

基于代谢组学的针灸作用机制研究进展

钟欢^{1,2} 邵湘宁¹ 胡舒宁¹ 余畅¹ 刘霞¹ 刘密^{1,3} 刘迈兰¹ 常小荣¹ 谭晓文²

(1 湖南中医药大学针灸推拿学院,长沙,410208; 2 湘西土家族苗族自治州民族中医院,湘西,416000; 3 浏阳市中医医院,浏阳,410300)

摘要 代谢组学是新近兴起的一种系统生物学研究手段,具有整体性、动态性反应生物体接受刺激时所作出的代谢物层面的变化,与中医整体观十分吻合,因此广泛用于中医中药学的研究中,在针灸学机制的研究中早已将代谢组学作为一种有效的研究手段,近年来针灸代谢组学的研究日趋增多,在揭示针灸作用机制方面也取得了一定的成果,故对现今的研究做一综述,以愿能为代谢组学广泛应用于针灸的现代化研究提供新思路。

关键词 针灸;代谢组学;作用机制;神经递质;能量代谢;氨基酸;综述

Review on the Research of Acupuncture and Moxibustion Action Mechanism Based on Metabonomics

Zhong Huan^{1,2}, Shao Xiangning¹, Hu Shuning¹, She Chang¹, Liu Xia¹, Liu Mi¹, Liu Mailan¹, Chang Xiaorong¹, Tan Xiaowen²

(1 College of Acupuncture and Moxibustion, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2 Xiangxi Hospital of Chinese Medicine of Tujia and Miao Ethnic Group, Xiangxi 416000, China; 3 Liuyang Hospital of Chinese Medicine, Liuyang 410300, China)

Abstract Metabolomics is a kind of newly emerged systematic biology research method, with integrity and dynamic nature. It can reflect the changes of metabolins when stimulating the living organism. Due to its accordance with the holism in traditional Chinese medicine (TCM), it is widely used in TCM and Chinese materia medica. In the research of acupuncture mechanism, metabonomics has been taken as an effective method of research for a long time. There are more researches of metabonomics on acupuncture and moxibustion in recent years with certain achievements in terms of revealing the mechanisms of acupuncture and moxibustion. This paper made a review on current studies, wishing to provide new ideas for metabonomics being widely used in modern acupuncture research.

Key Words Acupuncture and moxibustion; Metabonomics; Mechanism; Neurotransmitter; Energy metabolism; Amino acid; Review

中图分类号: R245 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.006

代谢组学和其他“组学”是分析化学的基本学科,是对某一生物、细胞在某一特定生理时期内所有低分子量代谢产物同时进行定性和定量分析的一门科学,是继基因组学、转录组学、蛋白质组学之后系统生物学的另一重要分支与研究领域^[1-2],由于代谢组学能够反应机体或细胞在病理生理的刺激或基因水平的修饰下所出现的代谢物质变化,且该研究具有整体性和动态性的特点,因此代谢组学广泛应用于医学科学、生命科学等领域^[3-4]。代谢组学的应用为疾病的早期诊断、探索机体病理生理规律提供了一个恰当的方法^[5-8]。

针灸学是中医学的重要分支,是中医最重要的外治方法之一,针灸作用于人体避免了药物的不良

反应,是世界公认的绿色疗法,在世界上有较高的知名度,然而碍于其作用机制尚未完全揭示,使得针灸的广泛传播受到了极大的限制^[9]。针灸刺激人体穴位时,机械刺激信号产生的生物学效应是针刺效应的基本原理,然而由于针刺的生物学效应是多途径、多环节、多层次的复杂调节作用,因而整体的反应针灸的普遍生物学效应十分重要^[10]。代谢组学是通过对机体小分子代谢物进行定性和定量分析的一种方法,具有高通量、高灵敏度、高精确性的优势,能定性或定量动态检测人体分子量 < 1 000 的小分子代谢物的变化,能够反应外界刺激对生物体内源性代谢物的整体影响^[11-13],是现代系统生物学的重要组成部分。目前代谢组学技术已在中医药研究领域得

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2015CB554502);国家自然科学基金项目(81874509,81774438,81674084,81574082);湖南省自然科学基金项目(2018JJ2295);湖南省科技创新平台与人才计划项目(2017RS3052)——石学敏院士专家工作站;湖南省中医药科研计划课题(201963)

