

基于核磁共振分析支气管哮喘患者 中医肾虚痰瘀证与维医异常黑胆质 证共性特征

巴吐尔·买买提明¹, 徐卫芳², 李威³, 吴燕³, 哈木拉提·吾甫尔³

1. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011
2. 新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830011
3. 新疆医科大学中医学院, 乌鲁木齐 830011

摘要 采用核磁共振(NMR)检测技术进行哮喘肾虚痰瘀证患者与哮喘异常黑胆质证患者血浆代谢组学分析,寻找哮喘肾虚痰瘀证和异常黑胆质证代谢组学异同点,从代谢组学层面解释中医和维医辩证分型的异同点及其物质基础,描述主要的代谢变化特点,阐述2种理论物质基础的异同点,为中医和维医等传统医学理论的现代研究提供一定的基础。收集哮喘病患者162例和50例健康志愿者,患者根据中医学传统理论和维吾尔医学传统理论分为肾虚痰瘀证患者和异常黑胆质证患者,收集健康志愿者和患者早餐前血液并分离血浆;对血浆样本进行核磁共振(NMR)为基础的代谢组学研究。血浆核磁共振氢谱(¹H-NMR)数据采用正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)结合自动规格化(UV)处理方法进行处理和分析,差异性代谢物的确定根据皮尔森相关系数显著性差异检测所确定的相关系数判断。结果显示,与健康对照组相比,哮喘病肾虚痰瘀证患者血浆中异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、乳酸、丙氨酸、糖蛋白、柠檬酸、酪氨酸、苯丙氨酸和1-甲基组氨酸10种代谢物含量明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);哮喘病异常黑胆质证患者血浆中异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、乳酸、丙氨酸、糖蛋白、谷氨酰胺、肌酸、肌酸酐、柠檬酸、酪氨酸、苯丙氨酸、1-甲基组氨酸、 α -葡萄糖、 β -葡萄糖和肉碱等16种代谢物含量明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。由此表明,肾虚痰瘀型哮喘和异常黑胆质型哮喘有着相似的体内代谢变化机制,表现为氨基酸代谢异常、三羧酸循环被抑制、糖异生增强和免疫功能紊乱等;支气管哮喘肾虚痰瘀证和异常黑胆质都有相似的病理变化基础,体现了两证的基本一致性,是同一病理现象和过程在不同医学体系内的描述。

关键词 肾虚痰瘀;异常黑胆质;传统医学;代谢组学

中图分类号 R291.5

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.16.003

Comparative Study of Stasis-Phlegm and Abnormal Savda Syndrome Asthma Patients Based on NMR

MAMTIMIN Batur¹, XU Weifang², LI Wei³, WU Yan³, UPUR Halmurat³

1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
2. The Fourth Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
3. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract To investigate the plasma samples from asthma patients with phlegm-stasis or abnormal Savda syndrome with NMR

收稿日期:2014-02-14;修回日期:2014-03-31

基金项目:国家自然科学基金项目(81273873)

作者简介:巴吐尔·买买提明,副教授,研究方向为维吾尔医学,电子信箱:batur72@163.com;哈木拉提·吾甫尔(通信作者),教授,研究方向为新疆重大疾病的中西医干预,电子信箱:halmurat@263.net

引用格式:巴吐尔·买买提明,徐卫芳,李威,等.基于核磁共振分析支气管哮喘患者中医肾虚痰瘀证与维医异常黑胆质证共性特征[J].科技导报,2014,32(16):24-28.

