

# 冠心病心血瘀阻证血浆代谢组学的检测分析

简维雄 袁肇凯 黄献平 陈清华 郑景辉 李勇华 王丽萍

**摘要 目的** 寻找冠心病(coronary heart disease, CHD)心血瘀阻证患者血浆代谢产物谱,分析 CHD 心血瘀阻证血浆层面的代谢途径。**方法** 采用 QP2010 气相色谱-质谱联用仪(GC-MS)检测 CHD 心血瘀阻证组和 CHD 非心血瘀阻证组及健康对照组血浆代谢产物,对不同组之间代谢产物含量的变化主成分分析(principal components analysis, PCA)、偏最小二乘法分析(partial least squares, PLS)。**结果** (1)主成分分析:显示 3 组样本主成分积分值,3 组分聚于椭圆形散点图的 3 个区域,其中 CHD 心血瘀阻证组中乳酸、 $\beta$ -羟基丁酸、尿素、油酸、硬脂酸、花生四烯酸物质含量上调,而柠檬酸含量下调。(2)偏最小二乘法分析:显示健康组远离 CHD 心血瘀阻证组与 CHD 非心血瘀阻证组,CHD 心血瘀阻证组与 CHD 非心血瘀阻证组位置比较靠近,可以判别他们同属一类;标准化偏最小二乘系数图显示 CHD 心血瘀阻证组与硬脂酸、花生四烯酸、尿素、乳酸、 $\beta$ -羟基丁酸呈正相关,与油酸、脯氨酸、甘氨酸、柠檬酸呈负相关。依据 VIP 值排列各变量与药物干预的密切程度,依次是花生四烯酸、硬脂酸、乳酸、尿素、柠檬酸、 $\beta$ -羟基丁酸、亚油酸、葡萄糖、丙氨酸、油酸和脯氨酸。(3)差异性分析:11 种有明显变化的代谢产物差异性分析显示,花生四烯酸、硬脂酸、乳酸、尿素、 $\beta$ -羟基丁酸、油酸在冠心病中均有不同程度提高,以 CHD 心血瘀阻证中增高最为明显(均  $P < 0.01$ )。其中 CHD 心血瘀阻证组的乳酸、 $\beta$ -羟基丁酸、亚油酸及葡萄糖值较 CHD 非心血瘀阻证增高显著(均  $P < 0.01$ );而 CHD 心血瘀阻证组葡萄糖与健康组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。柠檬酸在冠心病中呈现不同程度的下降,其中 CHD 心血瘀阻证组与健康组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论** (1)花生四烯酸、硬脂酸、乳酸、尿素、柠檬酸、 $\beta$ -羟基丁酸、油酸、葡萄糖、丙氨酸为 CHD 心血瘀阻证患者的血浆代谢产物谱。(2)从血浆代谢产物谱分析,CHD 心血瘀阻证与脂质代谢、糖代谢相关,同时也与缺氧、剧痛引起的应激相关。

**关键词** 代谢组学;冠心病;心血瘀阻证;血浆

Detection and Analysis on Plasma Metabolomics in Patient with Coronary Heart Disease of Xin-blood Stasis Syndrome Pattern JIAN Wei-xiong, YUAN Zhao-kai, HUANG Xian-ping, et al *Diagnostic Institute of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Physiopathology Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Changsha (410007)*

**ABSTRACT Objective** To research the plasmic metabolites and metabolic pathway of Xin-blood stasis syndrome (XBSS). **Methods** Plasma metabolic products in patients of coronary heart disease (CHD) with XBSS or non-XBSS and subjects in the control group were identified by gas chromatographic mass spectrometry (GC-MS) type QP2010, the changes of their main elements in different groups were analyzed by principal components analysis (PCA) and partial least squares (PLS) analysis. **Results** PCA showed that as compared with that in the control group, in the CHD-XBSS group, contents of lactic acid,  $\beta$ -hydroxy butanoic acid, urea, oleic acid, octadecanoic acid and arachidonic acid were higher and that of citric acid was lower. PLS analysis showed significant difference between the control group and the other two groups, and the latter two groups tend to be of a same category. The occurrence of XBSS was positively correlated with octadecanoic acid, arachidonic acid, urea, lactic acid and  $\beta$ -hydroxy, butanoic acid contents, and negatively correlated with oleic acid, L-proline, glycine, and citric acid contents. According to VIP, the degree of correlation between variables with drug interven-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30772696);湖南省科技厅项目(No. 2007FJ3071);湖南省研究生创新基金项目(湘财教指[2008] 68 号)

