

复方阿胶浆改善溶血性贫血的代谢调控机制

张 好¹, 田俊生^{2*}

(1. 山西药科职业学院, 山西 太原 030031; 2. 山西大学中医药现代研究中心, 山西 太原 030006)

摘要: **目的** 探讨复方阿胶浆改善溶血性贫血的代谢调控机制。**方法** 乙酰苯肼建立大鼠溶血性贫血模型, 1周后给予复方阿胶浆(6 mL/kg), 1次/d, 持续2周。血液分析仪测定血液学常规指标, 核磁共振代谢组学技术及多元统计分析方法分析大鼠血清内源性代谢产物变化及其规律, 结合 MetPA 通路分析探索其作用机制。**结果** 与模型组比较, 给药组大鼠体质量、红细胞总数、血红蛋白、血小板数显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与空白对照组比较, 模型组大鼠乳酸、脂质、*N*-乙酰糖蛋白、谷氨酸含有量升高, 谷氨酰胺、甘磷酸胆碱、 β -葡萄糖、甘氨酸、精氨酸、 α -葡萄糖含有量降低。给药后, 乳酸、脂质、*N*-乙酰糖蛋白、谷氨酸、谷氨酰胺含有量回调, 差异代谢产物主要通过调控脂质、蛋白质、氨基酸代谢。**结论** 复方阿胶浆可改善溶血性贫血, 其机制可能与调节脂质、蛋白质、氨基酸代谢等途径有关。

关键词: 复方阿胶浆; 溶血性贫血; 代谢调控; 代谢组学; 核磁共振

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)09-2090-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.09.014

Metabolic regulation mechanisms of Compound Ejiao Pulp in improving erythronoclastic anemia

ZHANG Yu¹, TIAN Jun-sheng^{2*}

(1. Shanxi Pharmaceutical Vocational College, Taiyuan 030031, China; 2. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

KEY WORDS: Compound Ejiao Pulp; erythronoclastic anemia; metabolic regulation; metabonomics; nuclear magnetic resonance

贫血是临床常见的一种血液疾病, 容易对机体各项功能产生影响, 导致患者精神状态萎靡, 生活质量下降, 按病因可分为三类, 即造血不良性、失血性、溶血性贫血, 其中溶血性贫血是由于体内红细胞生存时间缩短、破坏增多, 超出了骨髓代偿性造血能力, 中医属“血劳”“虚劳”范畴, 原因涉及遗传、代谢、感染、物理化学因素、机械因素等^[1-3]。

复方阿胶浆是代表性的补血药物, 由阿胶、红参、熟地黄、党参、山楂配伍而成, 具有补气养血的功效, 适用于气血两虚、头目眩晕、心悸、失眠、纳呆、白细胞减少、贫血等症状^[4]。临床研

究显示, 它可作为肿瘤放化疗的辅助用药^[5-7], 起到保护化疗患者血象、延缓化疗相关性贫血发生、改善临床症状的作用, 也可用于不同类型和不同程度的贫血^[8], 具有显著的补血效果, 而且安全性良好, 但其作用机制尚不清楚。

代谢组学利用现代分析技术, 可实时、客观地表征机体在生理、病理条件下由各种刺激导致生物体相对分子质量较低的代谢物整体变化, 是机体产生的代谢应答反应, 代谢产物由机体内源性物质反应产生, 代谢组学在研究代谢物变化的同时能反映机体内在条件变化^[9-11]。该方法从代谢终端检测生物体代谢轮廓变化, 契合中医药及中药复方制剂多

收稿日期: 2019-03-01

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助项目(2016M602414)

作者简介: 张 好(1983—), 女, 硕士, 讲师, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: (0351) 7820664, E-mail: zy0781@126.com

* 通信作者: 田俊生(1980—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为中药药理与新药研发。Tel: (0351) 7019297, E-mail: jstian@sxu.edu.cn

