

· 临床 ·

## 独活续断汤对肝肾阴虚型腰间盘突出症患者 临床疗效及血清代谢组学的影响

刘胜<sup>1</sup>, 刘玲<sup>2</sup>, 王志光<sup>1</sup>, 房纬<sup>1\*</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 天津市第四中心医院, 天津 300143)

**[摘要]** **目的:**观察独活续断汤对肝肾阴虚型腰间盘突出症患者疗效,探讨血清中代谢组学的变化。**方法:**将 2017 年 1 月至 2018 年 9 月天津中医药大学第一附属医院收治的非急症期腰间盘突出症患者 68 例随机分为观察组(38 例)和对照组(30 例),入组患者均给予复位手法治疗后绝对卧床休息,观察组给予独活续断汤治疗,150 mL/次,2 次/d,口服,对照组给予布洛芬 300 mg/次,维生素 B<sub>1</sub> 10 mg/次,2 次/d,口服,每周连续服药 5 d,停药 2 d,两组患者均连续治疗 4 周;观察两组患者治疗前后视觉模拟评分(VAS),日本骨科协会评估治疗(JOA)分数及临床疗效;采用超高液相色谱-质谱联用技术比较治疗前后两组患者血清代谢组学变化。**结果:**与本组治疗前比较,两组患者 VAS 评分降低,JOA 评分升高( $P < 0.01$ );与对照组治疗后比较,观察组临床疗效明显提高( $P < 0.01$ ),且患者 VAS 评分降低,JOA 评分升高( $P < 0.01$ ),血清中柠檬酸、赖氨酸、丙酮酸及  $\beta$ -隐黄素含量均升高( $P < 0.01$ )。**结论:**独活续断汤治疗肝肾阴虚型腰间盘突出症有明确疗效,其机制可能与增强患者能量代谢及抗氧化、抗炎有关。

**[关键词]** 腰椎间盘突出症; 独活续断汤; 代谢组学; 糖代谢; 能量代谢

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)11-0091-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191125

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190219.1137.005.html>

**[网络出版时间]** 2019-02-19 14:14

## Clinical Efficacy and Serum Metabonomics of Duhuo Xuduan Tang in Treating Lumbar Disc Herniation Due to Liver and Kidney Yin Deficiency

LIU Sheng<sup>1</sup>, LIU Ling<sup>2</sup>, WANG Zhi-guang<sup>1</sup>, FANG Wei<sup>1\*</sup>

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;  
2. Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300143, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the efficacy of Duhuo Xuduan Tang in treating patients with liver and kidney Yin-deficiency type of lumbar disc herniation, and explore the changes of metabolomics in serum. **Method:** Totally 68 cases of non-emergency lumbar disc herniation admitted to the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to September 2018 were randomly divided into observation group (38 cases) and routine group (30 cases). All of patients in both groups rest in bed after reduction maneuver. The observation group was orally treated with Duhuo Xuduan Tang, 150 mL/time, 2 times/d, and the control group was orally given ibuprofen, 300 mg/time, and vitamin B<sub>1</sub>, 10 mg/time, 2 times/d. The drugs were administered for 5 days a week and then stopped for 2 days. Both groups were treated continuously for 4 weeks. Before and after treatment, the visual analogue scale (VAS), the Japanese Orthopaedic Association assessment treatment (JOA) score and the clinical efficacy were observed. The serum metabolomics changes of two

**[收稿日期]** 20181016(002)

**[基金项目]** 天津市教育厅科学技术研究项目(TJJ1701035)

**[第一作者]** 刘胜,副主任医师,从事软组织损伤疾病的发病机制与治疗研究,E-mail:xygjzz@sina.com

**[通信作者]** \*房纬,硕士,主任医师,从事软组织损伤疾病的发病机制与治疗研究,E-mail:zydujinli@126.com

groups before and after treatment were compared by ultra-high liquid chromatography-mass spectrometry. **Result:** Compared with before treatment, the VAS scores of two groups were lower, while the JOA scores were increased ( $P < 0.01$ ). Compared with the routine group after treatment, the clinical efficacy of observation group was significantly improved ( $P < 0.01$ ), and the VAS score decreased and the JOA score increased ( $P < 0.01$ ). The contents of citric acid, lysine, pyruvic acid and  $\beta$ -cryptoxanthin in serum were increased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Duhuo Xuduan Tang has a clear curative effect in treating lumbar disc herniation with liver and kidney Yin deficiency. The mechanism may be related to the enhancement of energy metabolism, anti-oxidation and anti-inflammation.