spectroscopy and to analyze their metabolic varieties, characteristics and reciprocity, fifty healthy volunteers who were confirmed by medical examination and 162 asthma patients were enrolled. The asthma patients were divided into the abnormal Savda syndrome group and the phlegm-stasis syndrome group according to the theory of traditional Uyghur medicine and the theory of traditional Chinese medicine, respectively. There were 80 cases in the abnormal Savda syndrome group and 82 in the phlegm-stasis group. Plasma samples were obtained by centrifugation of blood samples from all the individuals in the morning before breakfast, and were immediately stored at -80°C until use for NMR spectroscopy. ^1H NMR spectra were analyzed using the orthogonal projection to latent structure with the discriminative analysis (OPLS-DA) method with unit variance scaling. The discriminative significance of metabolites was determined by the Pearson's product-moment correlation coefficient. The results showed that compared to the control group, the asthma patients with phlegm-stasis had low concentrations of isoleucine, leucine, valine, lactate, alanine, glycoprotein, citrate, tyrosine, phenylalanine and 1-methylhistidine ($P<0.05$); the asthma patients with abnormal Savda syndrome had low concentrations of isoleucine, leucine, valine, lactate, alanine, glycoprotein, glutamine, creatine, creatinine, citrate, tyrosine, phenylalanine and 1-methylhistidine, α -glucose and β -glucose ($P<0.05$). The conclusion is that the asthma patients with different syndromes have very similar metabolic changes, i.e., abnormal performance for amino acid metabolism, inhibited citric acid cycle gluconeogenesis disorder and immune dysfunction.

Keywords phlegm stasis; abnormal Savda; traditional medicine; metabolomics

中医和维医作为人类传统医学宝库中的重要成员,在复杂、难治性疾病的防治方面发挥着主要作用。中医、维医具有不同的文化背景和理论基础,对疾病这一个客观存在会有不同的认识结果,所以它们在发展过程中生成了独特的理论体系和治病原则。但客观存在并不因不同的认识结果而改变,因此,从不同的医学理论体系来对同一类疾病进行认识和分析对研究不同医学体系的特点、优势和它们之间的共性有很大的推动作用。

中医理论认为痰瘀交阻是哮喘等复杂性、难治性疾病的主要病理基础^[1],而维医认为异常黑胆质是复杂性、难治性疾病发生发展过程中不同阶段病因病机的高度概括、是导致哮喘等复杂性疾病的主要原因^[2]。前期研究中发现,中医理论所描述的肾虚痰瘀证与维医体液论所描述的异常黑胆质证虽然在临床上并不完全吻合,但是它们在发病机理、所引起的病理生理变化等方面有许多相似之处。通过对支气管哮喘患者体内白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(CS)和生长激素(GH)等进行检测发现,西医的重度哮喘、中医的痰瘀型哮喘和维医的异常黑胆质型哮喘,三者具有一定的交互性,即病情均较严重、症候症群重叠、免疫及内分泌系统紊乱更为明显^[3];通过检测外周血中免疫荧光单克隆抗体(CD62p)的表达及内皮素(ET)、组织性纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平发现,中医痰瘀证与维吾尔医异常黑胆质证具有一定的一致性^[4];对慢性阻塞性肺部疾病(COPD)患者血液样本的代谢组学研究发现,肾虚痰瘀证及异常黑胆质证患者体内代谢变化基本一致,其生物表型相似,表现为氨基酸、脂肪及糖代谢异常^[5];肿瘤痰瘀证患者与肿瘤异常黑胆质证患者血浆代谢组学分析发现,2种不同证型患者有着相似的体内代谢变化过程,即两种证型患者均发生免疫功能损伤、体内氧化-抗氧化平衡失衡等变化^[6]。

为阐述2种不同理论的代谢组学异同点及其物质基础,从而对中医和维医等传统医学理论的现代研究提供一定的基础,本研究以哮喘病肾虚痰瘀证和异常黑胆质证患者为研究对象,描述其主要的代谢变化特点,阐述2种理论物质基础的异同点。

1 材料与方法

1.1 样本准备

选择2012年10月至2013年9月新疆医科大学附属中医医院诊治的哮喘病患者162例,另选50名健康志愿者作为对照组。患者根据中医学传统理论^[7,8]和维吾尔医学传统理论^[2,9]分为肾虚痰瘀证患者和异常黑胆质证患者,患者中82例为肾虚痰瘀证患者、80例为异常黑胆质证患者。收集健康志愿者和患者早餐前的血液并分离血浆放入 -80°C 冰箱待测。