作者单位:湖南中医药大学中医诊断研究所、国家中医药管理局病理生理学实验室(长沙 410007)

通讯作者:袁肇凯, Tel: 0731-85381147, E-mail: yuankz1520@yahoo.com.cn

tion, from high to low, were ranked as arachidonic acid, octadecanoic acid, lactic acid, urea,  $\beta$ -hydroxy butanoic acid, linoleic acid, glucose, alanine, oleic acid and proline. Discrepancy analysis on 11 changeful metabolites showed that the contents of arachidonic acid, octadecanoic acid, lactic acid, urea,  $\beta$ -hydroxy butanoic acid and oleic acid increased in CHD patients, especially in those with XBSS ( $P < 0.01$ ). In CHD patients, contents of lactic acid,  $\beta$ -hydroxy butanoic acid, linoleic acid and glucose in patients of XBSS pattern were higher than in non-XBSS pattern ( $P < 0.01$ ); content of linoleic acid, glucose, alanine and proline decreased in non-XBSS pattern while increased in XBSS pattern. Content of glucose in CHD-XBSS patients was significantly higher than that in the healthy control ( $P < 0.01$ ). Content of citric acid was lower in CHD patients, and showed significant difference between that in CHD-XBSS patients and healthy control ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** The major plasmic metabolites in CHD-XBSS patients are arachidonic acid, octadecanoic acid, lactic acid, urea, citric acid,  $\beta$ -hydroxybutyric acid, oleic acid, glucose, and alanine. Analyzed from plasmic metabolite spectrum view, CHD-XBSS is related with lipid metabolism and glyco-metabolism, also with the stress induced by hypoxia and agonia.

**KEYWORDS** metabolomics; coronary heart disease; Xin-blood stasis syndrome; plasma

代谢组学是研究生物体受到刺激或扰动后,所有低分子量的代谢产物随时空变化的一种组学方法。从系统生物学的角度认识,中医“证候”可能是蛋白质网络和基因调节网络被疾病“扰动”后所发生的一种特异性偏离状态,并通过其分泌到血液、尿液的内分泌成分的改变以组、群、谱的特征而客观地反映出来,而代谢组学正具备解决这些组、群、谱集成问题的功能。本项目基于气相色谱-质谱检测,分析冠心病(coronary heart disease, CHD)心血瘀阻证患者血液代谢产物的变化,以探讨心血瘀阻证的病理生理学基础。

## 资料与方法

1 诊断标准 (1)疾病诊断标准:按照 1979 年 WHO 制定的缺血性心脏病进行诊断<sup>[1]</sup>。(2)中医辨证标准:按照《中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准》制定辨证标准进行诊断<sup>[2]</sup>。(3)纳入标准:受试患者须符合上述诊断标准,并具备:年龄在 40~75 岁。(4)排除标准:①严重高血压、糖尿病、恶性肿瘤、及肝肾疾病、甲状腺病患者;②糖尿病性心肌病、甲状腺功能亢进性心脏病、高血压性心脏病、肺源性心脏病、贫血性心脏病、系统性硬皮病性心脏病、风湿性心脏病等各种心脏病;③肝炎、结核等传染病;④精神系统疾病。

2 临床资料 患者主要来自湖南中医药大学第二附属医院心血管内科住院的 CHD 患者,健康对照组主要为体检健康者。CHD 患者分为两组,心血瘀阻证 6 例,男 3 例,女 3 例,年龄( $60.60 \pm 13.77$ )岁;非心血瘀阻证 16 例,男 9 例,女 7 例,年龄( $59.83 \pm 12.68$ )岁。健康对照组 10 例,男 5 例,女 5 例,年龄( $57.43 \pm 10.28$ )岁。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P$