作者简介:钟欢(1989.11—),男,医学博士,讲师,主治医师,研究方向:针灸作用机理的研究,E-mail:359653775@qq.com

通信作者:常小荣(1956.06—),女,学士,教授,研究方向:针灸治病机理的研究,E-mail:rxchang1956@163.com;谭晓文(1962.09—),女,硕士,主任医师,研究方向:民族中医药的现代化研究,E-mail:632306931@qq.com

到初步应用并有广阔发展前景,而结合针灸学的特点,代谢组学十分符合针灸的现代化研究,能更加全面的反应针灸的作用机制。本文就前期针灸学代谢组学的研究做一综述,以期对针灸学的现代化研究提供新思路。

1 针灸对神经递质代谢的影响

在针灸的现代研究中,神经系统对刺激信号的传导一直是针灸研究的热点,代谢组学为针灸效应的神经学基础做了较全面的阐释,李姝婧等^[14]进行了隔药饼灸脐法和针刺三阴交 2 种方法治疗原发性痛经的血浆代谢组学研究,采用 LC-MS 患者血浆及尿液进行检测,发现两者在神经递质的代谢中所起的作用有差异,这也解释了两者的临床疗效的差异性。在对隔药饼灸组血浆及尿液代谢组学结果分析时发现,其影响的相关的神经递质代谢物有 4-羟基丁酸、多巴胺(Dopamine, DA)、多巴胺-4-硫酸盐、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、Methylimidazoleacetic acid、咪唑-4-乙醛、脑啡肽 L,而针刺三阴交所影响的神经递质代谢物有羟色氨酸、 γ -氨基丁酸、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、多巴胺酮、高香草酸、3,4-二羟基苯乙酸、3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol sulfate、3,4-Dihydroxyphenylglycol O-sulfate^[15]。该课题组也比较了隔药灸与隔淀粉灸对脾虚型肠易激综合征患者代谢的影响^[16-18],结果发现两者均对 5 羟色胺的代谢有影响,然而隔药灸组对其影响是直接影响到 5 羟色胺神经递质的前体物质,而隔淀粉灸则是间接通过影响色氨酸而影响 5 羟色胺的代谢,两者差异说明其作用方式的差异,且证明了隔药物灸可能促进药物透皮吸收,从而加强灸效。而该课题组在与匹维溴铵的对比研究中证实了隔药灸脐能增强儿茶酚胺代谢,通过降低内脏敏感性从而改善患者症状。由此可见,针灸治疗疾病的神经学基础已初见端倪^[19]。吴巧凤等^[20]对溃疡性结肠炎的研究中发现针刺足三里、天枢、上巨虚对大鼠脑皮层代谢有明显影响,在脑内乳酸、磷酸肌酸、N-乙酰天冬氨酸酰谷氨酸明显升高,分析发现,这些物质的升高能够提高神经元的能量代谢,能增强神经信号在某些感觉和运动神经通路中的传导,而非经非穴比较发现,针刺穴位的效应更加明显,从而也证明了经穴特异性的存在。另有研究发现针刺对快速老化小鼠磷脂酰胆碱有显著影响,这也说明了针刺效应的物质基础可能与神经信号转导相关,而胆碱的集聚也说明了针刺的神经修复作用,而乳酸在脑内的升高也说明了针刺对脑内神经元的保护作用^[21]。Guangli Yan 等^[22]的研究采用针刺足

三里观察治疗后针刺影响的代谢通路,结果维生素 B₆ 途径显著受到影响。维生素 B₆ 是多个代谢反应的辅酶,且对神经功能有着重要的作用,这也表明针灸效应的神经基础是存在的,针刺可以通过影响神经的代谢而起效。Zishan Gao 等^[23]的研究利用电针治疗偏头痛大鼠,发现电针治疗后大鼠血浆中肌酸、胆碱变化明显,且穴位与非穴位对比有较明显的差异,由此说明针灸刺激能给机体一定的刺激,但刺激在穴位能有特异性的效果。

以上均为针灸对神经递质的影响,从所影响的代谢物中分析发现,这些物质多能影响神经信号的传导,或能修复神经细胞,或能增强神经细胞的能量代谢。4-羟基丁酸^[24-25]是 γ -氨基丁酸(GABA)的前体和代谢物,而 GABA 是哺乳动物中枢神经系统中广泛分布的最重要的抑制性神经递质,中枢中大部分的神突触部位以 GABA 为递质^[26]。GABA 与受体结合不仅可抵抗缺血缺氧,且可改善痛经症状^[27]。另外 GABA 能结合到抗焦虑的脑受体并使之激活,然后与另外一些物质协同作用,阻止与焦虑相关的信息抵达脑指示中枢从而根本上镇静神经起到抗焦虑的作用^[28],可减轻痛经患者的焦虑症状。由此可见,针刺与隔药灸均能影响神经递质 GABA 的代谢,从而缓解疼痛患者的临床症状,或改善患者焦虑状态,这也可能是针灸治疗痛症患者的神经物质基础。

