

本文引文格式:刘蕾,蒙兰青,欧阳扬,等.代谢组学在缺血性脑卒中方面应用的研究进展[J].右江民族医学院学报,2021,43(1):117-121.

【综述与讲座】

代谢组学在缺血性脑卒中方面应用的研究进展

刘蕾¹,蒙兰青²,欧阳扬¹,刘玥彤¹

(1. 右江民族医学院,广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000)

摘要: 缺血性脑卒中是一种由各种病因引起脑部血液供应障碍,致使脑组织缺血、缺氧性坏死的急性脑血管疾病。其发病机制与代谢紊乱密切相关,如能量代谢障碍、兴奋性氨基酸毒性作用、活性氧失衡等。代谢组学是继基因组学、转录组学和蛋白质组学后的一大新兴组学,通过定量对生物体内不同状态下的代谢产物进行动态分析,可明确生物体不同代谢产物与相应生理、病理状态的关系。运用代谢组学分析不同样本代谢物的变化,对揭示缺血性脑卒中的发病机制、诊断、治疗有着至关重要的意义。

关键词: 缺血性脑卒中;代谢组学;病理学;生理学;生物学标志物;鉴别诊断;治疗

中图分类号: R364.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2021)01-0117-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.01.026

卒中作为神经内科最常见的疾病,致残率、死亡率居于各种疾病之首^[1],其中,缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)占脑卒中的 69.6%~70.8%^[2],是最常见的卒中类型。IS 患者因脑组织血流量急剧下降,导致一系列脑缺血后级联反应^[3]。IS 发病机制复杂,目前认为机体代谢紊乱是 IS 的关键事件之一^[4]。代谢组学是继基因组学、转录组学和蛋白质组学后的一大新兴组学,通过定量对生物体内不同状态下的代谢产物进行动态分析,可明确生物体不同代谢产物与相应生理、病理状态的关系。运用代谢组学对 IS 不同样本进行代谢物的变化分析,对揭示 IS 的发病机制、诊断、治疗有着至关重要的意义。现就近年来 IS 的代谢组学研究作一综述,旨在为 IS 的研究提供思路。

1 代谢组学概述

代谢组学的概念由 Nicholson JK 于 1999 年首次提出^[5],是衡量生物体在应对内在或外在因素单一作用或联合作用下代谢物作出响应的一项技术,定量对生物体内代谢产物进行分析,可发现不同生理或病理状态下代谢产物的变化,从而明确代谢产物与相应生理、病理状态的关系。代谢组学目前已广泛应用于生命科学各个领域,应用于疾病的病理生理过程、诊断、

治疗、药效分析及新药研制等各个方面的研究。随着相关研究的不断深入以及相关环节升级与完善,代谢组学有望成为指导人类疾病诊断和治疗的有效手段。

2 代谢组学在 IS 方面的研究应用

2.1 病理生理机制 IS 的病理生理机制复杂,至今尚未明确,涉及能量代谢异常、氧化应激、氨基酸代谢紊乱、脂质代谢异常等方面。

2.1.1 能量代谢异常 能量代谢功能障碍被认为与脑缺血再灌注损伤密切相关^[6]。缺血缺氧的状态下,脑组织进行三羧酸循环(TCA 循环)的能力下降,脑组织中葡萄糖分解成丙酮酸的量超过了三羧酸循环的能力,剩余的丙酮酸通过糖酵解途径还原成大量乳酸^[7]。Ding Y 等^[8]采用大脑中动脉阻塞(MCAO)大鼠模型模拟人体 IS 的病理生理变化,发现 MCAO 组大鼠的血清乳酸水平较假手术组明显增高,大量乳酸积聚,导致缺血性脑损伤。除此之外,作为三羧酸循环中间产物的琥珀酸、富马酸盐水平明显下降^[9],间接反映机体三羧酸循环受到抑制,机体无法提供足够的能量。Zhang Q 等^[10]运用核磁共振氢谱(¹H NMR)技术检测 MCAO 大鼠代谢状态,发现大鼠体内丙酮酸、柠檬酸水平均降低,乳酸水平升高,缺血时脑组织的葡萄糖、

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660791)