[**Key words**] lumbar disc herniation; Duhuo Xuduan Tang; metabolomics; glucose metabolism; energy metabolism

腰椎间盘突出症临床主要表现为腰腿疼痛或腰腿麻木感,不同年龄段均可发病,并且发病趋势随年龄的增加而增加,具有发病率高、病程长、病情渐进性加重、复发率高等特点,严重降低了患者的生活质量<sup>[1-2]</sup>。腰椎间盘突出症在中医里属于“腰痛”“腰腿痛”及“痹痛”范畴,对该病的病因病机有着完整的理论。《黄帝内经》中首先对“腰痛”进行过论述,认为本病病因不外乎外感和内伤,病机主要为内有肝肾亏虚,复感外泄或普跌损伤,导致气血瘀滞,引发疼痛。在隋代医家巢元方所著的《诸病源候论》中对本病的病因有着更为详尽的阐述:“凡腰痛有五:一曰少阴,少阴肾也。十月万物阳气伤,是以腰痛。二曰风痹,风寒著腰,是以痛。三曰肾虚,役用伤肾,是以痛。四曰肾腰,坠堕伤腰,是以痛。五曰寝卧湿地,是以痛”,并沿用至今。

独活续断汤为《外台秘要》卷十七引《古今验录》所记载,由独活、续断、杜仲、桂心等 15 味中药组成,虽出自经典,但近代对独活续断汤的临床和基础报道却极少,更值得对本方的疗效及作用机制进行深入研究。目前对于中药复方的作用机制研究方法较为局限,不仅因复方制剂成分复杂,其在制备和人体代谢后易产生新成分难以完全检测分析<sup>[3-4]</sup>。代谢组学起源于 20 世纪 90 年代中,随着技术的发展,现代代谢组学检测技术已经从单纯的色谱或核磁共振检测发展为超高效色谱-质谱联合检测,并对代谢产物进行定性和定量分析,通过大规模信息提取技术处理和揭示人体内部各组成成分相互作用和运行规律,与中医“整体观”“动态观”“辨证观”相吻合,是研究中药复方药理学的新思路和新途径<sup>[5-8]</sup>。在前期的研究中发现,在腰间盘突出症所有证型中,独活续断汤治疗肝肾阴虚型腰间盘突出症疗效最为确切,止痛效果最佳,但研究尚不够深入,未能完全阐明其作用机制<sup>[9]</sup>。本研究拟通过

观察肝肾阴虚型腰椎间盘突出症患者应用独活续断汤后,对患者临床疗效及疼痛视觉模拟评分(VAS),日本骨科协会评估治疗(JOA)评分的影响,采用超高效色谱-质谱联用技术检测患者治疗前后血清小分子代谢物含量变化,揭示其部分药理作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 9 月由天津中医药大学第一附属医院收治的非急性期腰间盘突出症患者 68 例,采用随机数字表法分为观察组(38 例)和对照组(30 例),两组患者均给予复位手法治疗,观察组患者男 20 例,女 18 例,年龄(43 ~ 67)岁,平均(54.56 ± 6.37)岁,病程 3 个月 ~ 7 年,平均病程(1.53 ± 0.62)年;对照组患者男 16 例,女 14 例,年龄(42 ~ 68)岁,平均年龄(54.95 ± 7.38)岁,病程 3 个月 ~ 6 年,平均病程(1.48 ± 0.53)年,治疗过程中两组患者均无脱落现象,且性别、年龄、病程均无统计学差异,具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 腰椎间盘突出症西医诊断标准符合《临床诊疗指南》<sup>[10]</sup>标准,并有 CT,核磁等影像学资料支持;腰部或下肢伴有间放射性疼痛或麻木;直抬腿加高实验阳性。