多巴胺-4-硫酸盐参与多巴胺代谢,多巴胺酮和 Normetanephrine 参与酪氨酸代谢^[29],酪氨酸、L-苯丙氨酸是神经递质多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素合成的前体。多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素 3 种胺类神经递质统称为儿茶酚胺^[30]。儿茶酚胺在机体应激中发挥着重要作用,有利于提高人体的应激性^[31]。肾上腺素可提高痛阈,多巴胺和去甲肾上腺素均与精神和情绪活动有关。多巴胺参与精神和情绪活动,多巴胺存在于大脑中,在中脑-大脑皮质、中脑-边缘叶系统中较多,与人类的精神和情绪活动关系密切,而在外周组织中其受体的激活也发挥着舒张平滑肌的作用^[32],而针刺效应也可能通过刺激这些受体的表达而发挥。去甲肾上腺素是神经系统的重要递质,其神经元胞体位于脑干,轴突发出分支,形成额叶/颞叶-基底节-脑干腹侧环路,该环路负责调控情绪、睡眠和认知等,上述神经递质的改变为针灸的神经相关性奠定了基础。

Methylimidazoleacetic acid 和咪唑-4-乙醛参与组氨酸代谢,组氨酸^[33]是组胺合成的前体,组胺有很

强的舒张血管的作用^[34],在研究中针刺上调了其浓度,因此针刺可能通过增强组氨酸的代谢,从而起到扩张血管,改善循环的作用。

脑啡肽 L 是一种内源性的阿片肽^[35],广泛分布于外周和中枢神经系统,是中枢神经系统重要的镇痛递质。阿片肽在神经-内分泌系统和免疫系统之间起着重要的桥梁作用,尤其是脑啡肽、内啡肽均对免疫系统发生影响,亦可通过调节免疫系统来缓解疼痛。针灸对脑啡肽 L 的影响足以说明针灸对神经递质的影响。针灸改变的神经递质的代谢物质中,对 5 羟色胺的影响较为重要,因 5 羟色胺在体内广泛分布^[36],且在外周组织中是一种重要的致痛物质,但是在中枢却又表现出镇痛作用,因此针灸的局部感觉可能是通过影响 5 羟色胺的合成,从而发挥中枢效应。

综上所述,针灸可能通过神经系统而发挥重要的调节作用,对神经系统的影响以调节神经递质的代谢为主,涉及到的代谢包括 GABA、DA、组胺、脑啡肽、5 羟色胺等,这也是针灸调控神经-内分泌-免疫系统的物质基础。

2 针灸对能量代谢的影响

糖是人体的主要功能物质,人体所需能量的 70% 以上由糖氧化分解供应。糖原和葡萄糖是能源的主要形式,其中糖原用于贮存,葡萄糖用于运输。糖必须经过消化道的水解酶作用,水解成单糖才能被小肠黏膜吸收而供利用。葡萄糖代谢的主要途径有 3 条,在缺氧的情况下,葡萄糖经过糖酵解,无氧分解成乳酸,而乳酸又可通过糖异生转化为糖原;当供氧充足时,葡萄糖进行有氧氧化,彻底分解成二氧化碳和水;还有一条途径为葡萄糖经 6-磷酸葡萄糖氧化分解。在糖酵解过程中,丙酮酸经乳酸脱氢酶催化,接受 3-磷酸甘油醛脱氢过程中生产的氢原子,被还原成乳酸。这一过程是可逆的,当氧充足时,乳酸又可脱氢氧化为丙酮酸^[37-38]。能量代谢是生物体最基本的生命体现,大量的代谢组学研究中均表明了针灸对机体能量代谢有显著影响^[39],多以影响机体三羧酸循环的中间代谢物,从而调节能量代谢。研究表明^[40]针灸能改善多种代谢障碍性疾病,例如高血糖、超重,高脂血症,且这些改善作用均源于针灸对胰岛素抵抗、增强胰岛素敏感性的调节作用。在一项针对功能性消化不良的研究中发现针灸能显著改变体内乳酸、葡萄糖的水平^[41-42]。吴巧凤等^[20]对溃疡性结肠炎的代谢组学研究发现针刺足三里、天枢、上巨虚可显著升高乳酸、磷酸肌酸、乙酰天