第一作者简介: 刘蕾(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:脑血管疾病基础及临床研究, E-mail: 809924090@qq.com

通讯作者简介: 蒙兰青(1972-),男,硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑血管疾病基础及临床研究, E-mail: menglanqingsj@qq.com

氧气供应受限,葡萄糖通过电子传递链 ETC 介导的有氧代谢活动受到抑制,产生的丙酮酸减少,进入三羧酸循环的丙酮酸减少,柠檬酸水平随之降低。刘玉敏等^[11]发现,在脑组织缺血缺氧时,脑组织中与糖异生、糖酵解有关的代谢物水平显著升高,而与三羧酸循环有关的代谢物显著降低。通过糖异生及糖酵解途径来供给能量有限,酮体将作为替代的能量底物,参与供给能量。

2.1.2 氧化应激 脑缺血再灌注损伤是造成 IS 脑损伤的重要原因。研究表明,IS 发生后,活性氧(ROS)的产生迅速增加,机体的氧化-抗氧化系统失衡,大量的 ROS 通过自由基氧化的形式破坏包括神经细胞在内的各种脑细胞,引起细胞死亡,然后血流的快速恢复增加了机体氧合的能力,大量的 ROS 再次暴增,再一次加重脑组织的损伤^[12-15]。因此,氧化应激损伤在 IS 脑缺血再灌注损伤中发挥重要作用,参与脑缺血后损伤的进展。丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)是评价氧化应激的重要敏感指标^[16],丙二醛是间接反映生物体内 ROS 自由基攻击细胞的程度,而超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶是体内重要的抗氧化酶。Chen LL 等^[17]验证氢气对 IS 的保护作用与氧化应激的相关性时,发现 MCAO 模型组大鼠体内的超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶含量相比于假手术组显著降低,而丙二醛含量则显著升高,提示机体的抗氧化能力明显下降,过多的 ROS、自由基攻击缺血的脑细胞,导致了脑缺血损伤。Ma WB 等^[18]在 MCAO 模型大鼠上也观察到了上述同样的现象。有学者进一步探讨谷胱甘肽代谢与氧化应激的关系,发现模型组大鼠体内谷胱甘肽的含量明显下降,谷胱甘肽是生物体内重要的抗氧化剂,可清除体内的 ROS 及自由基,保护巯基不受氧化,而谷胱甘肽含量的降低作为一个潜在的早期凋亡激活信号,提示机体抗氧化能力降低,引起后续的细胞凋亡现象,与氧化应激密切相关^[19-20]。Luo L 等^[21]对 MCAO 模型组大鼠血浆样本进行代谢组学分析,发现样本中乳酸(Lac)、三甲胺-N-氧化物/甜花碱(TMAO/Bet)含量升高,而极低密度脂蛋白/低密度脂蛋白(VLDL/LDL)、3-羟丁酸(3-Hb)、乙酰乙酸(Acac)和多不饱和脂肪酸(PUFA)含量显著降低,这些代谢物的改变均与丙二醛、超氧化物歧化酶密切相关,与氧化应激有密切联系。除此之外,尿酸、牛磺酸、肉碱及其酰酯、溶血磷酸、谷氨酸、N-乙酰天冬氨酸等代谢物也参与了 IS 的氧化应激,其代谢途径主要涉及嘌呤代谢、牛磺酸代谢、线粒体能量代谢和磷脂代谢^[22-26],然而,目前通过

干预氧化应激治疗 IS 的临床药物较少,但可以明确的是,氧化应激的有效干预可以减轻脑损伤,甚至阻止脑损伤的发生,极大改善患者预后,可能是前景研究的主要方向。

2.1.3 氨基酸代谢紊乱 氨基酸代谢异常是 IS 最显著的代谢特征,氨基酸的显著变化贯穿了脑缺血的整个病理生理过程,Xu J 等^[27]通过动态分析 MCAO 大鼠不同时间点脑脊液中氨基酸含量变化,验证了 IS 不平衡的氨基酸代谢网络。