成分、多靶点协同作用而共同发挥药效的特点，应用范围广，已见于逍遥散^[12-13]、驴胶补血颗粒^[14]、沙棘^[15]等多种中药药理作用的代谢变化机制研究。另外，核磁共振（NMR）能快速检测样品信息，在原始图谱中包含样品各代谢物含有量，其信号强度能间接反映待测物浓度，而且样品前处理方法简单，分辨率高，检测成本低^[16]。

因此，本研究选用乙酰苯肼（APH）诱导溶血性贫血大鼠模型，通过¹H-NMR代谢组学方法分析给予复方阿胶浆前后大鼠血清中代谢产物变化及其规律，结合MetPA通路分析，从系统生物学角度探讨复方阿胶浆改善溶血性贫血的作用机制。

1 材料

复方阿胶浆（山东东阿阿胶股份有限公司，批号1307057）。乙酰苯肼（上海生工生物工程股份有限公司，25 g/瓶，批号RS1014S4011Z）；重水（美国Sigma-Aldrich公司）。Bruker AVANCE III 600 MHz核磁共振波谱仪（德国布鲁克公司）；Hemavet950动物血液分析仪（美国Drew公司）。SPF级雄性SD大鼠，体质量180~200 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物生产许可证号SCXK（京）2014-0001，实验开始前进行1周环境适应性训练，饲养室温度（24±1）℃，相对湿度（60±5）%，照明12 h亮/暗周期，上午8：00开灯，晚上8：00关灯。

2 方法

2.1 分组及给药 大鼠根据体质量随机分为空白对照组、模型组、给药组，每组12只。第1周模型组、给药组分别在第1、4、7天皮下注射2%乙酰苯肼造模，第1次剂量100 mg/kg，后2次减半，造模结束后给药组灌胃给予复方阿胶浆（6 mL/kg），空白对照组、模型组给予等量生理盐水，1次/d，持续2周。

2.2 样品收集 末次给药1 h后大鼠眼眶取血，于肝素抗凝管中迅速旋摇，2 h后乌拉坦麻醉，股动脉取血，室温下静置30 min后3 000 r/min离心15 min，取上层血清，-80℃下冷冻保存。

表2 各组血常规指标比较 ($\bar{x}\pm s, n=12$)

Tab. 2 Comparison of routine blood indices among various groups ($\bar{x}\pm s, n=12$)

组别	RBC($\times 10^{12}/L$)	MCV/ μL	HGB/%	PLT($\times 10^9/L$)	MPV/ μL
空白对照组	9.15±0.38	90.02±3.92	180.75±4.74	1 007.91±150.60	5.92±0.36
模型组	7.40±0.32*	120.46±6.36*	156.74±10.64**	648.27±219.58**	6.49±0.64*
给药组	9.49±0.52 $\Delta\Delta$	113.83±5.45 Δ	175.75±3.88 $\Delta\Delta$	751.42±169.28 $\Delta\Delta$	6.46±0.55

注：与空白对照组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与模型组比较， $\Delta P<0.05$ ， $\Delta\Delta P<0.01$

2.3 ¹H-NMR图谱建立及处理 450 μL 血清中加入350 μL D₂O，充分振荡，13 000 r/min、4℃下离心20 min，移取550 μL 上清于5 mm核磁共振管中待测。室温（25℃）下于Bruker 600 MHz AVANCE III NMR波谱仪上测定样品，以Methnol-d₄锁场，测定序列CPMG1D，扫描次数64次，弛豫时间2.0 s，采样时间2.726 s，谱宽12 019.2 Hz。

核磁图谱采用MestReNova软件进行处理，以肌酸酐甲基峰的化学位移（ δ 3.04）为标准定标，手动进行相位调节、基线校准。对图谱进行初步处理后，剪切区段 δ 1.21~1.25（乌拉坦）、4.45~5.15（残余水峰）不计入统计，以 δ 0.02为积分单位对化学位移区间 δ 0.75~8.55进行积分，积分数据选用总峰面积归一化处理后导出。所得核磁数据矩阵采用SIMCA-P14.1软件进行偏最小二乘法判别分析（PLS-DA）和正交偏最小二乘法判别分析（OPLS-DA），根据分析结果，筛选组间差异性代谢成分，并应用MetaboAnalyst 3.0平台分析大鼠血清差异代谢产物相关性及其主要代谢通路。

