

本文引用: 夏凤娟, 邹丹, 陈尔汉, 等. 缺血性脑卒中氨基酸代谢的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(1): 88-92.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-01-0088-05

## 缺血性脑卒中氨基酸代谢的研究进展

夏凤娟<sup>1</sup>, 邹丹<sup>1</sup>, 陈尔汉<sup>1</sup>, 曹琳<sup>1</sup>, 汤永红<sup>1,2</sup>, 王穆<sup>2</sup>

(南华大学附属南华医院 1. 神经内科, 2. 临床研究所, 湖南省衡阳市 421002)

[关键词] 缺血性脑卒中; 氨基酸; 生物标志物

[摘要] 缺血性脑卒中是卒中的最常见类型, 其致残率非常高, 严重时可导致死亡。生物标志物可加速明确诊断, 这对指导医师选择有效治疗方法非常重要。近年来缺血性脑卒中与氨基酸代谢的相关性引起了广泛关注。研究发现卒中后氨基酸代谢物及代谢途径发生显著变化, 有些氨基酸可能是潜在的生物标志物。本文主要从缺血性脑卒中患者发生的不同类型氨基酸代谢变化进行综述, 为探索缺血性脑卒中生物标志物、发病机制提供参考, 从而为其诊断、治疗和预防开辟新方向。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

### Research progress of amino acid metabolism in ischemic stroke

XIA Fengjuan<sup>1</sup>, ZOU Dan<sup>1</sup>, CHEN Erhan<sup>1</sup>, CAO Lin<sup>1</sup>, TANG Yonghong<sup>1,2</sup>, WANG Mu<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, 2. Institute of Clinical Research, Nanhua Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China)

[KEY WORDS] ischemic stroke; amino acid; biomarker

[ABSTRACT] Ischemic stroke is the most common type of stroke, and its disability rate is very high, which can lead to death in severe cases. Biomarkers can accelerate the definite diagnosis, which is very important to guide doctors to choose effective treatment methods. In recent years, the correlation between ischemic stroke and amino acid metabolism has attracted extensive attention. Studies have found that there are significant changes in amino acid metabolites and metabolic pathways after stroke, and some amino acids may be potential biomarkers. This article mainly reviews the changes of different types of amino acid metabolism in patients with ischemic stroke, in order to provide reference for exploring biomarkers and pathogenesis of ischemic stroke, so as to open up a new direction for its diagnosis, treatment and prevention.

在世界范围内, 脑卒中仍然是目前严重影响人类健康的公共卫生问题, 其类型包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中<sup>[1]</sup>, 其中缺血性脑卒中占全球所有脑卒中的 80%<sup>[2]</sup>。缺血性脑卒中的病理生理机制主要是动脉粥样硬化<sup>[3]</sup>。据统计, 脑卒中是世界上第二大死亡病因, 也是致残的主要原因<sup>[4]</sup>。目前临床医师主要依靠患者病史、症状及结合影像学检查等来诊断缺血性脑卒中, 其中影像学检查耗时较长, 而且有大约 20% 的缺血性脑卒中患者用影像学技术无法检测出来<sup>[5]</sup>, 因此十分迫切的需要发现新

的生物标志物来早期快速诊断及从分子水平了解发病机制并指导精确治疗。研究发现缺血性脑卒中患者生物样品的氨基酸代谢较正常健康对照组有显著改变, 提示氨基酸代谢在脑卒中有着重要的诊断与治疗潜力<sup>[6-8]</sup>。本文将阐述缺血性脑卒中氨基酸代谢谱的最新研究进展, 为缺血性脑卒中生物标志物发现、发病机制研究提供参考, 从而为其诊断和预防开辟新方向。

[收稿日期] 2021-08-15

[修回日期] 2021-10-07

[基金项目] 湖南省科技创新重点工程项目(2020SK1012); 湖南省临床医疗技术创新引导项目(2020SK51905); 南华大学临床医学研究“4310”计划培育项目[衡医发(2021)1号]