谷氨酸作为一种兴奋性氨基酸,维持着各种生理活动的正常进行,但高浓度的谷氨酸则过度激活谷氨酸受体,破坏血脑屏障,一方面抑制神经功能的恢复,另一方面则加剧神经元损伤^[22-23,28]。Wang D 等^[24]研究发现急性 IS 患者血清中谷氨酸水平升高,而甘氨酸则明显降低,甘氨酸是一种抑制性神经递质,IS 发生后,由于神经兴奋毒性作用下,可能抑制了抑制性神经递质的释放,导致了氨基酸代谢异常。除此之外,参与缺血性脑组织炎症代谢过程的苯丙氨酸/酪氨酸^[25]及产生抑制性神经递质 5-羟色胺的色氨酸含量也发生了改变,这与 Hu ZC 等^[26]的研究结果保持一致,认为可能与产生大量的谷氨酸影响神经突触传递有关。支链氨基酸在维持能量平衡、合成谷氨酸等^[29]方面具有重要作用,Liu PF 等^[30]研究发现支链氨基酸水平在 IS 患者中普遍降低,Holmes MV 等^[31]指出高水平的支链氨基酸提示未来发生 IS 的风险增加,支链氨基酸水平的变化反映 IS 的发生发展。不仅如此,高水平的谷氨酸也源于赖氨酸的分解代谢增强,这与 Wang D 等^[24]发现 IS 患者体内赖氨酸水平普遍明显降低的结论保持一致。Luo L 等^[32]运用¹H NMR 技术发现 MCAO 大鼠脑内的天冬氨酸、 γ -氨基丁酸(GABA)含量升高,N-乙酰天冬氨酸(NAA)、N-乙酰天冬氨酸谷氨酸(NAAG)含量降低,脑缺血损伤后天冬氨酸产生增加,正反馈促进 GABA 的产生,NAA 水平的降低提示脑缺血损伤状态下出现大量神经细胞元丢失,NAA 的降低进一步影响了 NAAG 产生,NAAG 的降低又可抑制 GABA 的释放^[33]。

综上所述,氨基酸代谢紊乱在 IS 病理生理过程中扮演着重要的角色,氨基酸代谢水平变化提示 IS 的发生发展。

2.1.4 脂质代谢异常 脂质是生物细胞膜的主要成分,起稳定细胞膜的作用,缺血性脑损伤时,神经细胞膜的稳定性出现破坏,脂质代谢出现异常。Ding Y 等^[8]基于超高液相色谱-四级杆-飞行时间质谱(UP-LC-Q/TOF-MS)代谢组学技术对 MCAO 模型组大鼠

进行代谢物检测,发现脂质数量及含量均发生明显的降低,与 Jickling GC 等^[34]的研究结果一致,提示 IS 出现脂质代谢异常。鞘磷脂作为脂质中的一类,是细胞膜的重要组成部分,在神经细胞轴突周围的髓鞘含量丰富。Manicke NE 等^[35]在动脉粥样硬化的标本中检测到了鞘磷脂的存在,Sun N 等^[36]观察到 IS 后鞘磷脂活性发生改变,鞘磷脂代谢出现异常。为了进一步研究鞘磷脂水平与 IS 之间的关系,Lind L 等^[37]发现 IS 患者血浆鞘磷脂含量出现变化,且与 IS 严重程度呈现负相关,提示 IS 出现鞘磷脂代谢异常。Sun HX 等^[38]对 IS 患者进行代谢组学分析发现溶血磷脂酰乙醇胺(LysoPE)、磷脂酰丝氨酸(PS)的含量明显降低,提出磷脂代谢在 IS 的发生发展过程中发挥着重要作用。大脑中有大量的多不饱和脂肪酸随着甘油磷脂代谢释放出来,如花生四烯酸等,可氧化产生各种脂质介质,维持机体代谢平衡。Wang Y 等^[39]通过气相色谱-质谱(GC-MS)技术发现 MCAO 模型大鼠血浆中以花生四烯酸、亚油酸为主的 13 种不饱和脂肪酸水平均发生显著变化。肾上腺酰乙醇胺(NAE)作为脂肪酸的衍生物^[40],在脑缺血状态下,迅速大量合成,较正常情况下浓度增加约 30 倍^[41]。