3 结果

3.1 体质量 表1显示，给药前模型组、给药组大鼠体质量与空白对照组比较显著降低（ $P<0.05$ ），给药后给药组大鼠体质量略高于模型组，但无显著性差异（ $P>0.05$ ）。

表1 各组体质量比较 ($\bar{x}\pm s, n=12$)

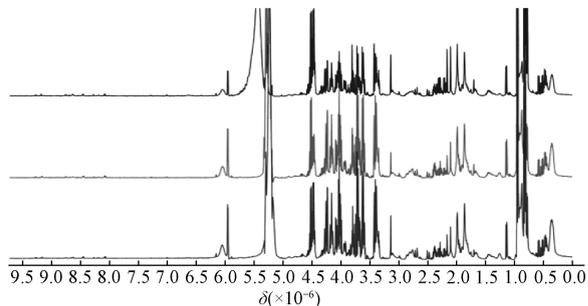
Tab. 1 Comparison of body weights among various groups ($\bar{x}\pm s, n=12$)

组别	给药前/g	给药后/g	增重/g
空白对照组	265.08±14.53	362.78±23.75	97.70
模型组	212.37±10.80*	306.81±25.25	94.44
给药组	207.95±11.54*	310.01±17.83	102.06

注：与空白对照组比较，* $P<0.05$

3.2 血常规指标 表2显示，与空白对照组比较，模型组RBC、HGB、PLT显著降低，MCV、MPV显著升高（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）；与模型组比较，给药组RBC、HGB、PLT显著升高，MCV显著降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）。

3.3 ¹H-NMR 图谱 根据图谱中化合物的化学位移、裂峰形态、耦合常数, 参照 Chenomx NMR Suite 软件, 结合 Biological Magnetic Resonance Data Bank (BMRB) 数据库及文献 [17-19] 报道, 得到各组大鼠血清¹H-NMR 图谱 (图 1), 具体归属见表 3。



注: 由上至下, 分别为给药组、模型组、空白对照组

图 1 各组大鼠血清¹H-NMR 图谱

Fig. 1 ¹H-NMR spectra of rat serum in various groups

3.4 多元统计分析 PLS-DA 集合主成分分析、相关分析、多元线性回归的特点, 同时考虑自变量和应变量, 能反映数据变异信息^[20]。因此, 本研究采用 PLS-DA 判别分析比较各组大鼠血清代谢物的差异性, 结果见图 2a, 再采用 Q² 统计量衡量 PLS-DA 模型预测能力, 假设检验次数设为 200, 结果见图 2b。由此可知, Q² 值为 0.652, 表明预测效果较好; R²X、R²Y 分别为 0.753、0.862, 表明模型拟合效果理想。

图 2a 显示, 3 组样品能明显区分, 各组之间存在显著差异, 空白对照组、模型组分离, 表明模型复制成功; 给药组、模型组可明显区分, 表明给予复方阿胶浆后能改变造模后大鼠内源性代谢产物而发挥作用。为了进一步分析组间差异代谢产物及其变化规律, 再采用 OPLS-DA 判别分析, 过滤 X 中与 Y 不相关信息以增强模型有效性, 达到更高的预测效果^[21-22], 结果见图 3, 结合变量权重的重要性排序 (VIP) 分布, 筛选 VIP>1, 同时满足积分数据独立样本 t 检验 P<0.05 的差异代谢物^[23]。与空白对照组比较, 模型组大鼠乳酸、脂质、N-乙酰糖蛋白、谷氨酸含有量有明显升高, 谷氨酰胺、甘磷酸胆碱、β-葡萄糖、甘氨酸、精氨酸、α-葡萄糖含有量显著降低; 给药组与模型组对比发现, 乳酸、脂质、N-乙酰糖蛋白、谷氨酸含有量降低, 谷氨酰胺含有量升高, 见图 3, 大鼠血清差异代谢产物的相对峰面积见表 4。