$> 0.05$ ),具有可比性。

## 3 研究方法

3.1 试剂和仪器 (1)试剂:乙腈(500 mL 色谱级,湖南化工研究院);吡啶(500 mL 色谱级,天津定光精细化工研究所);三氯甲烷(500 mL 色谱级,长沙湘科精细化工厂);17 碳脂肪酸、甲氧胺、N-甲基-N-三甲硅基三氟乙酰胺、三甲基氯硅烷(均为美国 SIGMA 试剂公司提供)。(2)仪器:QP2010 气相色谱-质谱联用仪(GC-MS,日本岛津公司)。

3.2 血浆代谢组学检测 腹主静脉采血 3 mL,肝素钠抗凝,1 500 r/min,离心 10 min,取上清液,离心 18 000 r/min,4℃,10 min。取上清液 -20℃ 冷冻。试验时取 100  $\mu$ L 上清,加入 20  $\mu$ L 内标(17 碳脂肪酸 6 mg/mL),加入 1 000  $\mu$ L 乙腈,涡旋混合 1 min,冰浴超声 10 min,18 000 r/min,4℃离心 5 min。取上清干净试管中,氮气吹干。加入 50  $\mu$ L 甲氧胺吡啶溶液(15 mg/mL),混匀,30℃ 脎化 2 h。加衍生化试剂(MST-FA:TMCS = 100:1, V/V)50  $\mu$ L,混匀静置。1 h 后移取上清液到微量进样管,供 GC-MS 检测分析。每批取同一样品连续进样 6 次,计算各相对峰面积的相对标准偏差(RSD)以反映批内精密度。

4 统计学方法 根据 GC-MS 总离子流图中各峰的保留时间挑选共有峰(即各图谱中共有的色谱峰),获取各峰与内标峰的峰面积数据,用相对峰面积(与内标峰的比值)表示代谢物的含量;主成分分析(principal components analysis, PCA)、偏最小二乘法分析(partial least squares, PLS)应用 SIMCA-2P 11.5 软件进行;代谢产物差异性分析应用 SPSS 13.0 软件采用方差分析。

## 结 果

1 各组代谢物总离子流图分析 取同一样品连续进样 6 次, 计算各相对峰面积的相对标准偏差 (RSD)。结果发现, 血浆各峰的 RSD 为 2.05% ~ 6.75%。

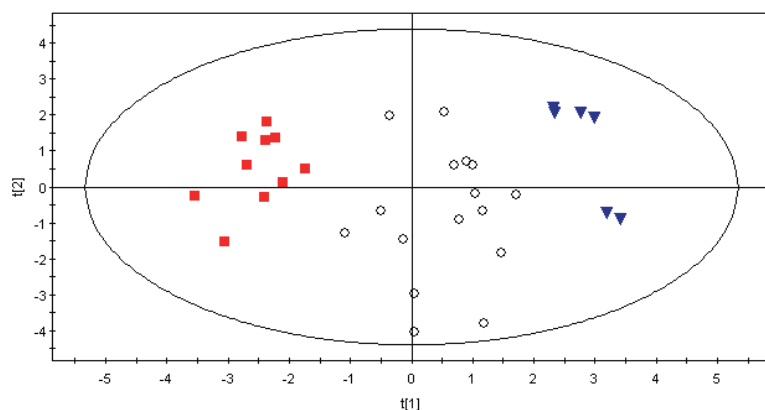
2 各组代谢物质的鉴定 共有峰挑选后显示 3 组血浆中共有内源性代谢物 25 种, 应用“NIST2002 质谱数据库”对共有的内源性代谢物作出鉴定, 按通常规定的以匹配度大于 80% 的鉴定结果作为较可信的代谢物。

3 代谢物质的主成分分析 将血浆内 25 种代谢物质 (Var\_1. 乳酸, Var\_2. 丙氨酸, Var\_3.  $\beta$ -羟基丁酸, Var\_4. 缬氨酸, Var\_5. 尿素, Var\_6. 己氨酸, Var\_7. 磷酸, Var\_8. 异亮氨酸, Var\_9. 脯氨酸, Var\_10. 甘氨酸, Var\_11. 丝氨酸, Var\_12. 苏氨酸, Var\_13. 氨基丙二酸, Var\_14. 二甲基扁桃酸, Var\_15. 柠檬酸, Var\_