1.2 血浆样本的 ^1H NMR测试

样品从低温冰箱中取出并在室温中解冻,取200 μL 血浆加400 μL 缓冲溶液(0.045 mol/L NaH_2PO_4 +0.045 mol/L K_2HPO_4 ,溶剂为20% D_2O (体积比)和80% H_2O mol/L, pH 7.4),在室温放置10 min,以10000 r/min的速度离心10 min。取上清液550 μL 加到5 mm的核磁管内。 ^1H NMR谱图的测定均在Varian Inova 600核磁共振波谱仪上采用CPMG脉冲序列进行。 ^1H 核共振频率为599.95 MHz,扫描累积128次,采样数据点为32768,谱宽10000 Hz,采样延迟2 s,采样时间均为1.64 s。测试温度为25 $^{\circ}\text{C}$,采用预饱和方法压制水峰。为了有利于解谱工作,部分样品测试了 ^1H - ^1H 同核相关谱(COSY谱)、质子全相关谱(TOCSY谱)、J-分解谱(J-Resolved谱)等核磁共振二维谱^[10-12]。

1.3 数据处理与分析

所有 ^1H NMR谱手动进行相位和基线校正并在傅里叶变换前乘以增宽因子为1.0 Hz的指数窗函数进行处理。每一个 ^1H NMR谱的化学位移 δ 9.0~0.5范围以每段为 δ 0.003进行

分段积分并进行归一化处理(每段积分面积除以所有积分面积之和),同时移除水分的信号范围5.22~4.68。数据用SIMCA-P+11软件采用自动规格化处理(Unit Variance Scaling, UV)后进行正交偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least-squares discriminant analysis, OPLS-DA)。

2 结果与分析

健康志愿者、哮喘病肾虚痰瘀证患者和哮喘病异常黑胆质证患者典型的¹H NMR谱如图1所示。对血浆¹H NMR数据经过OPLS-DA分析得到相应的得分图(图2)。通过OPLS-DA分析得到的代谢物相关系数(correlation coefficient) *r* 确定2组血浆中的差异性代谢成分, 检验标准为 *P* = 0.05。通过皮尔森相关系数显著性差异检测(Pearson's product moment

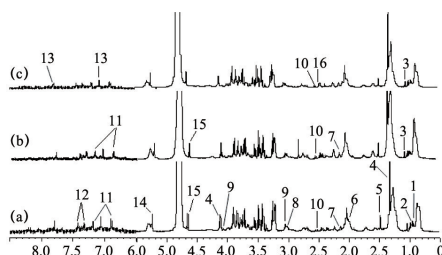


图1 健康人(a)、哮喘病肾虚痰瘀证患者(b)和哮喘病异常黑胆质证患者(c)典型的¹H NMR谱

Fig. 1 ¹H NMR spectra of plasma samples from healthy volunteers (a), asthma patients with phlegm-stasis (b) and asthma patients with abnormal Savda patients(c)

correlation coefficient)确定相关系数的临界值,相当于显著性差异水平 *P* = 0.05。根据样本数(*n*)确定的相关系数作为代谢物含量是否具有显著性差异的阈值, $|r| >$ 阈值所代表的代谢物是统计学上有显著性差异(*P* < 0.05)的代谢物;在本研究中 $|r| = 0.273$ 作为代谢物含量是否具有显著性差异的阈值,相关系数为负值,表示该代谢物在疾病组中含量比健康组低。通过OPLS-DA分析所得的代谢物相关系数确定健康组与不同证候患者血浆样本中含量有差异的代谢物详见表1。代谢物化学位移的确定根据代谢组学数据库(<http://metabolomics.ca>)结合COSY, TOCSY和J-Res spectra等核磁共振二维谱进行。差异性代谢物中相关系数为负值表示代谢物在哮喘病不同证候患者体内降低。