表 3 空白对照组大鼠血清¹H-NMR 数据

Tab. 3 ¹H-NMR data on rat serum in the blank control group

编号	代谢物	基团	化学位移
1	脂质	CH ₃ (CH) _n , CH=CH, CH ₂ C=C, CH ₂ C=,	0.87(m), 1.28(m), 1.57(m), 2.76(m)
2	异亮氨酸	δCH ₃ , γCH ₃	0.94(t, 7.2 Hz), 1.01(d, 7.2 Hz)
3	亮氨酸	δCH ₃ , δ'CH ₃	0.96(t, 6.6 Hz), 0.99(d, 7.2 Hz),
4	缬氨酸	αCH, γCH ₃	1.04(d, 7.2 Hz)
5	异丁酸	CH ₃	1.07(d, 7.2 Hz)
6	3-羟丁酸	γCH ₃	1.20(d, 6.6 Hz)
7	乳酸	CH ₃ , CH	1.33(d, 6.6 Hz), 4.11(q, 6.6 Hz)
8	丙氨酸	αCH ₃	1.48(d, 7.2 Hz)
9	赖氨酸	δCH ₂ , βCH	1.71(m), 1.89(m)
10	乙酸	CH ₃	1.92(s)
11	N-乙酰糖蛋白	CH ₃	2.04(s)
12	谷氨酸	αCH, CH ₂	2.07(m), 2.35(m)
13	甲硫氨酸	γCH ₂ , S-CH ₃	2.10(s), 2.64(t, 7.2 Hz)
14	谷氨酰胺	βCH ₂ , γCH ₂	2.13(m), 2.45(m)
15	O-乙酰糖蛋白	CH ₃	2.14(s)
16	丙酮	CH ₃	2.23(s)
17	乙酰乙酸	CH ₃	2.28(s)
18	丙酮酸	CH ₃	2.37(s)
19	琥珀酸	CH ₂	2.41(s)
20	柠檬酸	CH ₂ (1/2), CH ₂ (1/2)	2.53(d, 16.2 Hz), 2.70(d, 16.2 Hz)
21	三甲胺	CH ₃	2.92(s)
22	肌酸酐	CH ₃	3.04(s)
23	胆碱	N(CH ₃) ₃	3.19(s)
24	磷酸胆碱	N(CH ₃) ₃	3.20(s)
25	甘磷酸胆碱	N(CH ₃) ₃	3.21(s)
26	甜菜碱	CH ₃	3.26(s)
27	氧化三甲胺	CH ₃	3.27(s)
28	鲨肌醇	CH	3.36(s)
29	β-葡萄糖	1-CH, 6-CH	3.47(m), 3.90 (dd, 1.8, 12.0 Hz)
30	甘氨酸	CH ₂	3.56(s)
31	甘油	βCH ₂ , β'CH ₂	3.58(dd, 6.6, 16.8 Hz), 3.65(dd, 4.2, 11.4 Hz)
32	肌醇	4, 6-CH	3.63(s)
33	精氨酸	δ-CH ₃	3.73(t, 6.6 Hz)
34	肌酸	CH ₂	3.93(s)
35	α-葡萄糖	1-CH	5.24(d, 3.6 Hz)
36	酪氨酸	3 or 5-CH, 2 or 6-CH	6.89(d, 7.8 Hz), 7.18(d, 9.0 Hz)
37	组氨酸	2-CH, 4-CH	7.04(s), 7.75(s)
38	苯丙氨酸	2 or 6-CH, 3 or 5-CH	7.32(m), 7.42(m)
39	甲酸	CH	8.46(s)