16. 核糖酸, Var\_17. 吡喃半乳糖, Var\_18. 葡萄糖, Var\_19. 棕榈酸, Var\_20. 肌醇, Var\_21. 亚油酸, Var\_22. 油酸, Var\_23. 硬脂酸, Var\_24. 花生四烯酸, Var\_25. 胆固醇) 通过主成分分析 (PCA), 对 CHD 心血瘀阻证组、CHD 非心血瘀阻证组、健康对照组样本的第一主成分 ( $t^{(1)}$ ) 和第二主成分 ( $t^{(2)}$ ) 得分进行分析, 结果显示, 主成分得分值集中分布于椭圆形得分图的 3 个区域, 健康对照组位于左侧, CHD 非心血瘀阻证位于中间, 而 CHD 心血瘀阻证组位于右侧 (图 1)。

血浆 25 种代谢产物因子载荷图 (因子载荷图是第一和第二主成分的载荷点形成的二维图, 以直观地阐释原来变量的图 (图 2))。结合图 1 得分图分析, CHD 心血瘀阻证组的 Var\_1、3、5、22、23、24 明显升高, 而 Var\_15 显著降低。即表明其乳酸、 $\beta$ -羟基丁酸、尿素、油酸、硬脂酸、花生四烯酸等代谢物质的含量上调, 而柠檬酸含量下调 (表 1)。

### 2.4 代谢物质的偏最小二乘法分析



注:  $\blacktriangle$  为 CHD 心血瘀阻证组,  $\circ$  为 CHD 非心血瘀阻证组,  $\blacksquare$  为健康组

图 1 各组人血浆样本得分图

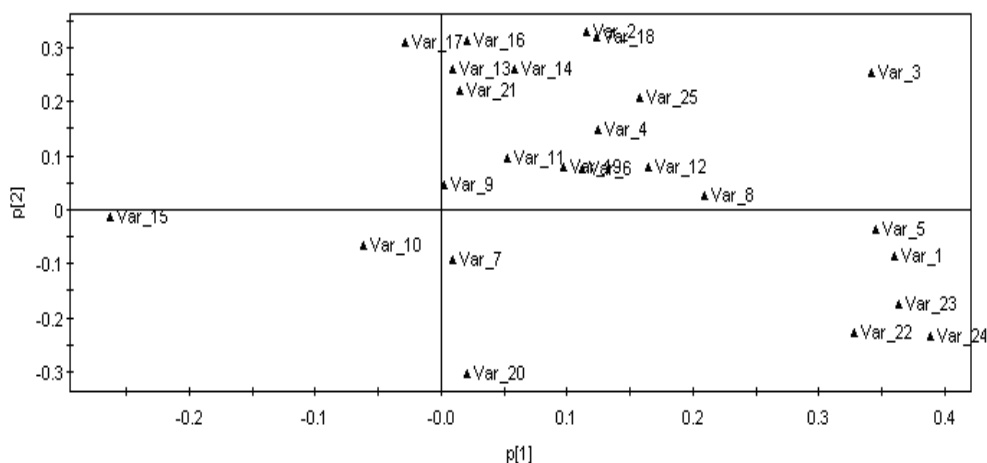
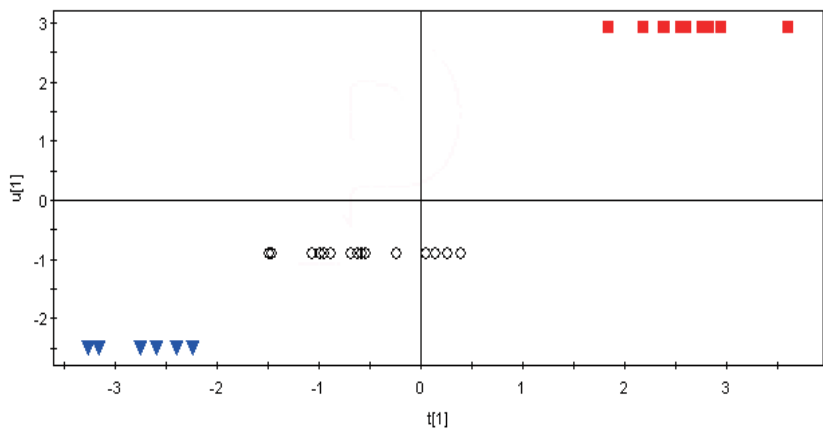