**1.2.2 中医诊断标准及分型** 肝肾阴虚型腰椎间盘突出症中医诊断标准参考《中医病证诊断疗效标准》<sup>[11]</sup>,主证为腰部隐痛,酸软无力,下肢可伴有疼痛或麻木;次证为心烦少寐,面色潮红,手足心热,舌红少苔,脉细数。

**1.3 纳入标准** ①纳入患者腰间盘突出症诊断均符合《临床诊疗指南》<sup>[10]</sup>;②中医病证分型均符合《中医病证诊断疗效标准》<sup>[11]</sup>中肝肾阴虚型;③入组患者均签署知情同意书,自愿参加本研究;④入组患者 18 岁 < 年龄 < 70 岁;患者意识清醒,无认知障碍及精神疾病;⑤本研究通过天津中医药大学

第一附属医院伦理委员会审查,批号 TYLL2017[K] 字 006。

**1.4 排除标准** ①腰间盘突出症处于急性发作期,剧烈疼痛患者;②严重骨质酥松、腰椎结核、腰椎管狭窄患者;③患有严重心、脑、肝、肾及各类肿瘤疾病患者;④怀孕及哺乳期患者;⑤对本研究药物过敏及不良反应剧烈患者。

**1.5 药物制备与治疗方法** 独活续断汤组成:独活 6 g,续断 6 g,杜仲 6 g,桂心 6 g,防风 6 g,川芎 9 g,川牛膝 6 g,细辛 3 g,秦艽 9 g,茯苓 9 g,人参片 6 g,当归 6 g,白芍 6 g,生地黄 9 g,甘草片 9 g;忌食茺萸、生葱、生菜、海藻、菘菜。药物购自天津中医药大学第一附属医院中药房,由本院制剂室药师王晓鹏鉴定合格,根据中药煎制标准制作,并统一批号生产,批号均为 20170221。将独活续断汤中药饮片浸泡水中 30 min 后,每剂药物加水 500 mL 煎取 150 mL。两组患者均先给予复位手法治疗后绝对卧床休息,观察组患者给予独活续断汤 150 mL/次,2 次/d,口服;对照组给予布洛芬缓释胶囊(中美天津史克制药有限公司,国药准字 H10900089) 300 mg/次,维生素 B<sub>1</sub>(山西汾河制药有限公司,国药准字 H14022398) 10 mg/次,2 次/d,口服,每周连续服用 5 d,停药 2 d<sup>[12]</sup>;两组患者均连续治疗 4 周。

**1.6 观察指标** 采用 VAS 评分<sup>[13]</sup>作为观察入组患者下肢疼痛评定指标,VAS 评分,JOA 评分作为入组患者主症及功能障碍评定指标,共 3 大类,主观症状,下腰背痛、腰痛兼麻刺痛、步态;临床体征,直腿抬高实验、感觉障碍、运动障碍;日常活动受限度,平卧翻身、站立、洗漱、前屈、坐位、举重物、行走;膀胱功能,正常、轻度受限、明显受限,满分 29 分,最低 0 分,分数越低,表明功能障碍越明显。疗效评定参考《中医病证诊断疗效标准》<sup>[11]</sup>中腰间盘突出的疗效标准判定,痊愈,完全恢复正常,平卧直腿抬高 70 度以上;显效,腰痛减轻,活动能力增强,但长时间或高强度工作仍有症状;有效,临床症状减轻,可行走,但对工作生活有影响;无效,临床症状无改善,甚至加重。总有效率=(痊愈列数+显效列数+有效列数)/总例数×100%。

**1.7 超高效色谱-质谱检测入组患者血清代谢组学** 色谱分析,柱温调定至 40 ℃,流动相由 0.1% 甲酸、甲醇溶液构成,流速 0.45 mL·min<sup>-1</sup>;样品进样量 10 μL,色谱数据采用内质谱 MassLynx V4.1 软件进行峰提取、峰对齐及归一化处理。质谱分析条件,采用正、负离子模式,毛细管电压 2.6 kV,正离子