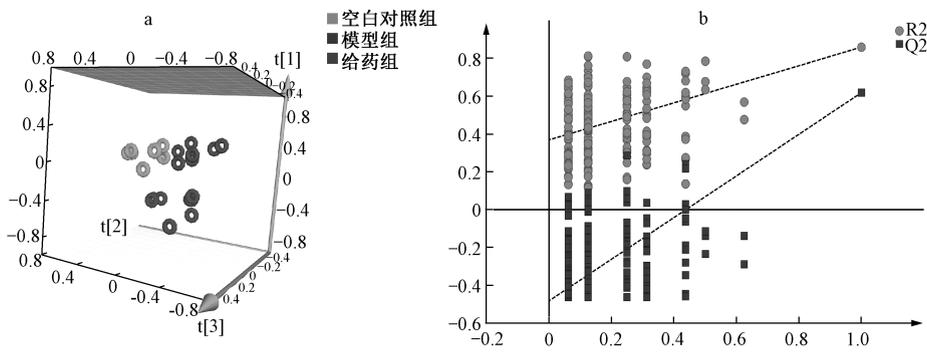
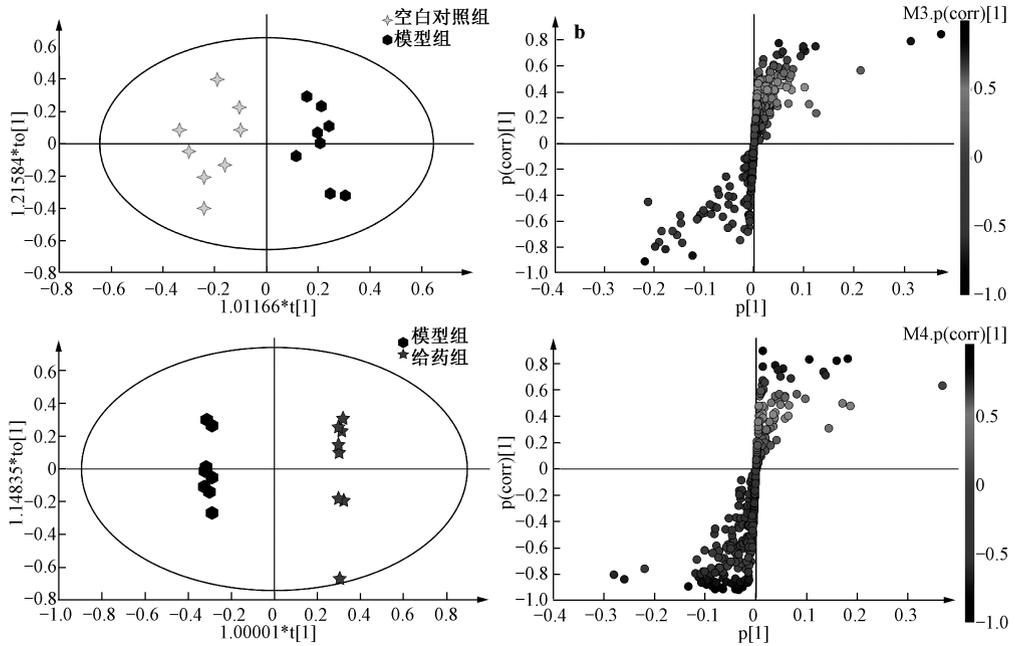


图2 各组大鼠血清 PLS-DA 3D 得分图 (a)、模型验证图 (b)

Fig. 2 PLS-DA 3D score plot (a) and model validation plot (b) for rat serum in various groups



注：左边 2 张图为 OPLS-DA 得分图，右边 2 张图为 S-plots 图

图3 各组大鼠血清 OPLS-DA 得分图、S-plots 图

Fig. 3 OPLS-DA score plots and S-plots for rat serum in various groups

表4 各组差异代谢物相对峰面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of relative peak areas of differential metabolites among various groups ($\bar{x} \pm s$)