图 2 人血浆 3 组因子载荷图



注：▼为 CHD 心衰组，○为 CHD 非心衰组，■为健康组

图 3 人血浆 3 组 PLS 模型判别图

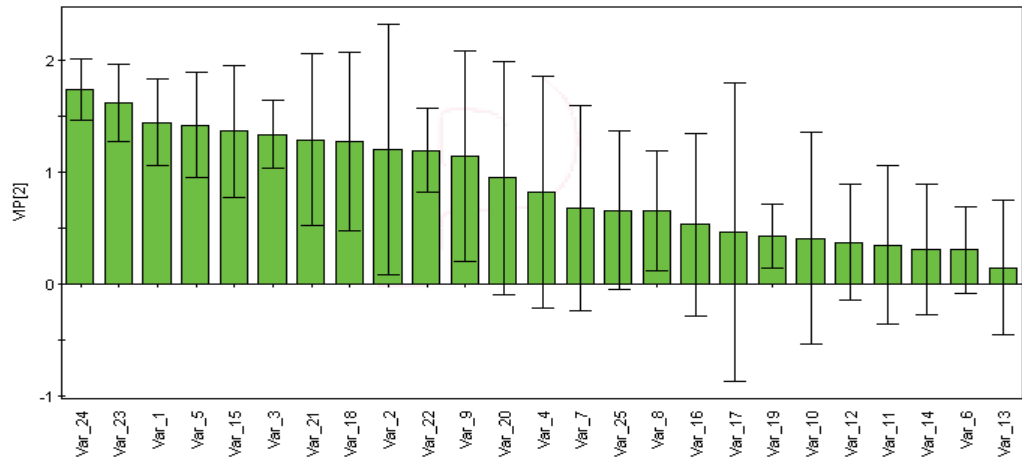
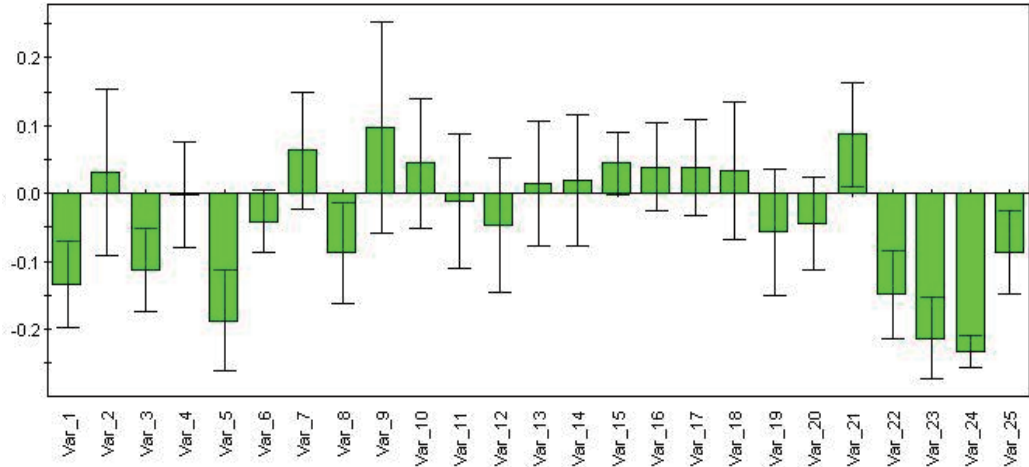


图 5 CHD 心衰组人血浆自变量 VIP 图

2.4.1 各组判别模型图(图 3) 健康对照组远离 CHD 心衰组和 CHD 非心衰组,CHD 心衰组与 CHD 非心衰组位置靠近,故可判别他们同属一类,说明模型建立是合理的。

2.4.2 CHD 心衰组的 25 个自变量系数图(在 SIMCA-P 软件中为自变量解释因变量作用图,图 4) CHD 心衰组与硬脂酸、花生四烯酸、尿素高,与乳酸、β-羟基丁酸等代谢物呈正相关,而与油

酸、脯氨酸、甘氨酸、柠檬酸等代谢物呈负相关。

2.4.3 CHD 心血瘀阻证组的 25 个自变量 VIP 图(SIMCA-P 软件中自变量解释因变量作用能力大小,图 5)一般以值大于 1 的变量为重要因素,图中显示在 25 种代谢物质中与 CHD 心血瘀阻证的密切度依次是花生四烯酸、硬脂酸、乳酸、尿素、柠檬酸、β-羟基丁酸、亚油酸、葡萄糖、丙氨酸、油酸、脯氨酸。