2.2 生物学标志物 代谢组学是寻找 IS 区别于健康人群的疾病信号即生物学标志物的理想工具。近年来,大量差异代谢物被提出具有成为 IS 生物学标志物的潜力,但缺乏明显的疾病特异性。氨基酸是 IS 发生后受影响最大的一类代谢物,Ormstad H 等^[25]对 IS 患者血清样本进行高效液相色谱分析,发现 IS 患者血清中苯丙氨酸(Phe)含量明显降低,酪氨酸(TYR)含量及苯丙氨酸/酪氨酸比值均显著升高;并且 Phe/TYR 比值的灵敏度及特异度均较高,分别为 76% 和 85%,并与炎症因子 IL-6、IL-1 β 有关,提出 Phe/TYR 联合白细胞介素炎症因子作为 IS 的生物学标志物的可能价值。Wang D 等^[24]提出酪氨酸、乳酸、色氨酸联合指标作为急性 IS 潜在生物学标志物的准确性高达 91.7%,特异性明显高于一般的缺血指标。Lind L 等^[37]运用液相色谱质谱技术发现脂质代谢物鞘磷脂(32:1)与脑缺血事件之间呈负相关关系,推测鞘磷脂(32:1)可能是缺血性事件一个潜在的生物学标志物。不仅如此,多不饱和脂肪酸水平也被提出在 IS 方面具有潜在的生物学标志物价值,Wang D 等^[24]运用气相色谱-质谱技术验证多不饱和脂肪酸(PUFA)与 IS 的关系时,发现花生四烯酸及亚油酸多不饱和脂肪酸可作为 IS 生物学标志物,并与 IS 呈现负相关关系。新的生物学标志物应用于临床需要克服疾病的异质性及

疾病特异性、敏感性等多方面的问题,这也是目前 IS 研究需要克服的难题之一。

2.3 鉴别诊断 头晕/眩晕是后循环缺血常见的症状,以头晕/眩晕为首发症状的就诊患者容易误诊为其他疾病。Sun RT 等^[42]将头晕/眩晕为主诉分为后循环缺血患者和非卒中患者纳入研究,运用代谢组学的方法鉴别出了 58 个差异代谢物,提出肉碱和精氨酸可能是 IS 鉴别诊断核心代谢物。急性 IS 和脑出血临床表现相似,但治疗方案完全相反,快速鉴别两者在临床上至关重要。为此,Zhang XX 等^[43]研究筛选出 11 种差异性代谢物,并提出酰肉碱、氨基酸及其比值组合代谢物在鉴别脑出血和脑梗死方面的潜在价值,其快速诊断准确率高达 87.38%,但目前仍处于实验阶段,需要临床大样本研究进一步验证。

2.4 治疗 由于 IS 复杂的神经生物学机制,中药以多成分多靶点的特点成为最有前景的治疗方法之一。Liu YT 等^[44]基于¹H NMR 技术发现,黄芪-丹参配伍的中药方剂可显著回调 8 种因脑缺血而发生显著变化的血清代谢物,并在后续神经缺损体征的恢复具有显著效果。Wang Y 等^[39]基于气相色谱-质谱代谢组学技术发现,蒺藜总皂苷可有效纠正 IS 引起的氨基酸、脂质代谢紊乱。徐救等^[45]研究发现,血府逐瘀汤可有效改善氨基酸代谢、鞘磷脂代谢及丁酸代谢异常,发挥神经保护作用。Wang RJ 等^[46]基于 UPLC-Q/TOF-MS 技术探究刺五加治疗 IS 机制,共鉴定出 42 种与缺血性卒中相关的生物学标志物,其中有 38 种可被刺五加有效调节,发挥神经保护作用。除此之外,氢气作为一种新的方式在治疗 IS 方面也具有潜在应用价值。Chen LL 等^[17]利用 UPLC-Q/TOF-MS 代谢组学技术发现氢气干预下显著回调了脑缺血状态下发生变化的 29 种小分子代谢物,并显著改善神经缺损症状。