模式下锥孔电压 60 V,离子源温度 100 ℃,脱溶剂气温度 470 ℃,流速设定为 900 L·h<sup>-1</sup>。负离子模式下锥孔电压 40 V,离子源温度 70 ℃,脱溶剂气温度 160 ℃,流速设定为 550 L·h<sup>-1</sup>;亮氨酸脑啡肽做为质谱内标,正离子模式下产生 [M + H]<sup>+</sup> m/z 556.278 4,负离子模式下产生 [M - H]<sup>-</sup> m/z 554.267 8。质谱数据采用 EZInfo 2.0 软件进行主成分分析(PCA),偏最小乘方判别分析(PLS-DA),采用变量重要性投射值及 t 检验确定治疗后代谢差异物,通过 HMDB 数据库进行精确质量检索。

**1.8 不良反应及安全性评价** 对比患者治疗前后肝功、肾功能变化,观察患者消化系统、皮疹情况、饮食、睡眠及其他不良反应发生情况。

**1.9 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行处理。计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,两组间比较时采用配对 t 检验, P < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者 VAS,JOA 评分比较** 与本组治疗前比较,治疗后两组 VAS 评分降低,JOA 评分升高 (P < 0.01);与对照组治疗后比较,观察组 VAS 评分降低,JOA 评分升高 (P < 0.01),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 VAS,JOA 评分变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	VAS	JOA
观察	38	治疗前	5.62 ± 0.86	7.49 ± 1.3
		治疗后	1.29 ± 0.37 <sup>1,2)</sup>	20.72 ± 3.04 <sup>1,2)</sup>
对照	30	治疗前	5.69 ± 0.75	7.55 ± 1.76
		治疗后	3.24 ± 0.54 <sup>1)</sup>	13.66 ± 3.51 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> P < 0.01;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> P < 0.01。

**2.2 两组患者临床疗效比较** 观察组疗效明显高于对照组 (P < 0.01),见表 2。

表 2 两组患者有效率比较

组别	例数	痊愈 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
观察	38	13(34.21)	16(42.11)	7(18.42)	2(5.26)	94.74 <sup>1)</sup>
对照	30	4(13.33)	12(40.00)	8(26.67)	6(20.00)	80.00

注:与对照组比较<sup>1)</sup> P < 0.01(表 4 同)。

**2.3 两组患者治疗后血清代谢物色谱代谢轮廓分析** 通过对正、负离子模式下代谢色谱图间进行对比,发现对照组、观察组治疗后存在明显差异( $P < 0.05$ ),见图 1。

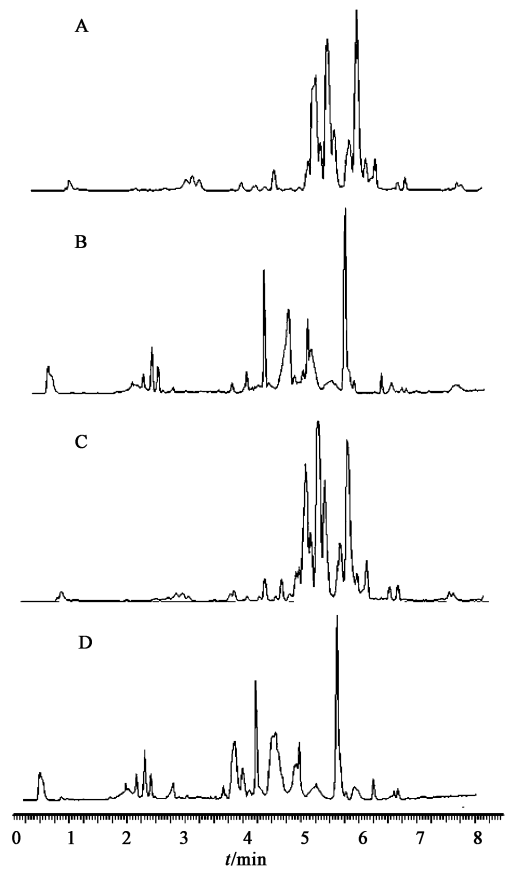
**2.4 两组患者主要代谢生物标记物的分析** 采用 EZInfo 2.0 软件进行 PCA 处理,正离子模式( $R^2 X = 0.923 1, Q^2 = 0.877 3$ )和负离子模式( $R^2 X = 0.926 5, Q^2 = 0.872 6$ )下,两组治疗前后血清样本存在显著差异( $P < 0.01$ ),并且观察组治疗后较对照组亦出现显著差异,见图 2。

