,花生四烯酸代谢,苯丙氨酸代谢,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢等。



A. 正离子主成分分析图;B. 负离子主成分分析图
A. principal component analysis diagram of positive ions;
B. principal component analysis diagram of negative ions
图 1 血瘀证大鼠血液的 PCA 得分图
Fig 1 PCA score of rats with blood stasis syndrome

给予黄芪桂枝五物汤后,各项指标和生物标志物含量均有改善趋势,证明黄芪桂枝五物汤对血瘀证有很好的治疗作用。

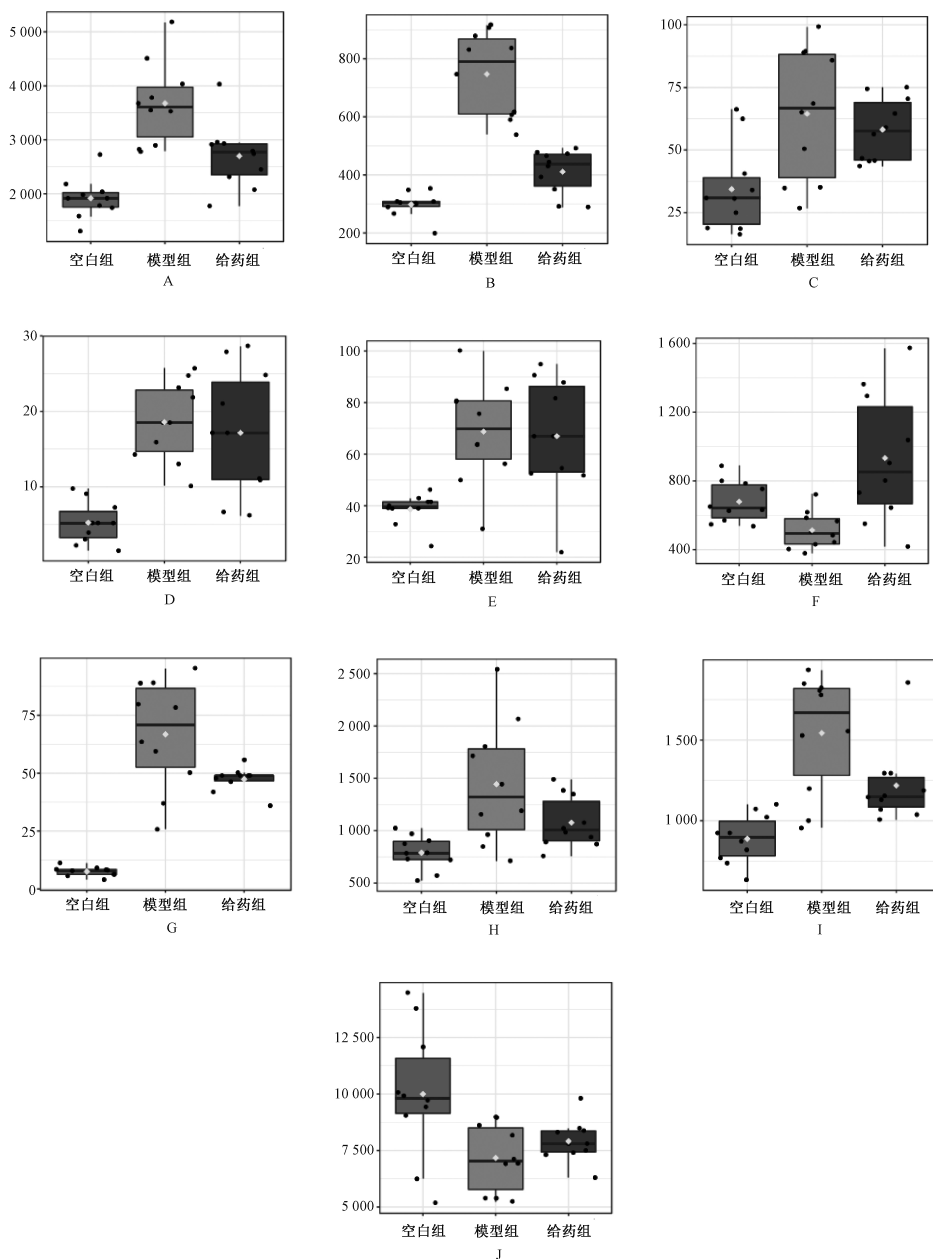
谷氨酸是蛋白质合成、代谢能量或糖异生的重要底物,也是神经介质的底物^[15]。谷氨酸被大脑用来合成 γ -氨基丁酸 (GABA),GABA 是哺乳动物中枢神经系统的主要抑制性神经递质,在调节整个神经系统的神经元兴奋性方面发挥作用,直接负责调节人类的肌张力^[16]。血瘀证形成后,血液循环功能障碍导致主要兴奋性神经递质谷氨酸转化为主要抑制性神经递质 GABA。本研究中,模型组大鼠的 L-谷氨酸含量显著低于空白组,给药组大鼠的 L-谷氨酸含量升高。结果表明,L-谷氨酸可引起能量代谢失衡和血液循环功能障碍。

苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成途径以及苯丙氨酸代谢与 L-苯丙氨酸有关^[17]。苯丙氨酸在组织中可以转化为酪氨酸。值得注意的是,苯丙氨酸代谢的稳定性可以保持

表 2 血瘀证大鼠血液生物标志物

Tab 2 Blood biomarkers in rats with blood stasis syndrome

编号	Rt/min	m/z	HMDB 编号	代谢物	分子式	P	代谢通路
1	1.65	304.466 9	HMDB0001043	花生四烯酸	C20H32O2	0.097 14	花生四烯酸代谢
2	9.59	436.526 0	HMDB0007855	LPA(18:1(9Z)/0:0)	C21H41O7P	0.005 20	甘油磷脂代谢
3	8.48	410.482 5	HMDB0007853	LPA(16:0/0:0)	C19H39O7P	0.000 29	甘油磷脂代谢
4	8.81	507.683 8	HMDB0013122	溶血磷脂胆碱(P-18:0)	C26H54N06P	0.000 49	甘油磷脂代谢
5	5.58	147.129 3	HMDB0000148	L-谷氨酸	C5H9NO4	0.000 01	D-谷氨酰胺与 D-谷氨酸代谢
6	2.58	131.133 2	HMDB0000064	肌酸	C4H9N3O2	0.000 36	精氨酸和脯氨酸代谢
7	3.89	174.201 0	HMDB0000517	L-精氨酸	C6H14N4O2	0.000 88	精氨酸生物合成
8	4.82	131.172 9	HMDB0000687	L-亮氨酸	C6H13NO2	0.000 65	缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成
9	6.95	204.225 2	HMDB0000929	L-色氨酸	C11H12N2O2	0.000 98	色氨酸代谢
10	6.59	165.189 1	HMDB0000159	L-苯丙氨酸	C9H11NO2	0.000 59	苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成



A. 花生四烯酸;B. 溶血磷脂酸[18:1(9Z)/0:0];C. 溶血磷脂酸(16:0/0:0);D. 溶血磷脂胆碱(P-18:0);

E. L-谷氨酸;F. 肌酸;G. L-精氨酸;H. L-亮氨酸;I. L-色氨酸;J. L-苯丙氨酸

A. arachidonic acid; B. lysophosphatidic acid[18:1(9Z)/0:0]; C. lysophosphatidic acid (16:0/0:0); D. lysophosphatidylcholine (P-18:0);

E. L-glutamic acid; F. creatine; G. L-arginine; H. L-leucine; I. L-tryptophan; J. L-phenylalanine

图 2 血瘀证大鼠模型血液生物标志物相对含量图

Fig 2 Relative content of blood biomarkers in rats with blood stasis syndrome

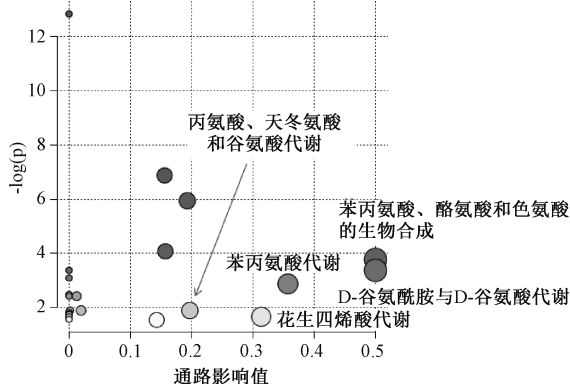


图3 血瘀证大鼠血液代谢 KEGG 通路富集分析
Fig 3 KEGG pathway in blood metabolism of rats with blood stasis syndrome

身体生长和正常功能。本研究建立的血瘀证模型显示,在苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成途径中,代谢物苯丙氨酸的代谢异常。L-苯丙氨酸不能转化为 L-酪氨酸,改变了苯丙氨酸与酪氨酸的比例,导致 L-苯丙氨酸大量蓄积。与模型组相比,给药组大鼠的 L-苯丙氨酸浓度降低。这可能是由于给药后,大鼠体内的 L-苯丙氨酸可以生物转化为 L-酪氨酸,表明黄芪桂枝五物汤能恢复正常的苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成,使 L-苯丙氨酸浓度降低。

酪氨酸是 L-色氨酸的代谢物,是炎症和恶性肿瘤研究领域一种重要的色氨酸代谢物,具有免疫抑制作用。蓄积的犬尿氨酸可促进活化 Th 细胞凋亡,诱导免疫抑制 Treg 细胞分化,从而抑制免疫反应^[18-20]。酪氨酸是犬尿氨酸的下游产物,其含量的高低会直接影响酪氨酸的含量,进而影响色氨酸含量。除酪氨酸外,色氨酸的另一个重要分解途径为 5-羟色胺途径。肠嗜铬细胞分泌的 5-羟色胺进入血液,被血小板主动吸收,当血小板与血块结合时,会释放血清素,血清素起到血管收缩作用,有助于调节止血和凝血。本研究中,与空白组大鼠相比,模型组大鼠体内 L-色氨酸含量差异显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。急性血瘀证模型建立后,L-色氨酸浓度显著升高,色氨酸代谢发生改变。L-亮氨酸参与缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成,调节血糖,为身体提供能量。亮氨酸是一种支链氨基酸,也是重要的生酮氨基酸。支链氨基酸可促进蛋白质的合成和转换、信号传导和葡萄糖的整体代谢。模型组大鼠的 L-亮氨酸浓度明显低于空白组,亮氨酸的减少可能是亮氨酸生物合成减少所致。