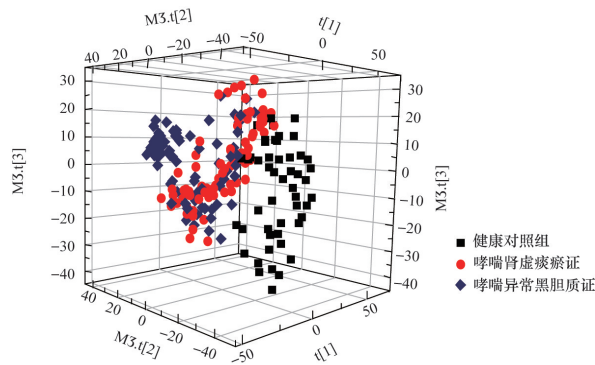


图2 ¹H NMR数据的OPLS分析

Fig. 2 OPLS-DA 3D plots for ¹H NMR spectra

表1 哮喘肾虚痰瘀证及异常黑胆质证患者与健康对照组比较的差异性代谢物及其相关系数

Table 1 Comparison of plasma metabolites and correlation coefficients in the asthma patients with phlegm-stasis or abnormal Savda syndrome and healthy controls

序号	代谢物	化学位移	归属	相关系数	
				健康/肾虚痰瘀型哮喘	健康/异常黑胆质型哮喘
1	异亮氨酸	0.93(t), 1.00(d), 1.96(m)	δ -CH ₃ , β -CH ₃ , β -CH	-0.33	-0.75
2	亮氨酸	0.95(d), 0.97(d), 1.72(m)	δ -CH ₃ , δ -CH ₃ , β -CH ₂ / γ -CH	-0.42	-0.83
3	缬氨酸	0.98(d), 1.03(d), 3.60(d)	CH ₃ , CH ₃ , α -CH ₂	-0.52	-0.72
4	乳酸	1.33(d), 4.11(q)	CH ₃ , CH	-0.52	-0.77
5	丙氨酸	1.47(d), 3.76(q)	CH ₃ , α -CH	-0.37	-0.82
6	糖蛋白	2.03(s)	NHCO-CH ₃	-0.58	-0.66
7	谷氨酰胺	2.13(m), 2.36(m), 3.75(t)	β -CH ₂ , γ -CH ₂ , α -CH	—	-0.73
8	肌酸	3.03(s), 3.93(s)	CH ₃ , CH ₂	—	-0.78
9	肌酸酐	3.06(s), 4.05(s)	CH ₃ , CH ₂	—	-0.76
10	柠檬酸	2.52(d), 2.67(d)	half CH ₂ , half CH ₂	-0.40	-0.75
11	酪氨酸	3.94(dd), 6.89(d), 7.18(d)	α -CH, 3-H/5-H, 2-H/6-H	-0.44	-0.73
12	苯丙氨酸	7.32(m), 7.37(m), 7.42(m)	2-H/6-H, 4-H, 3-H/5-H	-0.60	-0.76
13	1-甲基组氨酸	7.05(s), 7.78(s)	4-H, 2-H	-0.61	-0.77
14	α -葡萄糖	3.53(dd), 3.72(dd), 3.76(dd), 5.23(d)	2-H, 3-H, 2-H/6-H, 1-H	—	-0.60
15	β -葡萄糖	3.24(dd), 3.40(t), 3.49(t), 3.90(dd), 4.64(d)	2-H, 4-H, 3-H, 2-H/4-H, 1-H	—	-0.53
16	肉碱	2.46(q)	CH ₂ (COO)	—	-0.66

注:相关系数为负值表示代谢物在患者体内含量降低;s,单峰;d,双重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;dd,双双重峰。

分析结果显示,与健康对照组相比,哮喘病肾虚痰瘀证患者血浆中异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、乳酸、丙氨酸、糖蛋白、柠檬酸、酪氨酸、苯丙氨酸和1-甲基组氨酸等10种代谢物含量明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);哮喘病异常黑胆质证患血浆中异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、乳酸、丙氨酸、糖蛋白、谷氨酰胺、肌酸、肌酸酐、柠檬酸、酪氨酸、苯丙氨酸、1-甲基组氨酸、 α -葡萄糖、 β -葡萄糖和肉碱等16种代谢物含量明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