[作者简介] 夏凤娟, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病的防治, E-mail 为 352841006@qq.com。通信作者汤永红, 硕士, 主任医师, 研究方向为脑血管病的防治, E-mail 为 tyh6246@163.com。通信作者王穆, 博士, 助理研究员, 研究方向为脑血管病的防治, E-mail 为 wangmu2009@163.com。

## 1 酸性氨基酸代谢

酸性氨基酸是指含有一个氨基和两个羧基的氨基酸,主要包括谷氨酸和天冬氨酸<sup>[9]</sup>。谷氨酸是大脑皮质中重要的兴奋性神经递质。谷氨酸或谷氨酰胺的增加会破坏谷氨酸/谷氨酰胺偶联的平衡,导致大脑中星形胶质细胞和神经元之间的代谢紊乱<sup>[10]</sup>,这是缺血性脑组织损伤的分子机制之一<sup>[11]</sup>。谷氨酸/谷氨酰胺循环对维持谷氨酸动态平衡起重要作用,神经元释放谷氨酸,由胶质细胞吸收,胶质细胞将摄取的谷氨酸转化为谷氨酰胺,再循环给神经元,最后,被神经元摄取的谷氨酰胺可以补充因神经传递而丢失的谷氨酸储存<sup>[12]</sup>。缺血性脑卒中后细胞能量缺乏导致细胞膜电位消失,大脑神经胶质细胞和神经元细胞持续去极化,从而引起囊泡释放大量谷氨酸,并且由于缺乏能量,神经元不能对谷氨酸进行再摄取,从而导致谷氨酸在细胞间隙大量聚集,使 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体过度激活,钙离子和钠离子大量进入细胞内,导致细胞膜内外离子失衡,激活神经性信号转导途径,最终使神经元细胞死亡<sup>[13-16]</sup>。研究者发现缺血性脑卒中血清中谷氨酸有着不同的水平。在急性缺血性脑卒中患者中, Wang 等<sup>[17]</sup>研究发现血清谷氨酸水平明显升高, Liu 等<sup>[18]</sup>发现血清谷氨酰胺升高;但是 Wang 等<sup>[19]</sup>发现急性脑梗死病人的血清谷氨酰胺降低。Ruan 等<sup>[20]</sup>用核磁共振波谱检测缺血性脑卒中大鼠模型的左右大脑半球的代谢物,发现病灶侧的大脑半球的谷氨酸、天冬氨酸含量降低。据以上研究提示脑缺血导致谷氨酸/谷氨酰胺循环失衡、神经细胞代谢异常;考虑谷氨酸和谷氨酰胺有诊断潜力,平衡谷氨酸/谷氨酰胺循环是治疗脑梗死的一个思路。

## 2 碱性氨基酸代谢

碱性氨基酸是指一个羧基和两个氨基的氨基酸,主要包括精氨酸、赖氨酸和组氨酸。精氨酸是一氧化氮合酶的底物,一氧化氮合酶主要通过生成一氧化氮来影响血管功能,一氧化氮不仅是抑制血小板活化、血管紧张度的重要调节剂<sup>[21-22]</sup>,而且能通过抑制血管平滑肌细胞的增殖来抑制纤维斑块的形成<sup>[22-23]</sup>。二甲基精氨酸(dimethylarginines, DMA)、高精氨酸(homoarginine, hArg)是精氨酸的衍生物;其中 DMA 有对称性二甲基精氨酸(symmetrical dimethylarginine, SDMA)和不对称性二