冬氨酸的水平,磷酸肌酸是细胞能量代谢的重要生理活性物质,它作为一种高能磷酸盐组成能量穿梭系统能够使二磷酸腺苷磷酸化,使三磷酸腺苷这一机体直接供能物质得到循环利用。

陈大帅等^[43]利用针刺治疗功能性便秘患者时发现,在 FC 患者体内存在明显的糖类代谢紊乱,乳酸、 α -葡萄糖、 β -半乳糖出现显著性改变,且丙氨酸含量显著减少,这提示功能性便秘患者糖酵解增强、脂肪动员增加,且与临床患者体质量偏轻,脂肪厚度减少一致。而针刺后,乳酸、 α -葡萄糖、 β -半乳糖显著增高,提示针刺能改善患者体内能量代谢紊乱,增强糖类代谢。

Limin Zhang 等^[44]利用磁共振成像氢谱技术展开了穴位埋线对更年期老鼠代谢组学的研究,研究中发现模型组中大鼠的代谢模式发生了明显的变化,且以糖类代谢紊乱和脂类代谢紊乱为主,在穴位埋线治疗后的大鼠变现出糖类代谢紊乱的代谢模式向正常代谢模式变化的趋势,尽管模型组表现出血糖偏低而与前期中雌激素增强胰岛素敏感的结果不一致^[45],可能因为血糖与胰岛素敏感并非一一对应有关,但针刺能改善疾病状态下糖类代谢的证据不容质疑。

而另一项研究则以健康人为研究对象,观察了不同的穴位所引起的特征性代谢物的变化,研究发现在与胃经相关的穴位中足三里、梁门均有 α -葡萄糖、乳酸的变化,这足以说明针刺对能量代谢的影响,并且在非胃经相关的穴位委中却没有发现此变化,由此说明针刺效应与穴位关系密切,存在经穴之特异性^[46]。

综上所述,基于代谢组学方法对针灸作用机理的阐释可以看出,针灸对能量代谢的影响可能是针灸作用的基础,众所周知,体内三大营养物质可以通过三羧酸循环相互转化利用,因此,针灸对体内葡萄糖、乳酸等的影响可间接发挥调节脂类代谢或氨基酸代谢的作用,这也从另一个角度阐释了针灸作用的多角度,多层次,多靶点的特点。

3 针灸对氨基酸代谢的影响

氨基酸在体内代谢的变化最终将通过蛋白质的功能活动体现出来^[47-48]。大量的针灸代谢组学研究表明针灸能增强机体氨基酸的代谢,一项针对于艾烟的代谢组学实验证实,艾烟能增强大鼠体内缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸代谢、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸的代谢,从而从分子水平阐述了艾烟对人体的影响,经过