疾病是一个客观存在,患者更是一个客观实在的具象。西医、中医、维医基于不同的文化背景和理论基础,对同一个客观存在会有不同的认识结果,但客观实在并不因不同的认识结果而改变。因此,从不同的医学理论体系来对同一类疾病进行认识和分析对研究不同医学体系的特点、优势和它们之间的共性,以及为不同医学体系相互取长补短,从而为形成和发展“大医学体系”有着十分重要的作用和意义。

研究显示,异常黑胆质证和肾虚痰瘀证大部分会引起哮喘、肿瘤、糖尿病等复杂性、难治性疾病^[3,4]。在本研究中,肾虚痰瘀型和异常黑胆质型哮喘患者与健康人比较其血浆异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、1-甲基组氨酸、丙氨酸、糖蛋白、柠檬酸、酪氨酸、苯丙氨酸和乳酸等代谢物含量均显著降低。

现代医学研究认为,支气管哮喘是由多种免疫细胞和细胞因子参与的、由遗传和环境因素相互作用、共同诱发的气道慢性炎症性疾病^[13]。根据中医和维医理论,肾虚痰瘀型哮喘和异常黑胆质型哮喘都是重症、顽固性哮喘^[3]。

气道高反应性、可逆性气道阻塞和气道炎症是支气管哮喘的主要特征,其中气道炎症为其余两种特征的病理基础^[14]。组胺作为哮喘发病的重要炎症介质,在哮喘的发病过程中起到主要作用,而体内组胺由组氨酸通过组氨酸脱羧酶催化而来。两种证候患者血浆中1-甲基组氨酸含量的减少可能与组氨酸脱羧酶活性升高、产生大量组胺有关。体内产生的组胺对气道的收缩作用是通过细胞外 Ca^{2+} 大量进入细胞内完成的。同时,气道细胞膜受体的兴奋性会增加细胞膜磷酸肌醇的水解,继而导致细胞浆 Ca^{2+} 浓度进一步增加,形成恶性循环。

两种证候患者血浆中亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等氨基酸含量与健康人比较明显减少。这3种氨基酸统称为支链(branched-chain amino acid,BCAA)氨基酸。BCAA属于人体必需氨基酸,有影响蛋白质的合成和分解^[15],增强机体的免疫防护作用等功能^[16]。BCAA在长时间持续耗能状态下参与供能,其氧化产生ATP的效率高于其他氨基酸^[17]。BCAA主要在骨骼肌组织分解代谢,其分解产物进入三羧酸循环,释放大量能量,维持肌肉的持续收缩。两种证候哮喘患者基本上都是重症患者,因此,我们认为两种证候患者体内可能都存在长期持续耗能状态,这可能是患者血浆中亮氨酸、异亮氨

酸、缬氨酸含量明显减少的原因之一。血浆中的丙氨酸有转运体内的氨^[18],减少乳酸堆积^[19],增加糖异生及维持血中葡萄糖水平^[20]等作用。本研究中哮喘病异常黑胆质证患者血浆中丙氨酸含量明显减少,这可能与患者体内的能量代谢过程的紊乱有关。

研究证明,动物处在长期缺氧状态下乳酸水平先升高后下降^[21]。缺氧的初期,葡萄糖的有氧氧化被抑制,而糖酵解过程则加强,产生大量的乳酸。随着乳酸含量的升高,在机体的应急调解下糖异生过程增强,对乳酸的消耗增加,所以在缺氧的后期体内乳酸含量会下降。两种证候哮喘患者大部分是重症患者,患者处在急性重复性缺氧状态下,这种长期的缺氧状态会导致体内乳酸水平的下降;同时,BCAA通过参与机体的能量代谢而抑制运动中肝、肌糖原的消耗,促进乳酸-葡萄糖循环,加速糖异生^[22],从而降低体内乳酸含量;另外,长期的缺氧会加强磷酸戊糖代谢途径^[21]也会降低患者血浆中的乳酸含量。