**2.5 两组患者代谢生物标记物的分析** 通过数据库标准图谱比对或标准品对照验证;与对照组治疗后比较,观察组 4 种代谢差异物具有生物学效应,分别为柠檬酸、赖氨酸、丙酮酸及  $\beta$ -隐黄素,且含量均显著升高( $P < 0.01$ ),见表 3,4。

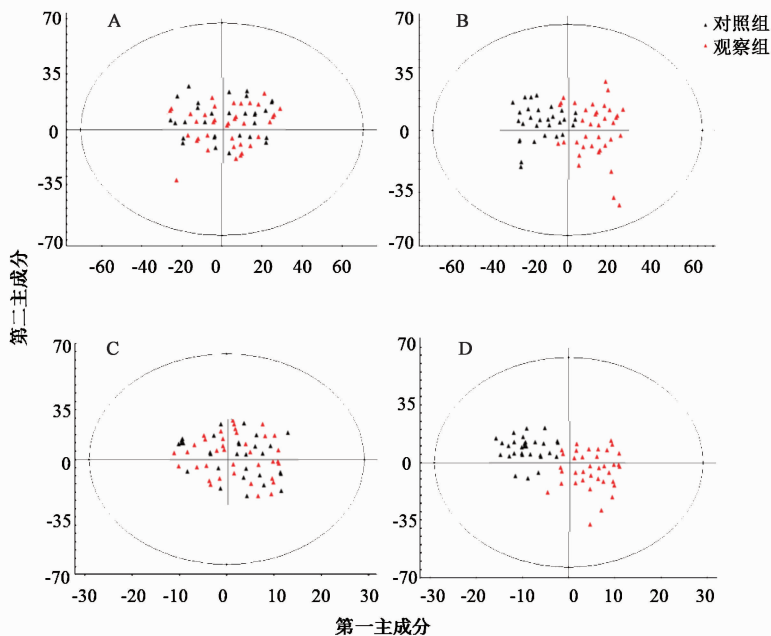
**2.6 不良反应** 经过检测,两组未出现不良反应及不良事件。

### 3 讨论

腰椎间盘突出症实为“本虚标实”,内里肝肾亏虚,正气不足,易感外邪,阻止经络、气机,引发腰腿疼痛。“病有百骸,根在五脏”,治则应以“固本壮元,外驱邪祟,整体调节,活络止痛”为主。对于已有大量研究证实,内服药物治疗“腰痛”“痹证”可改善患者多部位疼痛和不适,并且远期疗效较好<sup>[12]</sup>。独活续断汤中独活、断续共为君药,内补肝肾、强筋



A. 对照组正离子模式;B. 对照组负离子模式;C. 观察组正离子模式;D. 观察组负离子模式  
图 1 两组患者治疗后血清离子色谱  
Fig.1 Serum ion chromatographic basis peaks of two groups after treatment



A, B. 治疗前、后正离子模式;C, D. 治疗前、后负离子模式  
图 2 两组患者治疗前后血清样本主成分分析

Fig.2 Principal component analysis of serum samples before and after treatment in two groups

表 3 代谢差异物信息

Table 3 Metabolic diversity information table

生物标记物	测得相对分子质量/Da	$t_R$ /min	化学式
柠檬酸	192.145 1	4.54	$C_6H_8O_7$
赖氨酸	146.187 2	3.83	$C_6H_{14}N_2O_2$
丙酮酸	88.065 3	4.93	$C_3H_4O_3$
$\beta$ -隐黄素	89.091 7	5.07	$C_5H_7NO_2$