黄芪桂枝五物汤的临床应用广泛、效果明显,是治疗血瘀证相关疾病的常用中药方剂。本研究首次采用高通量的代谢组学研究技术对黄芪桂枝五物汤治疗血瘀证大鼠进行研究,通过非靶向研究策略结合高分辨质谱检测手段成功获取黄芪桂枝五物汤治疗血瘀证过程中的关键节点和关键代谢物,为阐明血瘀证的深层机制提供了数据依托。但本研究以动物实验为切入点,实验结果与临床样本的拟合程度还有待研究,生物标志物在人体的代谢机制和网络互做关系还需

进一步详细研究。

参考文献

- [1] 袁清照,赵启. 归脾汤加减治疗慢性心力衰竭合并贫血气虚血瘀证 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2019,35(10):1-3.
- [2] 古联,陈卓,严雁,等. 硒半胱氨酸插入序列结合蛋白 2 基因 rs3211703 多态性与缺血性中风血瘀证及气虚证显著关联[J]. 中华中医药学刊,2020,38(6):23-27.
- [3] 陈学彬,戈锋,李联社,等. 温阳利水化瘀方联合西医常规疗法治疗慢性充血性心力衰竭阳虚血瘀证临床研究[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(11):31-35.
- [4] 张夏,罗伟生,唐宏亮,等. 复方扶芳藤合剂联合 HAART 治疗 HIV/AIDS 气虚血瘀证临床研究[J]. 河南中医,2019,39(11):1729-1732.
- [5] 钟宇晨,匡海学,王秋红. 酒炙前后当归多糖对血瘀证大鼠的作用研究及机制探讨[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(5):495-501.
- [6] 刘刚刚,孙钰,耿君. 导气督穴针法合中药外敷治疗腰椎间盘突出症血瘀证疗效及对炎性因子、VEGF 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(31):3450-3453,3511.
- [7] 方芳,陈岩波,王艳丽,等. 基于代谢组学的针灸作用机制研究及其应用思路[J]. 针灸临床杂志,2019,35(11):88-90.
- [8] 夏伯候,白璐,张英帅,等. 基于 GC-MS 代谢组学探讨妇科千金胶囊治疗盆腔炎机制[J]. 中国中药杂志,2019,44(22):4940-4946.
- [9] 于晓红,孙天强,王岩,等. 养心汤治疗不稳定型心绞痛患者尿液代谢组学研究[J]. 现代中药研究与实践,2018,32(4):63-66.
- [10] 李蕾. 基于 UPLC/Q-TOFMS 的运动干预 2 型糖尿病大鼠的血清代谢组学研究[C]//中国体育科学学会会议论文集,2015:2.
- [11] 黄罗娇. 基于质谱成像代谢组学的甲状腺肿瘤分子病理诊断方法与应用[D]. 北京:北京协和医学院,2018.
- [12] 朱明雪,匡海学,陈宜武,等. 基于 LC-MS 代谢组学技术的六味地黄丸对雌性小鼠肾脏组织增龄性改变的研究[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(10):189-194.
- [13] 徐世强,陈永忠,苏靖朗,等. 黄金艾蒿的非靶向代谢组学和转录组学分析[J]. 中药材,2020,43(5):1081-1086.
- [14] 勾楠,王星晨,高建义,等. 不同配比赤芍-桃仁乙醇提取物对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响[J]. 医药导报,2021,40(2):170-174.
- [15] 高瑶,龚思思,张天闻,等. 基于气相色谱-质谱联用技术的血清氨基酸代谢谱在尿石症中的应用[J]. 色谱,2020,38(5):587-594.
- [16] 尹志强,汤海莲,姜泽昆,等. 锦南复方对 2 型糖尿病大鼠血糖的辅助调节作用[J]. 现代食品科技,2020,36(7):50-56,208.
- [17] 杜玮,杨桂芸,陆薇冰,等. 青岛市苯丙氨酸羟化酶缺乏症患者儿基因突变分析[J]. 发育医学电子杂志,2020,8(1):24-28.
- [18] 陈院朝. 大剂量激素对原发性血小板减少症患者色氨酸代谢水平的影响[J]. 包头医学,2020,44(1):1-4.
- [19] 侯娥艳,孙玉,金欣. 癫痫患儿迷走神经刺激术治疗效果与血液中色氨酸代谢之间的关系[J]. 中国中西医结合儿科学,2020,12(1):79-83.
- [20] 周宁,郑晓珂,李凯,等. 肾虚水肿证代谢组学的研究[J]. 中成药,2019,41(7):1532-1537.

(收稿日期:2021-05-18)