分析发现受影响的氨基酸主要参与机体的能量代谢^[49]。韩媛媛等研究了隔药灸脐法治疗脾虚型肠易激综合征,在对患者尿液的代谢组学分析中发现隔药灸能对机体色氨酸代谢、氨基酸合成、组氨酸代谢、酪氨酸代谢、精氨酸脯氨酸代谢有显著影响,并且提出隔药灸脐可能通过影响了瓜氨酸——一氧化氮循环,从而增加体内一氧化氮含量,达到生物学效应^[16]。在对溃疡性结肠炎脑内代谢物的研究中发现,模型大鼠脑内亮氨酸/异亮氨酸、缬氨酸、丙氨酸、谷氨酸等明显下降,而针刺足三里、天枢、上巨虚后对脑内水溶性脑代谢物影响明显,如谷氨酸、N-乙酰天冬氨酰谷氨酸^[20]。在针刺天枢穴治疗功能性便秘患者的研究中,血浆中原本已经升高的代谢产物,如甘氨酸、精氨酸含量则降低;而在 FC 患者血浆中含量较低的代谢产物,如丙氨酸、脯氨酸和苏氨酸,经治疗后含量增加;说明 FC 患者存在严重的氨基酸代谢紊乱,较高含量的甘氨酸会打破人体对氨基酸的吸收平衡而影响其他氨基酸的吸收,造成营养失衡从而影响健康,这与临床 FC 患者的表现是一致的^[43]。而针刺胃俞募穴治疗功能性消化不良的研究则发现可以调节亮氨酸/异亮氨酸、苏氨酸、赖氨酸的含量,并且这些氨基酸都为体内的必须氨基酸,必须通过饮食才能补充,而针刺能增加其在体内的含量说明针刺可以促进胃肠道的物质吸收,即从中医角度是增强了脾之运化之功^[50]。Limin Zhang^[44]的研究观察了穴位埋线对更年期大鼠代谢的影响,结果发现,模型组大鼠氨基酸代谢明显异常,而埋线干预有助于其模式向正常模式靠拢,说明了针刺对氨基酸代谢的干预作用。Yingzhi Zhang 等^[51]利用针刺刺激足三里,对志愿者的唾液进行代谢组学分析,针刺 14 d 后,发现苯基丙氨酸和酪氨酸代谢受到显著影响,由于这 2 种氨基酸属于必需氨基酸,因此针刺可以增加胃肠道吸收功能,从而加强必需氨基酸的代谢。在对偏头痛大鼠的研究^[23]中发现电针组对氨基酸的影响以谷氨酸和异亮氨酸为主。这也说明针刺在影响机体代谢的效应与氨基酸关系密切。另也有研究证实,针灸能影响血浆中氨基酸的变化,这些氨基酸包括:亮氨酸/异亮氨酸、丙氨酸、缬氨酸、精氨酸、谷氨酸^[41-52]。

丙氨酸为人体非必须氨基酸^[53],可以由人体制造,也可以从饮食中获得,主要来源于糖米、麸皮、玉米、豆类及全谷类食物。丙氨酸通过氨基转化作用在体内可以制造丙酮酸和支链氨基酸、如缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸。氨基酸代谢过程中经转氨基作用,

将氨基转移之丙酮酸生成丙氨酸。通过血液转运丙氨酸到肝脏,丙氨酸在肝脏内通过脱氨基作用生成丙酮酸^[54],丙酮酸可在肝脏经糖异生途径生成葡萄糖,释放出氧直接合成尿素排出体外。葡萄糖经血液运送到肌肉组织,糖分解后转变成丙酮酸,进一步通过三羧酸循环和线粒体呼吸链的氧化磷酸化,产生三磷酸腺苷(ATP)并生成二氧化碳和水,丙酮酸可以接收转移后的氨基生成丙氨酸^[55]。丙氨酸和葡萄糖反复循环于肌肉组织和肝脏之间进行氨的转运,故将这一途径称为丙氨酸-葡萄糖循环^[55],通过这个循环把肌肉中氨基以丙氨酸形式运输到肝脏,同时可以通过肝脏为肌肉组织提供生成丙酮酸的葡萄糖。丙氨酸含量的增多,促使丙氨酸-葡萄糖循环,促进糖类分解及能量代谢。

精氨酸是体内精氨酸/一氧化氮和精氨酸/多胺 2 条代谢通路的共同底物。精氨酸可在精氨酸酶(Arginase, ARG)作用下生成尿素和鸟氨酸,鸟氨酸进而生成多胺,通过调控细胞增殖参与了体内多种病理生理过程的发生^[56]。尽管一氧化氮合酶对精氨酸的亲和力(Km 值为 2 ~ 20 $\mu\text{mol/L}$)远高于精氨酸酶(Km 值为 2 ~ 20 mmol/L),但精氨酸酶的最大活力是 NOS 最大活力的 1 000 多倍,因此在生理浓度下,精氨酸酶可与一氧化氮合酶竞争精氨酸而影响精氨酸/一氧化氮通路中一氧化氮的合成,从而产生一氧化氮相关的生物学效应^[57]。由此可见,针灸可通过上述过程发挥扩血管作用,奠定了针灸活血化瘀的物质基础。