代谢物	空白对照组	模型组	给药组
乳酸	0.025±0.005	0.039±0.008**	0.020±0.007 $\Delta\Delta$
脂质	0.002±0.001	0.003±0.001*	0.001±0.001 $\Delta\Delta$
N-乙酰糖蛋白	0.012±0.001	0.014±0.001**	0.010±0.001 $\Delta\Delta$
谷氨酸	0.008±0.001	0.010±0.001*	0.008±0.001 $\Delta\Delta$
谷氨酰胺	0.015±0.002	0.013±0.001*	0.020±0.003 $\Delta\Delta$
甘磷酸胆碱	0.010±0.001	0.009±0.001*	0.009±0.002
β -葡萄糖	0.021±0.003	0.017±0.003*	0.014±0.003
甘氨酸	0.014±0.001	0.011±0.001**	0.009±0.001 $\Delta\Delta$
精氨酸	0.018±0.003	0.014±0.002*	0.011±0.002 Δ
α -葡萄糖	0.010±0.002	0.008±0.001*	0.005±0.001 $\Delta\Delta$

注：与空白对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与模型组比较， Δ $P < 0.05$ ， $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

3.5 血清差异代谢物的相关性分析及代谢通路分析
大鼠血清差异代谢物的相对峰面积数据导入

MetaboAnalyst 3.0 平台中，进行 Pearson 相关分析，结果见图 4。由图可知，代谢物成分大致分为 2

类，同一种类代谢物呈正相关，不同种类代谢物之间呈负相关，其中乳酸、脂质、*N*-乙酰糖蛋白相互之间呈现较强正相关，与甘氨酸、 α -葡萄糖、 β -葡萄糖、精氨酸则呈显著负相关，表明 APH 诱导的溶血性贫血可能通过多条途径进行机制调节，并且之间可能存在联系，相互影响。

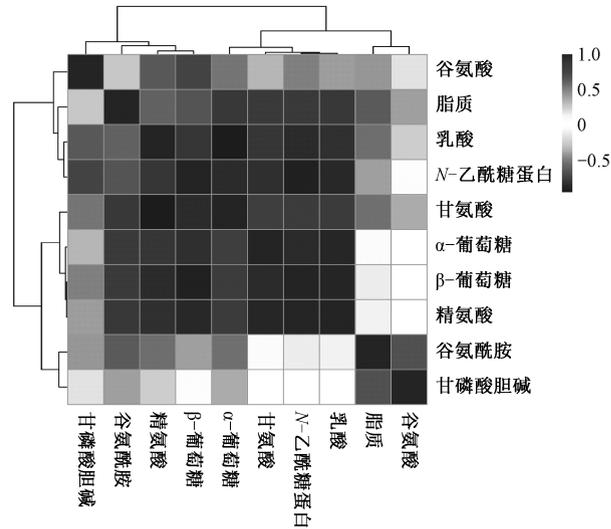


图4 差异代谢产物 Pearson 相关分析

Fig. 4 Pearson correlation analysis of differential metabolites

将差异性代谢物名称输入 MetPA，选择 rat 模式进行通路分析，结果见图 5，同时将代谢通路影响数值设置为 0.10^[24]，当高于该数值时，即被视为潜在的靶标代谢路径。由图可知，主要代谢通路涉及丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸代谢，以及甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸代谢 2 条途径，通路影响值分别为 0.15、0.29；脂质、*N*-乙酰糖蛋白未匹配到数据库中成分，而两者在大鼠给药前后存在显著性差异，故此结合 MetPA 通路分析可知，差异代谢物主要涉及脂质、蛋白质、氨基酸代谢。