表 4 两组患者治疗后血清 4 种代谢差异物表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Changes in expression of 4 metabolites after treatment in two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	柠檬酸	赖氨酸	丙酮酸	$\beta$ -隐黄素
观察	38	$0.146 \pm 0.028^{1)}$	$28.936 \pm 3.753^{1)}$	$0.457 \pm 0.08^{1)}$	$17.558 \pm 2.673^{1)}$
对照	30	$0.076 \pm 0.013$	$6.221 \pm 1.374$	$0.131 \pm 0.06$	$2.642 \pm 0.316$

mmol·L<sup>-1</sup>

桂心、生地黄,去桑寄生,从组方功效角度分析,独活续断汤加强了其补益肝肾滋阴补肾,暖膝强骨之功效,而祛风湿效果略弱,更适合治疗肝肾阴虚型腰椎间盘突出症。本研究通过临床疗效对比发现,比较常规西药治疗,独活续断汤治疗肝肾阴虚型腰椎间盘突出症疗效确切,治疗后 VAS,JOA 评分均有所改善,且痊愈、显效及总有效率均明显升高。说明独活续断汤可明显改善肝肾阴虚型腰椎间盘突出症患者腰腿疼痛,并提高患者运动和生活能力,值得临床推广。

代谢组学是继蛋白组学、基因组学及转录组学后的又一新型组学,是研究生物体被扰动后(包括环境改变或药物治疗)其代谢产物种类数量及其变化规律的学科。并通过整体数据分析提取技术和多元变量处理技术揭示系统内部各组成成分相互作用和运行规律。中药复方物质基础复杂,通常通过多分组协同、多靶点治疗发挥整体药物作用,与代谢组学的研究观念相一致,均为“整体观,动态观及辨证观”,为中医药理现代化提供了发展新方向。本研究采用超高效液相色谱-质谱联用技术,对血清、尿液、血浆均具有高性能分离能力、质量分析能力及灵敏选择分析能力<sup>[13-14]</sup>。血液为周身组织器官提供营养物质,同时也是组织器官所代谢有害物质或代谢废物的排除途径之一,疾病发生或药物治疗过程中,均会引起血液中代谢物的改变,能够直接反映整体发生的降解及合成代谢的即时过程,这也是本研究选择血清为寻找代谢差异物样本的主要原因。

柠檬酸及丙酮酸都是三羧酸循环的重要一环,柠檬酸是脂肪、蛋白质、糖类分解并供能的中间产

物,外驱风湿,止痹痛;川芎、当归、白芍为活血之臣,起到补血、活血、敛肝、止痛之功。宋代医家,李中梓所著《医宗必读卷十·痹》所论“治风先治血,血行风自灭”;秦艽、防风、桂心、细辛合为除痹之臣,驱寒湿痹痛,疗无定之风邪;佐以茯苓渗湿,助药下行,人参片补一身之气,扶正强身,甘草片调和诸药。独活续断汤与《备急千金要方》中独活寄生汤组方相似,与独活寄生汤比较,独活续断汤加入了续断、杜仲、

物,同时还可增加三羧酸循环率,其在血液中的含量影响着整个机体对能量的需求<sup>[15-16]</sup>。丙酮酸是糖酵解的最终产物,但同时也可通过乙酰 CoA 和三羧酸循环实现体内糖、脂肪和氨基酸的相互转化,因此,丙酮酸在三大营养物质的代谢联系中起重要的枢纽地位<sup>[17-18]</sup>。另有研究证实,丙酮酸可有效清除体内氧化自由基,减轻氧化应激反应,起到抗炎作用<sup>[19]</sup>。赖氨酸是人体必需氨基酸,并且被称为“第一必需氨基酸”,可通过增加人体对钙的吸收起到促进骨骼生长、防止骨质酥松及加速软骨细胞再生的作用<sup>[20]</sup>。 $\beta$ -隐黄素是人体内另一种抗氧化物质,且抗氧化效果极佳,对氧化应激所致的炎症有一定抑制作用,并可通过代谢转化为维生素 A,并且是人体内组织再生的决定性因子<sup>[21]</sup>。本研究通过超高效液相色谱-质谱联用技术分析观察组和对照组患者治疗后血清代谢差异物,结果发现经独活续断汤治疗后,患者血清中柠檬酸、赖氨酸、丙酮酸及 $\beta$ -隐黄素含量均升高。说明独活续断汤较西药治疗,可增强患者三羧酸循环率以增强能量代谢,促进软骨细胞再生,并且具有一定的抗氧化、抗炎作用。