2.5 各组血浆代谢物质含量比较(表 1) 对 3 组血浆中 25 种内源性代谢物中的 11 种有明显变化的物质采用了单因素方差分析。结果显示,与健康对照组比较,两个 CHD 组的花生四烯酸、硬脂酸、尿素和油酸均增高,柠檬酸的含量显著降低(均  $P < 0.01$ );而 CHD 心血瘀阻证组另有乳酸、β-羟基丁酸、葡萄糖、丙氨酸的检测值明显高于健康对照组(均  $P < 0.01$ )。与 CHD 非心血瘀阻证比较,CHD 心血瘀阻证组的乳酸、β-羟基丁酸、亚油酸、葡萄糖值较高(均  $P < 0.01$ ),而柠檬酸较低( $P < 0.01$ )。

表 1 各组血浆代谢物质含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 代谢物质   | CHD 心血瘀阻证组(6 例)             | CHD 非心血瘀阻证组(16 例) | 健康对照组(10 例)   |
|--------|-----------------------------|-------------------|---------------|
| 花生四烯酸  | 0.033 ± 0.008*              | 0.030 ± 0.004*    | 0.028 ± 0.002 |
| 硬脂酸    | 0.060 ± 0.010*              | 0.054 ± 0.007*    | 0.036 ± 0.005 |
| 乳酸     | 0.578 ± 0.079* <sup>Δ</sup> | 0.457 ± 0.082     | 0.360 ± 0.028 |
| 尿素     | 0.839 ± 0.010*              | 0.779 ± 0.010*    | 0.587 ± 0.118 |
| 柠檬酸    | 0.023 ± 0.006* <sup>Δ</sup> | 0.031 ± 0.004*    | 0.330 ± 0.005 |
| β-羟基丁酸 | 0.033 ± 0.004* <sup>Δ</sup> | 0.022 ± 0.009     | 0.015 ± 0.004 |
| 亚油酸    | 0.036 ± 0.007 <sup>Δ</sup>  | 0.028 ± 0.008     | 0.033 ± 0.005 |
| 葡萄糖    | 0.839 ± 0.117* <sup>Δ</sup> | 0.624 ± 0.150     | 0.668 ± 0.063 |
| 丙氨酸    | 0.058 ± 0.007*              | 0.048 ± 0.008     | 0.049 ± 0.007 |
| 油酸     | 0.061 ± 0.012*              | 0.052 ± 0.014*    | 0.036 ± 0.006 |
| 脯氨酸    | 0.048 ± 0.007               | 0.040 ± 0.008     | 0.047 ± 0.010 |

注:与健康组比较,\* $P < 0.01$ ;与 CHD 非心血瘀阻证组比较,<sup>Δ</sup> $P < 0.01$

讨 论

代谢组学是研究生物体受到刺激或扰动后,所有低分子量的代谢产物随时空变化的一种组学方法。从系统生物学的角度认识,中医“证候”可能是蛋白质网络和基因调节网络被疾病“扰动”后所发生的一种特异性偏离状态,并通过其分泌到血液、尿液的内源性成分的改变以组、群、谱的特征而客观地反映出来,而代谢组学正是具备解决这些组、群、谱集成问题的功能<sup>[3]</sup>。国内已有学者对中医寒证患者、肾阳虚大鼠模型开展代谢组学研究,国外 Brindle 等对动脉硬化的代谢组学分析,实现了对疾病严重程度的判别,表明代谢组学是加快辨证科学化的重要途径<sup>[3,4]</sup>。