半胱氨酸(HCY)是公认的引起心血管损害的独立危险因素,一方面 HCY 再甲基化途径可转化为蛋氨酸;而另一方面 HCY 也可经转硫途径,在胱硫醚 β 合成酶(CBS)作用下与丝氨酸结合形成胱硫醚,并在 γ 胱硫醚酶作用下进一步分解,生成胱氨酸、丙氨酸、硫酸和水,且能间接生成还原型谷胱甘肽(GSH),而 GSH 是公认的体内发挥抗氧化应激作用的一线物质,也是 HCY 的下游产物,因此针刺能通过上述突进影响半胱氨酸的代谢,从而发挥体内的抗氧化应激作用^[58]。N-乙酰天冬氨酰谷氨酸由 N-乙酰天冬氨酸和谷氨酸在 N-乙酰天冬氨酰谷氨酸合成酶作用下合成,N-乙酰天冬氨酰谷氨酸是一类重要的肽类神经递质,具有抑制脑损伤后释放兴奋性氨基酸-谷氨酸的作用,因此在针刺调节 N-乙酰天冬氨酰谷氨酸代谢的过程中可以通过其脑保护作用而发挥相应的针灸效应,由此可知,针灸能起到抑制神经毒性氨基酸作用^[59-60]。

参考文献

- [1] 周思远, 吴巧凤, 李瑛, 等. 代谢组学技术在针刺研究设计中的质量控制[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(5): 836-838.
- [2] Abu BMH, Sarmidi MR, Cheng KK, et al. Metabolomics-the complementary field in systems biology: a review on obesity and type 2 diabetes[J]. Mol Biosyst, 2015, 11(7): 1742-1774.
- [3] Fathi F, Ektefa F, Hagh-Azali M, et al. Metabonomics exposes metabolic biomarkers of Crohn's disease by (1)H NMR[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2013, 6(Suppl 1): S19-22.
- [4] 邓淑芳, 吴巧凤, 杨明晓, 等. 代谢组学技术及其在针灸关键科学问题研究中的应用[J]. 世界中医药, 2015, 10(4): 472-476.
- [5] Bodi V, Marrachelli VG, Husser O, et al. Metabolomics in the diagnosis of acute myocardial ischemia[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2013, 6(5): 808-815.
- [6] Shah NJ, Sureshkumar S, Shewade DG. Metabolomics: A Tool Ahead for Understanding Molecular Mechanisms of Drugs and Diseases[J]. Indian J Clin Biochem, 2015, 30(3): 247-54.
- [7] Tian Y, Nie X, Xu S, et al. Integrative metabonomics as potential method for diagnosis of thyroid malignancy[J]. Sci Rep, 2015, 5: 14869.
- [8] Zhang A, Sun H, Qiu S, et al. Metabolomics insights into pathophysiological mechanisms of nephrology[J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(5): 1025-1030.
- [9] Ma H, Liu X, Wu Y, et al. The Intervention Effects of Acupuncture on Fatigue Induced by Exhaustive Physical Exercises: A Metabolomics Investigation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 508302.
- [10] 王金海, 杜小正, 方晓丽, 等. 代谢组学技术在针灸研究中的应用探讨[J]. 甘肃中医学院学报, 2012, 29(1): 18-20.
- [11] Zhang Y, Wang N, Zhang M, et al. Metabonomics study on Polygonum multiflorum induced liver toxicity in rats by GC-MS[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 10986-10992.
- [12] 高骏, 刘旭光, 颜贤忠, 等. 代谢组学研究针灸关键问题的初步策略分析与探讨[J]. 针刺研究, 2011, 36(4): 296-301.
- [13] 陆嫻, 吴璐一, 黄任佳, 等. 基于代谢组学技术研究艾灸治疗溃疡性结肠炎的思考[J]. 环球中医药, 2013, 6(6): 450-452.
- [14] 李姝婧. 隔药灸脐法与针刺三阴交治疗原发性痛经的代谢组学对比研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [15] 杨星月, 马玉侠, 杜冬青, 等. 基于代谢组学的隔药灸脐法治疗原发性痛经的机理研究[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(8): 707-710.
- [16] 韩媛媛, 马玉侠, 王晓翠. 隔药灸脐法治疗脾虚型肠易激综合征的尿液代谢组学机制[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(4): 541-544.
- [17] 李春静. 隔药灸脐法治疗脾虚型肠易激综合征的代谢组学机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [18] 王晓翠. 隔药灸脐法治疗脾虚型肠易激综合征的代谢组学研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [19] 张晓宁, 马玉侠. 隔药灸脐与匹维溴铵对脾虚型肠易激综合征患者尿液代谢组学影响的异同[J]. 西部中医药, 2015, 28(7): 1-4.