甲基精氨酸(asymmetrical dimethylarginine, ADMA)两种亚型,导致一氧化氮的生物利用度降低,同时产生更多的活性氧,从而致血管内皮功能障碍;但有研究表明 hArg 可能是脑卒中的保护性因素,与脑卒中的不良事件和死亡率呈负相关<sup>[24]</sup>。Liu 等<sup>[18]</sup>对青年缺血性脑卒中的血清代谢物进行分析,与健康对照组对比,发现精氨酸浓度显著升高,且精氨酸的生物合成途径显著富集。Khan 等<sup>[25]</sup>的研究小组利用靶向代谢组学方法也证实缺血性脑卒中患者的血清中精氨酸含量升高。Tiedt 等<sup>[26]</sup>发现急性期的缺血性脑卒中患者血清 DMA 的两种亚型水平都升高,且与大动脉粥样硬化型脑梗死相比,急性期的心源性脑栓塞患者 SDMA 水平更高,在 90 天后恢复到正常水平,这表明 SDMA 与急性事件有关。以上说明 DMA 可能抑制一氧化氮生成,从而在脑梗死过程中促进血管收缩,进一步加重脑缺血。Lee 等<sup>[27]</sup>的研究小组发现,在脑栓塞患者体内的赖氨酸浓度降低,作者考虑这与脑卒中期间赖氨酸被分解代谢产生谷氨酸有关,且认为赖氨酸可作为脑卒中的新生物标志物。Wesley 等<sup>[28]</sup>通过核磁共振波谱检测缺血性脑卒中大鼠大脑代谢谱,同样发现了赖氨酸可能是脑缺血急性期的血浆生物标志物。组氨酸是组胺的前体,经组氨酸脱羧酶脱羧生成组胺;组胺是脑内非常重要的神经递质,并参与调节大脑部分神经功能<sup>[29]</sup>。有研究发现在急性缺血性脑卒中发生后,大脑内的组胺浓度增高<sup>[30]</sup>,这说明组胺在缺血性脑卒中中发挥重要作用。Dai 等<sup>[31]</sup>研究发现,在局灶性脑缺血的大鼠模型中,分别在脑缺血即刻和 6 h 腹腔给予组氨酸,能够使大鼠梗死面积明显减小,说明组氨酸对脑梗死有保护作用。以上研究表明,碱性氨基酸如精氨酸、赖氨酸很可能是缺血性脑卒中患者急性期的生物标志物,它们具有早期诊断脑梗死的价值;而对组氨酸的代谢进行干预可能对脑梗死具有治疗价值。

## 3 芳香族氨基酸代谢

芳香族氨基酸是指含有苯环结构的氨基酸,包括色氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸。色氨酸是人体内非常重要的必需氨基酸之一,有多种代谢途径,其中最重要的两条代谢途径:一是犬尿氨酸途径,即色氨酸经吲哚胺 2,3-双加氧酶等催化生成犬尿氨酸,是其在哺乳动物细胞中代谢的主要途径;二是经色氨酸羟化酶催化生成 5-羟色胺<sup>[32]</sup>。Ormstad 等<sup>[33]</sup>观察到脑卒中患者血液中吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 非

常活跃,以及有一些犬尿氨酸的代谢产物浓度增加,认为它们与脑梗死后认知功能障碍和死亡率增加有关。Khan 等<sup>[25]</sup>发现脑栓塞患者血清中 L-色氨酸的浓度明显升高,认为色氨酸可能是一个潜在的缺血性脑卒中生物标志物;然而 Hajsl 等<sup>[34]</sup>却发现与健康对照组相比,急性缺血性脑卒中患者血清中的色氨酸水平明显降低,且两组间的色氨酸相关代谢产物如犬尿氨酸、3-羟基犬尿氨酸等有显著性差异;这些相反的研究结果提示,在急性缺血性脑卒中患者体内存在明显的色氨酸代谢紊乱。在人体内,苯丙氨酸主要经苯丙氨酸羟化酶氧化生成酪氨酸,酪氨酸再进一步生成儿茶酚胺。Sidorov 等<sup>[35]</sup>发现与健康组相比,急性缺血性脑卒中患者血清中酪氨酸在急性期浓度显著升高,表明苯丙氨酸代谢途径在急性缺血性脑卒中的急性期可能上调。有研究发现在大脑中动脉栓塞的大鼠模型的血清中苯丙氨酸的浓度升高<sup>[36]</sup>。Ormstad 等<sup>[37]</sup>同样发现在急性缺血性脑卒中患者的血清中苯丙氨酸水平升高,酪氨酸水平降低,认为这些变化与炎症反应有关。Hu 等<sup>[38]</sup>研究发现,与脑卒中患者相比,脑卒中后抑郁患者血浆中苯丙氨酸浓度明显升高,而酪氨酸、多巴胺、去甲肾上腺素水平下降,考虑这是因为在儿茶酚胺合成途径中,酪氨酸羟化是控制生成多巴胺、去甲肾上腺素的关键步骤。Serra 等<sup>[39]</sup>报道脑中风恢复期的病人在进行跑步机训练和伸展康复运动后,体内的色氨酸、酪氨酸代谢发生变化。以上研究提示苯丙氨酸是潜在的生物标志物,可用于缺血性脑卒中的早期诊断、病理机制研究和药物靶点筛选。