综上所述,独活续断汤对肝肾阴虚型腰椎间盘突出症具有明确治疗作用,减轻患者疼痛,其机制可能与调节患者能量代谢、抗氧化、抗炎作用有关。

[参考文献]

[1] 曾佳兴,梁斌,尹东,等. 青少年与中老年腰椎间盘突出相关因素分析[J]. 中国矫形外科杂志,2013,21(11):1121-1126.  
[2] 李星凤,熊钰,邓诗佳,等. 腰椎间盘突出症患者疼痛信念与生活的相关性分析[J]. 护理学杂志,

- 2016,31(2):51-53.
- [3] 宋芳娇,曾克武,王学美. 中药复方有效成分组相关研究方法的研究进展[J]. 环球中医药,2012,5(12):951-955.
- [4] 李医明. 从“中药化学”到“化学中药”——对中药化学学科发展的一点臆想[J]. 上海中医药大学学报,2018,32(4):1-3.
- [5] 陈佳佳,李爱平,张晓琴,等. 基于核磁共振代谢组学的成分数据分析在中药评价中的应用[J]. 中草药,2016,47(19):3522-3526.
- [6] 贾孟琪,薛芸,王彦,等. 色谱-质谱联用技术在中药代谢组学研究中的应用[J]. 分析测试学报,2016,35(2):172-178.
- [7] Everett J R. A new paradigm for known metabolite identification in Metabonomics/metabolomics; metabolite identification efficiency[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2015,13(2):131-144.
- [8] 荣兵,李建,贾峻,等. 独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎患者临床疗效及关节液代谢组学变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(23):159-165.
- [9] 王志光,商艳慧,谭涛,等. 独活续断汤对不同类型腰椎间盘突出症患者临床疗效、生活能力的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(4):63-69.
- [10] 中华医学会. 临床诊疗指南·骨科分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:97-98.
- [11] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国中医药出版社,2014:214.
- [12] 张斌. 右归丸治疗腰椎间盘突出症随机平行对照研究[J]. 光明中医,2017,32(6):775-777.
- [13] Michael E, Swart Z. Ultra performance liquid chromatography (UPLC): an introduction [J]. Sep Sci Red,2005,5(40):8-14.
- [14] 李佩,曾祥英,崔君涛,等. 液相色谱-串联质谱法测定尿液中7种有机磷酸酯代谢物[J]. 分析化学,2017,45(11):1648-1654.
- [15] 朱钦士. 正转和反转的三羧酸循环[J]. 生物学通报,2015,50(1):16-19.
- [16] Haas R, Cucchi D, Smith J, et al. Intermediates of metabolism: from bystanders to signalling molecules [J]. Trends Biochem Sci,2016,41(5):460-471.
- [17] CHEN X, Schreiber K, Appel J, et al. The Entner-Doudoroff pathway is an overlooked glycolytic route in cyanobacteria and plants[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016,113(19):5441-5446.
- [18] 刘奇,杜萍,施晓兰,等. 针刺对 SAMP8 小鼠海马乳酸、葡萄糖、丙酮酸含量的影响[J]. 成都中医药大学学报,2018,41(3):9-13.
- [19] 干懿洁,丁树哲. 丙酮酸的抗氧化作用[J]. 中国临床康复,2006,10(8):141-143.
- [20] 魏芹,金虹,任晓妹,等. 羧甲基赖氨酸对人外周血单核细胞破骨样转化的影响[J]. 东南大学学报:医学版,2014,33(3):283-287.
- [21] 盛冉,孙志高,黄巧娟,等.  $\beta$ -隐黄素的生理活性及其机理研究进展[J]. 食品与机械,2016,32(12):218-223.

[责任编辑 张丰丰]