- [20] 吴巧凤, 杨阳, 赵纪岚, 等. 基于¹H NMR 代谢组学技术研究针刺经穴与非经穴治疗溃疡性结肠炎的脑代谢物质基础[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(8): 572-576 + 579.
- [21] Jiang N, Yan X, Zhou W, et al. NMR-based metabonomic investigations into the metabolic profile of the senescence-accelerated mouse [J]. J Proteome Res, 2008, 7(9): 3678-3686.
- [22] Yan G, Zhang A, Sun H, et al. Dissection of Biological Property of Chinese Acupuncture Point Zusanli Based on Long-Term Treatment via Modulating Multiple Metabolic Pathways[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 429703.
- [23] Gao Z, Liu X, Yu S, et al. Electroacupuncture at Acupoints Reverses Plasma Glutamate, Lipid, and LDL/VLDL in an Acute Migraine Rat Model: A (1)H NMR-Based Metabolomic Study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 659268.
- [24] Angelos PC, Brennan TE, Toriumi DM. Biomechanical properties of superficial musculoaponeurotic system tissue with vs without reinforcement with poly-4-hydroxybutyric acid absorbable mesh[J]. JAMA Facial Plast Surg, 2014, 16(3): 199-205.
- [25] Gibson KM, Hoffmann GF, Hodson AK, et al. 4-Hydroxybutyric acid and the clinical phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, an inborn error of GABA metabolism[J]. Neuropediatrics, 1998, 29(1): 14-22.
- [26] Boonstra E, de Kleijn R, Colzato LS, et al. Neurotransmitters as food supplements; the effects of GABA on brain and behavior[J]. Front Psychol, 2015, 6: 1520.
- [27] Pamenter ME, Hogg DW, Ormond J, et al. Endogenous GABA (A) and GABA (B) receptor-mediated electrical suppression is critical to neuronal anoxia tolerance[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(27): 11274-11279.
- [28] Gilhotra N, Dhingra D. Thymoquinone produced antianxiety-like effects in mice through modulation of GABA and NO levels[J]. Pharmacol Rep, 2011, 63(3): 660-669.
- [29] Peitzsch M, Prejbisz A, Kroiß M, et al. Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-producing metastatic pheochromocytoma[J]. Ann Clin Biochem, 2013, 50(Pt 2): 147-155.
- [30] Liaudet L, Calderari B, Pacher P. Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(6): 815-824.
- [31] Mullins GR, Wang L, Raju V, et al. Catecholamine-induced lipolysis causes mTOR complex dissociation and inhibits glucose uptake in adipocytes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(49): 17450-17455.
- [32] Mizuta K, Zhang Y, Xu D, et al. The dopamine D1 receptor is expressed and facilitates relaxation in airway smooth muscle[J]. Respir Res, 2013, 14: 89.
- [33] Park JM, Choi SU. Identification of a novel unpaired histidine sensor kinase affecting secondary metabolism and morphological differentiation in Streptomyces acidiscabies ATCC 49003[J]. Folia Microbiol (Praha), 2015, 60(4): 279-287.
- [34] Fogel WA, Michelsen KA, Granerud G, et al. Neuronal storage of histamine in the brain and tele-methylimidazoleacetic acid excretion in