柠檬酸含量与线粒体的氧化磷酸化功能有关,也与患者气道细胞释放过多的一氧化氮(NO)有关,因为炎症的刺激导致气道上皮细胞、巨噬细胞、肥大细胞诱导的一氧化氮合酶(NOS)活性增加并释放NO,NO通过抑制线粒体水平的呼吸过程而抑制ATP的合成^[23,24]。上述原因可能是2种证候哮喘患者体内柠檬酸含量显著下降原因。糖蛋白对免疫功能的维持起到很重要的作用,具有改善机体代谢、增加淋巴细胞总数、改善机体免疫状况等效果;肾虚痰瘀型哮喘和异常黑胆质型哮喘患者因为都是重症患者^[3],所以2种证候患者免疫功能的下降也比较严重。

4 结论

通过基于NMR的代谢组学研究发现,肾虚痰瘀型哮喘和异常黑胆质型哮喘有着相似的体内代谢变化机制,其表现为氨基酸代谢异常、三羧酸循环被抑制、糖异生增强和免疫功能的紊乱等。虽然两证在临床上并不完全吻合、存在交叉处,考虑与不同医学病症的观察角度有关。代谢组学研究结果显示,支气管哮喘肾虚痰瘀证和异常黑胆质都有相似的病理变化基础,体现了两证的基本一致性,是同一病理现象和过程在不同医学体系内的描述。

参考文献(References)

- [1] 宋明锁,王裕颐. 试论瘀血与痰浊之关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(1): 62-63.
Song Mingsuo, Wang Yuyi. The relations of stasis and phlegm[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-cerebrovascular Disease, 2005, 3(1): 62-63.
- [2] 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医学体液论及其现代研究[M]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 2003: 44-52.
Halmurat Upur. Therapy of Mizaj and Hilit in Uyghur medicine and modern study[M]. Urumqi: Science and Technique Publishing Company in Xinjiang, 2003: 44-45.