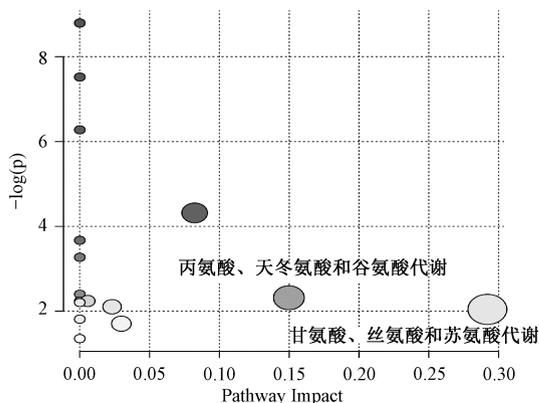


图5 差异代谢产物 MetPA 通路分析

Fig. 5 MetPA pathway analysis of differential metabolites

4 讨论

APH 氧化诱导溶血性贫血模型^[25]，通过干扰红细胞内多种酶活性，损伤红细胞膜抗氧化系统，破坏其结构稳定性，出现红细胞总数、血红蛋白、血小板数量减少等贫血现象，血象改变的同时造成整个机体内源性代谢改变，对末端代谢产物产生影响。

复方阿胶浆以阿胶、熟地黄补血滋阴，有助于缓解贫血红细胞减少症状，改善机体造血功能；红参增补元气，统摄血液，使气血畅行；党参补充血液，濡养脏腑，滋补津液；山楂康健脾胃，活血化瘀。在中医基础理论指导下，作用于机体发挥消导补气，活血补血的功效，改善贫血症状。

采用核磁共振代谢组学技术，以血清为媒介监测大鼠给药前后内源性代谢产物变化状况，与中药复方多成分共同起效发挥作用相契合，在机体整体水平分析复方阿胶浆改善造血机能的内在机制。研究结果显示，复方阿胶浆能够通过调节溶血性贫血大鼠体内多种内源性代谢产物改善贫血症状。

正常新陈代谢过程中乳酸含量稳定，模型组大鼠红细胞大量破坏，携带、输送氧气能力减弱，引起组织缺氧，表现为机体有氧呼吸能量得不到满足，乳酸生成途径增强；复方阿胶浆给药后，大鼠红细胞水平升高，供氧充足组织消耗血液乳酸生成丙酮酸，进入 TCA 循环氧化供能。脂类是机体重要的储能和供能物质，模型组大鼠红细胞碎片中膜脂质成分入血，脂质含量升高，同时可能因为运输氧气不足，导致代谢产能减缓；给药后机体代谢条件得到恢复，脂质代谢增强，相对含量显著降低。蛋白质分解代谢的中间产物是 *N*-乙酰糖蛋白，能够直接反映蛋白质的分解程度，细胞溶血后，机体自身调节分解入血蛋白成分，通过给药调控 *N*-乙酰糖蛋白含量改善蛋白质分解代谢途径。强氧化剂氧化损伤机体抗氧化系统，谷氨酸转化增强，谷氨酰胺含量降低，机体免疫能力下降，肠道细胞能量来源减少，大鼠消化吸收及抵抗能力下降，给药后大鼠体质量增加，谷氨酸、谷氨酰胺含量回调，机体状态得到改善。

综上所述，复方阿胶浆治疗溶血性贫血的内在机制主要涉及脂质代谢、蛋白质及氨基酸代谢，通过调节乳酸、脂质、*N*-乙酰糖蛋白、谷氨酸、谷氨酰胺含量，同时调控能量代谢，达到改善溶血性贫血症状的作用。后续可以参考此类方法，探讨复

方阿胶浆作用于其他类型贫血发挥疗效的内在机制。

参考文献:

[1] 巩萌, 刘文娟, 崔宁轩, 等. 苯胍诱发昆明种小鼠溶血性贫血模型的建立[J]. 毒理学杂志, 2017, 31(3): 172-176.

[2] 蔡光先, 宁泽璞, 陈志鹏, 等. 溶血性贫血[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(2): 96-98.

[3] 苏谐, 程鹏, 邓东红. 微粒与溶血性贫血高凝状态的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(2): 622-626.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1228.