在对 CHD 心血瘀阻证组、CHD 非心血瘀阻证组、健康组样本 PCA 分析时发现,3 组分别位于得分图不

同的区间;同时找出了反应 CHD 心血瘀阻证特异的代谢产物,为乳酸、β-羟基丁酸、尿素、油酸、硬脂酸、花生四烯酸及柠檬酸。为了进一部判别 3 组间的关系进行 PLS 模拟,结果和实际情况相同,疾病组分在一类,健康组在另一类。为了进一步了解 7 种血浆代谢产物哪些变量属于最为重要的指标,通过变量系数图以及系数 VIP 图,得出依据重要性排列的指标是:花生四烯酸、硬脂酸、乳酸、尿素、柠檬酸、β-羟基丁酸、亚油酸、葡萄糖、丙氨酸、油酸、脯氨酸。其中脯氨酸、亚油酸在 PLS 判别模型的系数 VIP 中显示出重要作用,对物质含量比较时发现,在 CHD 非血瘀证组水平下降,而在 CHD 心血瘀阻证组中含量又上升,与健康组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),可以推断脯氨酸、亚油酸是判断 CHD 是否为心血瘀阻证的物质,但并非区别 CHD 心血瘀阻证与健康人的特异性物质。另外,葡萄糖含量 CHD 非心血瘀阻证组降低,与健康组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但 CHD 心血瘀阻证组显著增高,与健康组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );同时,VIP 值也表明葡萄糖是区别健康人与 CHD 心血瘀阻证的特异性物质之一。经以上分析,最后确定花生四烯酸、硬脂酸、乳酸、尿素、柠檬酸、β-羟基丁酸、油酸、葡萄糖、丙氨酸为 CHD 心血瘀阻证血浆代谢产物谱。

现代研究表明,脂质代谢紊乱伴随着冠心病的整个发病过程。当冠状动脉内膜受到高血压、高血脂、吸烟、炎症等损伤时其完整性受到破坏,血浆中增高的脂质成分侵入动脉壁,引起血管平滑肌细胞增生,随着血脂成分渗入以及泡沫细胞蛋白多糖不断刺激纤维组织增生,形成粥样斑块。心肌供血不足,使心肌摄入氧下降。严重时葡萄糖酵解至丙酮酸后,不能进入三羧酸循环,还原成乳酸,堆积严重时可引起全身酸中毒。细胞内过多的  $H^+$  抑制  $Ca^{2+}$  与心肌收缩蛋白结合,心肌收缩力下降,有效循环下降,组织与血液氧交换缓慢,酸中毒加重。现代研究认为心肌细胞内酸性产物的堆积是引起心脏疼痛的主要原因<sup>[5-7]</sup>。CHD 心血瘀阻证因心脉痹阻所致,心肌组织持续缺血、持续疼痛,造成生理应激,刺激肾上腺皮质、激活交感神经系统,使血中糖皮质激素和儿茶酚胺增高,致使机体合成代谢降低,分解代谢亢进,脂肪、糖元分解加快,血糖、脂肪酸(花生四烯酸、硬脂酸)水平增高<sup>[8]</sup>。所以经 GC-MS 检测的葡萄糖与生化指标的血糖仅在 CHD 心血瘀阻证中显著增高。

血浆中脂类(胆固醇、甘油三酯)的增多可以使血液黏度增加,而应激与引起血液黏滞因素也密切相关,这就使得本身就存在高脂状态的冠心病,在应激的情况下使得血液黏滞加重,出现“黏、聚、凝、集”的血液

流变学状态。由于脂肪酸氧化代谢和葡萄糖氧化代谢之间存在相互反馈调节关系。脂肪酸氧化代谢增强可以通过抑制心肌细胞柠檬酸含量增加,导致柠檬酸含量下降。而脂肪的动员增强又可能导致  $\beta$ -羟基丁酸的升高。在临床检测中疾病组患者肌酐清除率、血清尿素氮均在正常范围,但是通过 GC-MS 检测尿素水平高于正常组。考虑其原因,一是缺氧状态下蛋白分解加快,二是应激时肾血流灌注不足所致<sup>[9]</sup>。

以上分析表明 CHD 心血瘀阻证代谢产物的变化与能量(脂肪、葡萄糖)代谢紊乱密切相关。脂质代谢紊乱与中医的痰浊生成有十分相似的地方,《景岳全书·痰瘀》中提到“痰即人之津液,无非水谷之所化,此痰亦既化之物,而非不化之属也,但化得其正,则形体强,营卫充,而痰涎本皆血气;若化失其正,则脏腑病,津液败,而血气即成痰涎”。认为正常情况下血脂犹如营血津液,为人体水谷所化生的精微物质,经过脾胃转输生化,可以布洒五脏以养全身,正如同心脏主要能量来源与脂质代谢一般。若脾胃气化受损,一则长期摄入富含脂质的食物膏粱厚味,湿困脾胃;二则年老气衰脾胃生化乏力,都可导致脾不建运、输化失常,血中脂肪升高。