- [3] 哈木拉提·吾甫尔, 李凤森, 杨剑, 等. 西医重度哮喘、中医虚哮型哮喘和维医异常黑胆质哮喘的交互性研究[J]. 科技导报, 2008, 26(6): 50-57.
Halmurat Upur, Li Fengsen, Yang Jian, et al. Relationship between severe asthma in western medicine, virtual roar asthma in Chinese medicine, and abnormal Savda in Uygur medicine[J]. Science & Technology Review, 2008, 26(6): 50-57.
- [4] 热娜古丽·艾则孜, 哈木拉提·吾甫尔, 沙吉达·阿布都热依木, 等. 中医痰瘀互阻与维吾尔医异常黑胆质关系新探[J]. 新疆中医药, 2007, 26(6): 33-37.
Rena Aziz, Halmurat Upur, Shajida Abdurehim, et al. A new approach to the relationship between obstruction by phlegm and blond stasis in tcm and abnormal Savda in Uygur medicine[J]. Xinjiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2007, 26(6): 33-37.
- [5] 徐卫方, 哈木拉提·吾甫尔, 李凤森, 等. 基于代谢组学分析COPD肾虚痰瘀证与异常黑胆质证共性特征[J]. 科技导报, 2013, 31(24): 55-61.
Xu Weifang, Upur Halmurat, Li Fengsen, et al. Common characteristics of COPD of traditional Chinese medicine kidney depletion-phlegm-stasis Syndrome and Uygur medicine abnormal Savda syndrome based on metabonomics[J]. Science & Technology Review, 2013, 31(24): 55-61.
- [6] Mamtimin B, Upur H, Hao F H, et al. Correlative analysis of neoplasm patients with phlegmstasis or abnormal Savda syndrome based on metabonomics[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 32(1): 119-124.
- [7] 方永奇. 痰证宏观辨证的计量化研究[J]. 辽宁中医杂志, 1995, 22(11): 490.
Fang Yongqi. Measurement study of phlegm[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 1995, 22(11): 490.
- [8] 邓铁涛. 实用中医诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
Deng Tietao. Diagnostics of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2004.
- [9] 买买提明·沙比尔. 维吾尔医学诊断学[M]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1993.
Sabir Mamatimin. Diagnostics of Uyghur medicine[M]. Urumqi: Science and Technology Publishing Company in Xinjiang, 1993.
- [10] Waters N J, Waterfield C J, Farrant R D, et al. Metabonomic deconvolution of embedded toxicity: Application to thioacetamide hepato- and nephrotoxicity[J]. Chemical Research in Toxicology, 2005, 18(4): 639-654.
- [11] Bollard M E, Stanley E G, Lindon J C, et al. NMR based metabonomic approaches for evaluating physiological influences on biofluid composition[J]. NMR in Biomedicine, 2005, 18(3): 143-162.
- [12] Wang Y L, Holmes E, Comelli E M, et al. Topographical variation in metabolic signatures of human gastrointestinal biopsies revealed by high-resolution magic-angle spinning ^1H NMR spectroscopy[J]. Journal of Proteome Research, 2007, 6(10): 3944-3951.
- [13] Martinez F D. Genes, environments, development and asthma: A reappraisal[J]. European Respiratory Journal, 2007, 29(1): 179-184.
- [14] 许建中. 中西医结合哮喘病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
Xu Jianzhong. Asthma in integrative and western medicine[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2001.
- [15] 顾军, 李宁, 吴国豪, 等. 支链氨基酸对创伤后代谢影响的研究[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(2): 93-96.
Gu Jun, Li Ning, Wu Guohao, et al. Metabolic effects of administration of branched chain amino acids on postoperative patients[J]. Parenteral and Enteral Nutrition, 2004, 11(2): 93-96.
- [16] 张晟, 管向东, 吴泽宇, 等. 富含支链氨基酸的肠外营养液在外科危重病人中的应用[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(5): 299-300.
Zhang Sheng, Guan Xiangdong, Wu Zeyu, et al. Parenteral administration of branch-chain amino acids enrichment in critically ill surgical patients[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2005, 25(5): 299-300.
- [17] Ji L L, Miller R H, Nagle F J, et al. Amino acid metabolism during exercise in trained rats: The potential role of carnitine in the metabolism of branched chain amino acid [J]. Metabolism, 1987, 36(8): 748-752.
- [18] Gaesser G A, Brooks G A. Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption: A review[J]. Medicine and Science in Sports and Exercise, 1984, 16(1): 29-43.
- [19] Harris P, Bateman M, Bayley T J, et al. Observations on the course of the metabolic events accompanying mild exercise[J]. Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences, 1968, 53(1): 43-64.
- [20] Roth D A, Stanley W C, Brooks G A. Induced lactic acidemia does not affect postexercise O_2 consumption[J]. Journal of Applied Physiology, 1988, 65(3): 1045-1049.
- [21] 杨典洱, 林晓怡. 急性重复性缺氧小鼠糖代谢的改变[J]. 中国应用生理学杂志, 1999, 15(2): 122-127.
Yang Dianer, Lin Xiaoyi. Repetitive hypoxia leads glucose metabolism changes in mice[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 1999, 15(2): 122-127.
- [22] Shimomura Y, Murakami T, Nakai N, et al. Suppression of glycogen consumption during acute exercise by dietary branched-chain amino acids in rats[J]. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 2000, 46(2): 71-77.
- [23] Stadler J, Billiar T R, Curran R D, et al. Effect of exogenous and endogenous nitric oxide on mitochondrial respiration of rat hepatocytes [J]. American Journal of Physiology, 1991, 260(5Pt1): 910-916.
- [24] 涂巍, 胡松, 赵曼, 等. 白介素-1 β 对大鼠肝切除后剩余肝细胞一氧化氮产生和ATP合成的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2006, 29(5): 631-635.
Tu Wei, Hu Song, Zhao Man, et al. Effects of interleukin-1 β on nitric oxide production and ATP synthesis in rat surplus hepatocytes after partial hepatectomy[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2006, 29(5): 631-635.

(责任编辑 吴晓丽)

《科技导报》“卷首语”栏目征稿

“卷首语”栏目每期邀请一位中国科学院院士或中国工程院院士就重大科技现象、事件,以及学科发展趋势、科学研究热点和前沿问题等,撰文发表个人的见解、意见和评论。本栏目欢迎院士投稿,每篇文章约2000字,同时请提供作者学术简历、工作照和签名电子文档。投稿邮箱:kjdbbjb@cast.org.cn。