3 小结与展望

代谢组学在阐明 IS 病理生理机制的同时,在寻找新的生物学标志物、鉴别诊断、治疗等研究方面具有潜在的应用前景。但不同的研究样本及代谢分析平台,研究数据有差异;代谢物极不稳定,容易受内外在因素的影响,研究结果出现偏差,限制代谢组学的应用。随着代谢组学技术和生物信息学技术的发展,高通量、高灵敏性代谢分析检测平台的开发,代谢组学以其系统性的研究思维将在 IS 的研究中得到更好的应用。

参考文献:

- [1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease

- and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139-e596.
- [2] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [3] Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis[J]. *Pathophysiology*, 2010, 17(3): 197-218.
- [4] Au A. Metabolomics and Lipidomics of Ischemic Stroke [J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 85: 31-69.
- [5] 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.
- [6] Huang XP, Ding H, Wang B, et al. Effects of the main active components combinations of Astragalus and Panax notoginseng on energy metabolism in brain tissues after cerebral ischemia-reperfusion in mice [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(44): 732-739.
- [7] 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): 188-198.
- [8] Ding Y, Wen AD. UPLC-Q/TOF-MS based metabonomics revealed protective effect of Terminalia chebula extract on ischemic stroke rats[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(9): 707.
- [9] Chen HJ, Shen YC, Lin CY, et al. Metabolomics study of Buyang Huanwu Tang Decoction in ischemic stroke mice by ¹H NMR[J]. *Metabolomics*, 2012, 8(5): 974-984.
- [10] Zhang Q, Fu XW, Wang JS, et al. Treatment Effects of Ischemic Stroke by Berberine, Baicalin, and Jasminoidin from Huang-Lian-Jie-Du-Decoction (HLJDD) Explored by an Integrated Metabolomics Approach[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017: 9848594.
- [11] 刘玉敏, 魏珍玉, 陈昕, 等. 基于 GC-TOFMS 技术的缺血性脑卒中代谢组学研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(2): 207-211.
- [12] Rodrigo R, Fernández-Gajardo R, Gutiérrez R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12(5): 698-714.
- [13] Chen H, Yoshioka H, Kim GS, et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011(14): 1505-1517.
- [14] McCann SK, Roulston CL. NADPH Oxidase as a Therapeutic Target for Neuroprotection against Ischaemic Stroke: Future Perspectives[J]. *Brain Sci*, 2013, 3(2): 561-598.
- [15] 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.
- [16] Li WN, Tan CH, Liu Y, et al. Resveratrol ameliorates oxidative stress and inhibits aquaporin 4 expression following rat cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7756-7762.
- [17] Chen LL, Chao YF, Cheng PC, et al. UPLC-QTOF/MS-Based Metabolomics Reveals the Protective Mechanism of Hydrogen on Mice with Ischemic Stroke[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(8): 1950-1963.
- [18] Ma WB, Wang SX, Liu XL, et al. Protective effect of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection on cerebral ischemia through inhibition of oxidative stress and promotion of angiogenesis in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 3148-3158.
- [19] Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T, et al. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87: 223-229.
- [20] Armstrong JS, Jones DP. Glutathione depletion enforces the mitochondrial permeability transition and causes cell death in Bcl-2 overexpressing HL60 cells[J]. *FASEB J*, 2002, 16(10): 1263-1265.
- [21] Luo L, Kang JZ, He Q, et al. A NMR-Based Metabonomics Approach to Determine Protective Effect of a Combination of Multiple Components Derived from Naodesheng on Ischemic Stroke Rats [J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2019, 24(9): 1831.
- [22] Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(8): 869-881.
- [23] Chao NJ, Li ST. Synaptic and extrasynaptic glutamate signaling in ischemic stroke[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(18): 2043-2064.
- [24] Wang D, Kong J, Wu JY, et al. GC-MS-based metabolomics identifies an amino acid signature of acute ischemic stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 642: 7-13.
- [25] Ormstad H, Verkerk R, Sandvik L. Serum Phenylalanine, Tyrosine, and their Ratio in Acute Ischemic Stroke: on the Trail of a Biomarker? [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 58(1): 102-108.
- [26] Hu ZC, Fan SH, Liu ML, et al. Objective diagnosis of