- portocaval shunted rats[J]. *J Neurochem*,2002,80(3):375-382.
- [35] Zhao C, Du H, Xu L, et al. Metabolomic analysis revealed glycylglycine accumulation in astrocytes after methionine enkephalin administration exhibiting neuron protective effects[J]. *J Pharm Biomed Anal*,2015,115:48-54.
- [36] de Sousa RT, Streck EL, Forlenza OV, et al. Regulation of leukocyte tricarboxylic acid cycle in drug-na? ve Bipolar Disorder[J]. *Neurosci Lett*,2015,605:65-68.
- [37] Dong Q, Zhang X, Yu Z, et al. Synthesis reduction of central neurotransmitter 5-hydroxytryptamine by branched chain amino acid and associated antagonists improves postoperative fatigue syndrome[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*,2014,17(10):985-989.
- [38] Ruan Z, Yang Y, Zhou Y, et al. Metabolomic analysis of amino acid and energy metabolism in rats supplemented with chlorogenic acid[J]. *Amino Acids*,2014,46(9):2219-2229.
- [39] Zhang A, Sun H, Wang Z, et al. Metabolomics: towards understanding traditional Chinese medicine[J]. *Planta Med*,2010,76(17):2026-2035.
- [40] Liang F, Koya D. Acupuncture: is it effective for treatment of insulin resistance? [J]. *Diabetes Obes Metab*,2010,12(7):555-569.
- [41] Wu Q, Zhang Q, Sun B, et al. ¹H NMR-based metabonomic study on the metabolic changes in the plasma of patients with functional dyspepsia and the effect of acupuncture[J]. *J Pharm Biomed Anal*,2010,51(3):698-704.
- [42] Wu QF, Mao S, Cai W, et al. Effects of electroacupuncture of “Weishu” (BL 21) and “Zhongwan” (CV 12) on serum large molecular metabolites in functional dyspepsia rats[J]. *Acupuncture Research*,2010,35(4):287-292.
- [43] 陈大帅. 针刺天枢穴治疗功能性便秘的 ~1H NMR 代谢组学研究[D]. 成都:成都中医药大学,2014.
- [44] Zhang L, Wang Y, Xu Y, et al. Metabonomic analysis reveals efficient ameliorating effects of acupoint stimulations on the menopause-caused alterations in mammalian metabolism[J]. *Sci Rep*,2014,4:3641.
- [45] Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA. Differential effects of raloxifene and estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women[J]. *J Am Geriatr Soc*,2003,51(5):683-688.
- [46] Yeh PS, Lin HJ, Chen PS, et al. Effect of statin treatment on three-month outcomes in patients with stroke-associated infection: a prospective cohort study[J]. *Eur J Neurol*,2012,19(5):689-695.
- [47] Munshi SU, Taneja S, Bhavesh NS, et al. Metabonomic analysis of hepatitis E patients shows deregulated metabolic cycles and abnormalities in amino acid metabolism[J]. *J Viral Hepat*,2011,18(10):e591-602.
- [48] Ruan Z, Yang Y, Wen Y, et al. Metabolomic analysis of amino acid and fat metabolism in rats with L-tryptophan supplementation[J]. *Amino Acids*,2014,46(12):2681-2691.
- [49] 周次利, 陆嫒, 吴璐一, 等. 艾灸生成物干预大鼠尿液代谢组学研究[J]. *中国组织工程研究*,2015,19(15):2387-2393.
- [50] 周思远. 针刺胃俞募穴治疗功能性消化不良的 ~1H NMR 代谢组学研究[D]. 成都:成都中医药大学,2011.
- [51] Zhang Y, Zhang A, Yan G, et al. High-throughput metabolomic approach revealed the acupuncture exerting intervention effects by perturbed signatures and pathways[J]. *Mol Biosyst*,2014,10(1):65-73.
- [52] Qiao-feng W, Ling-ling G, Shu-guang Y, et al. A (1) H NMR-based metabonomic study on the SAMP8 and SAMR1 mice and the effect of electro-acupuncture[J]. *Exp Gerontol*,2011,46(10):787-793.
- [53] Yu SL, An YJ, Yang HJ, et al. Alanine-metabolizing enzyme Alt1 is critical in determining yeast life span, as revealed by combined metabolomic and genetic studies[J]. *J Proteome Res*,2013,12(4):1619-1627.
- [54] Inaba Y, Hamada-Sato N, Kobayashi T, et al. Determination of D- and L-alanine concentrations using a pyruvic acid sensor[J]. *Biosens Bioelectron*,2003,18(8):963-971.
- [55] Rocha M, Licausi F, Araújo WL, et al. Glycolysis and the tricarboxylic acid cycle are linked by alanine aminotransferase during hypoxia induced by waterlogging of *Lotus japonicus*[J]. *Plant Physiol*,2010,152(3):1501-1513.
- [56] Bohus E, Coen M, Keun HC, et al. Temporal metabonomic modeling of L-arginine-induced exocrine pancreatitis[J]. *J Proteome Res*,2008,7(10):4435-4445.
- [57] Morris SM. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases[J]. *Br J Pharmacol*,2009,157(6):922-930.
- [58] 程昱, 何华, 陈渊成, 等. 丹参注射液水溶性成分含量变化对大鼠体内高半胱氨酸代谢的影响[J]. *中国药科大学学报*,2011,42(3):255-261.
- [59] Neale JH, Olszewski RT, Zuo D, et al. Advances in understanding the peptide neurotransmitter NAAG and appearance of a new member of the NAAG neuropeptide family[J]. *J Neurochem*,2011,118(4):490-498.
- [60] 高阳, 钟春龙, 罗其中, 等. N-乙酰天冬氨酸酞谷氨酸在神经保护中的研究进展[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*,2015,14(4):376-378.

(2019-02-01 收稿 责任编辑:王杨)