血中大量的脂质逐渐增多凝聚成痰,形成痰浊。痰浊黏滞于血脉之内,留而不去,凝结成块,继而导致气血运行受阻,瘀血内生。这种病理状态持续发展下去,痰借血体,血借痰凝,凝血为瘀,痰瘀互结,与血脉形成斑块。血中精微物质难以充养血府,日久血府枯涩,血脉不再柔顺,加之痰瘀附着共成动脉粥样硬化。脂浊瘀血胶结于固涸之脉管,旧血不解,新血继凝,凝结不解,形成坚块,血脉不畅,发为心血瘀阻证。而其余气虚、阴虚所致者,虽也有血中脂浊瘀血凝结,但总以气、血、阴、阳亏虚为主,血液中缺少润养心脏的精微物质,加之心脉部分痹阻发为胸痹心痛。

可见,人脏腑功能正常,则气化功能正常,脂质等精微物质则运行于血液,通过正常的代谢供给人体能量,体内的脂肪代谢、糖代谢均处于相互协调的内稳态。而冠心病由于其发病与脂质代谢紊乱相关,所以在不同证型中表现出与脂肪代谢相关物质的增高,但 CHD 心血瘀阻证以痰瘀胶结为主,所以脂肪类代谢物质的上调最为明显,加之该证脉中坚块为有形之邪,附于脉管阻挡气血精微,无以润养心肌组织则疼痛多剧烈或者刺痛为主。不同于虚证导致的疼痛,痹阻较轻尚可部分润养心肌组织故为隐痛。所以心血瘀阻证中因应激而引起的代谢产物变化也是有别于其他证型的一个特点。总之,CHD 心血瘀阻证的临床表现与内在

代谢产物密切相关,患者因病理反映而致代谢产物的变化是区别于其他证型的特点之一。

## 参 考 文 献

- [1] 贝政平主编. 内科疾病诊断标准[M]. 北京:科学出版社, 2001:251.  
Bei ZP, editor. Medical disease diagnostic criteria[M]. Beijing: Science Press, 2001:251.
- [2] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业执行标准中医诊断疗效标准[S]. 1994:18.  
State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. The People's Republic of China traditional Chinese medicine diagnostic efficacy of traditional Chinese medicine industry standards for the implementation of standards[S]. 1994:18.
- [3] 罗和古,陈家旭. 代谢组学技术与中医证候的研究[J]. 中医药信息杂志, 2007, 14(5):3-5.  
Luo HG, Chen JX. Metabolomics technology and traditional Chinese medicine research[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2007, 14(5):3-5.
- [4] 简维雄,袁肇凯. 中医“证候”与代谢组学研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(2):351-352.  
Jian WX, Yuan ZK. Research on TCM syndromes and metabolomics[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2009, 27(2):351-352.
- [5] Nicholson JK, Connolly J, Lindon JC, et al. Metabolomics: a platform for studying drug toxicity and gene function[J]. Nat Rev Drug Discov, 2002, 1(2):153-161.
- [6] 张鸿修. 实用冠心病学[M]. 天津:天津科技翻译出版社, 1981:27.  
Zhang HX. Practical coronary heart disease study[M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Translation Publishing House, 1981:27.
- [7] 宋涛,李臣文,赵文秀. 心肌缺血的能量代谢及代谢药物治疗[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2006, 14(10):776-768.  
Song T, Li CW, Zhao WX. Myocardial ischemia in energy metabolism and metabolic drug treatment[J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis, 2006, 14(10):776-768.
- [8] 王凤学,张铁铮,陈兴华. 疼痛治疗与康复[J]. 中国麻醉与疼痛, 2002, 4(4):314-316.  
Wang FX, Zhang TZ, Chen XH. Pain treatment and rehabilitation[J]. China Anesthesia Pain, 2002, 4(4):314-316.
- [9] 陈莉延,梁标. 磷脂酶 A2 的研究进展[J]. 国外医学·生理病理科学与临床分册, 2000, 20(6):473-476.  
Chen LY, Liang B. Research progress of phospholipase A2[J]. J Inter Pathol Clin Med, 2000, 20(6):473-476.

(收稿:2009-08-07 修回:2010-03-25)