- post-stroke depression using NMR-based plasma metabolomics[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 867-881.
- [27] Xu J, Liu X, Luo LY, et al. A Metabonomics Investigation into the Therapeutic Effects of BuChang NaoXin-Tong Capsules on Reversing the Amino Acid-Protein Interaction Network of Cerebral Ischemia[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7258624.
- [28] Hamilton NB, Kolodziejczyk K, Kougioumtzidou E, et al. Proton-gated Ca^{2+} -permeable TRP channels damage myelin in conditions mimicking ischaemia [J]. *Nature*, 2016, 529(7587): 523-527.
- [29] Fernstrom JD. Branched-chain amino acids and brain function[J]. *J Nutr*, 2005, 135(6 Suppl): 1539S-1546S.
- [30] Liu PF, Li RT, Antonov AA, et al. Discovery of metabolite biomarkers for acute ischemic stroke progression[J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(2): 773-779.
- [31] Holmes MV, Millwood IY, Kartsonaki C, et al. Lipids, lipoproteins, and metabolites and risk of myocardial infarction and stroke[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(6): 620-632.
- [32] Luo L, Zhen LF, Xu YT, et al. ^1H NMR-based metabolomics revealed protective effect of Naodesheng bioactive extract on ischemic stroke rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 257-269.
- [33] Zhao J, Ramadan E, Cappiello M, et al. NAAG inhibits KCl-induced [^3H]-GABA release via mGluR3, cAMP, PKA and L-type calcium conductance[J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 13(2): 340-346.
- [34] Jickling GC, Montaner J. Lysophosphatidylcholine to stratify risk of ischemic stroke in TIA[J]. *Neurology*, 2015, 84(1): 17-18.
- [35] Manicke NE, Nefliu M, Wu C, et al. Imaging of lipids in atheroma by desorption electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2009, 81(2): 8702-8707.
- [36] Sun N, Keep RF, Hua Y, et al. Critical Role of the Sphingolipid Pathway in Stroke: a Review of Current Utility and Potential Therapeutic Targets [J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(5): 420-438.
- [37] Lind L, Salihovic S, Ganna A, et al. A Multi-Cohort Metabolomics Analysis Discloses Sphingomyelin (32:1) Levels to be Inversely Related to Incident Ischemic Stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(2): 104476.
- [38] Sun HX, Zhao JY, Zhong D, et al. Potential serum biomarkers and metabonomic profiling of serum in ischemic stroke patients using UPLC/Q-TOF MS/MS[J]. *PLoS one*, 2017, 12(12): e0189009.
- [39] Wang Y, Zhao HY, Liu Y, et al. GC-MS-Based Metabolomics to Reveal the Protective Effect of Gross Saponins of *Tribulus terrestris* Fruit against Ischemic Stroke in Rat[J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2019, 24(4): 793.
- [40] Wasilewski M, Wojtczak L. Effects of N-acylethanolamines on the respiratory chain and production of reactive oxygen species in heart mitochondria[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(21): 4724-4728.
- [41] Berger C, Schmid PC, Schabitz WR, et al. Massive accumulation of N-acylethanolamines after stroke. Cell signalling in acute cerebral ischemia? [J]. *J Neurochem*, 2004, 88(5): 1159-1167.
- [42] Sun RT, Li Y, Cai M, et al. Discovery of a New Biomarker Pattern for Differential Diagnosis of Acute Ischemic Stroke Using Targeted Metabolomics[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1011.
- [43] Zhang XX, Li YZ, Liang Y, et al. Distinguishing Intracerebral Hemorrhage from Acute Cerebral Infarction through Metabolomics[J]. *Rev Invest Clin*, 2017, 69(6): 319-328.
- [44] Liu YT, Xue QQ, Li AP, et al. Mechanisms exploration of herbal pair of HuangQi-DanShen on cerebral ischemia based on metabolomics and network pharmacology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253: 112688.
- [45] 徐救, 许春立. 血府逐瘀汤对缺血性脑卒中大鼠保护作用的代谢组学研究[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(12): 1442-1446.
- [46] Wang RJ, Shi LQ, Liu S, et al. Mass spectrometry-based urinary metabolomics for the investigation on the mechanism of action of *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. leaves against ischemic stroke in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 111969.

收稿日期: 2020-06-12; 修回日期: 2020-07-14