[5] 李潇, 陈信义, 侯丽, 等. 复方阿胶浆治疗癌性贫血的临床研究[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(6): 27-30.

[6] 陈敏, 沈健, 周徐涛, 等. 复方阿胶浆联合利可君片治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(5): 406.

[7] 张荻, 侯丽, 孙韬, 等. 复方阿胶浆改善化疗相关性贫血的临床研究[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2012, 19(3): 15-18.

[8] 张晓南. 复方阿胶浆治疗贫血的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(4): 50-51.

[9] Nicholson J K, Lindon J C. Systems biology: Metabonomics[J]. *Nature*, 2008, 455(7216): 1054-1056.

[10] 赵珊, 王鹏程, 冯健, 等. 代谢组学技术及其在中医药研究中的应用[J]. 中草药, 2015, 46(5): 756-765.

[11] 黄晓晨, 宿树兰, 郭建明, 等. 代谢组学在中医药若干科学问题研究中的应用与思考[J]. 中草药, 2014, 45(2): 147-153.

[12] 田俊生, 左亚妹, 孙海峰, 等. GC-MS 代谢组学分析逍遥散干预抑郁模型大鼠盲肠代谢物组的变化规律[J]. 中草药, 2015, 46(13): 1931-1936.

[13] Liu C C, Wu Y F, Feng G M, *et al.* Plasma-metabolite-biomarkers for the therapeutic response in depressed patients by the traditional Chinese medicine formula Xiaoyaosan: A ¹H NMR-based metabolomics approach[J]. *J Affect Disord*, 2015, 185: 156-163.

[14] 刘彩春, 刘欢, 谷陟欣, 等. 基于¹H-NMR 代谢组学的驴胶补血颗粒补血作用机制研究[J]. 中草药, 2016, 47(7): 1142-1148.

[15] 赵思俊, 赵晓喆, 向欢, 等. 基于代谢通路调控的沙棘籽油抗抑郁作用机制研究[J]. 中草药, 2017, 48(13): 2682-2690.

[16] 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.

[17] Schicho R, Shaykhtudinov R, Ngo J, *et al.* Quantitative metabolomic profiling of serum, plasma, and urine by ¹H NMR spectroscopy discriminates between patients with inflammatory bowel disease and healthy individuals[J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(6): 3344-3357.

[18] Rocha C M, Carrola J, Barros A S, *et al.* Metabolic signatures of lung cancer in biofluids; NMR-based metabolomics of blood plasma[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(9): 4314-4324.

[19] Shi B, Tian J, Xiang H, *et al.* A ¹H-NMR plasma metabolomic study of acute and chronic stress models of depression in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 241: 86-91.

[20] 柯朝甫, 武晓岩, 李康. PLS-DA 模型四种诊断统计量在代谢组学应用中的比较[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(3): 403-406.

[21] 魏德祥, 黄彩华, 雷雯. 中、外体育用品上市公司盈利能力的特征分析与预测模型构建——基于 PLS 回归和 OPLS-DA 方法的分析[J]. 体育科学, 2012, 32(10): 12-19.

[22] 郭威, 孙蓉, 王亮, 等. 基于指纹图谱和 OPLS-DA 的越南和国产土茯苓差异性化合物探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 62-67.

[23] 何小燕, 陈建丽, 向欢, 等. 谷氨酸和皮质酮诱导的 PC12 抑郁症细胞模型差异性的¹H NMR 代谢组学研究[J]. 药学报, 2017, 52(2): 245-252.

[24] 杨冰玉, 费琴雯, 李晓莉, 等. 慢性粒细胞白血病伊马替尼与尼洛替尼代谢组学差异性研究[J]. 白血病·淋巴瘤, 2017, 26(4): 199-203.

[25] 刘春芳, 乔利, 王艳伟, 等. 黄连和小檗碱对大鼠红细胞氧化性溶血及其抗氧化系统的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 156-159.