#### 4 非极性脂肪族氨基酸代谢

非极性脂肪族氨基酸包括脯氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、丙氨酸、甘氨酸、甲硫氨酸。其中缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸是支链氨基酸。Sidorov 等<sup>[35]</sup>对缺血性脑卒中患者急性期和慢性期的血液和尿液代谢进行了对比,发现支链氨基酸在急性期明显上调,证实脑缺血急性期病理生理改变与支链氨基酸代谢密切相关。但是有研究发现急性脑卒中患者血清中支链氨基酸、甘氨酸、丙氨酸等氨基酸水平却降低<sup>[40]</sup>;Kimberly 等<sup>[41]</sup>也发现在大脑中动脉闭塞大鼠的血浆和脑脊液中支链氨基酸浓度减低;出现这种矛盾情况,可能与脑卒中严重程度相关,并且支链氨基酸减低程度越大提示神经功能

越差。Sidorov 等<sup>[35]</sup>发现在急性期脑梗死患者的尿液中甘氨酸浓度显著降低,可能与脑损伤时神经兴奋抑制甘氨酸的释放有关。在人体内,脯氨酸主要由谷氨酸代谢生成。Ding 等<sup>[42]</sup>提到谷氨酸衍生物脯氨酸和焦谷氨酸在缺血性脑卒中后均显著降低。甲硫氨酸又称蛋氨酸,蛋氨酸是人体必需氨基酸,主要来源于饮食摄入,其代谢的中间产物是同型半胱氨酸。高同型半胱氨酸血症是中风的独立危险因素<sup>[43]</sup>。几项研究同样发现缺血性脑卒中患者血清中蛋氨酸、同型半胱氨酸水平显著升高<sup>[18,25,43]</sup>。有研究者观察到高蛋氨酸饮食可以引起高同型半胱氨酸血症<sup>[44]</sup>,这说明同型半胱氨酸水平升高可能与高蛋氨酸摄入量有关,为脑卒中预防提供了新的思路。

#### 5 极性中性氨基酸代谢

半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸属于极性中性氨基酸。半胱氨酸是人体内重要的含硫必需氨基酸之一,可由蛋氨酸和丝氨酸合成转化而来。半胱氨酸经代谢产生同型半胱氨酸、牛磺酸、亚牛磺酸等产物。Khan 等<sup>[25]</sup>观察到脑卒中患者的血清中半胱氨酸、同型半胱氨酸、亚磺酸浓度显著升高,认为它们可能是潜在的缺血性脑卒中生物标志物。苏氨酸、丝氨酸可作为脑细胞能量代谢的燃料底物,可通过糖酵解转化为丙酮酸盐,以提供能量。Liu 等<sup>[45]</sup>发现与健康组相比,缺血性脑卒中患者血清中丝氨酸、苏氨酸水平明显下降。Wang 等<sup>[40]</sup>同样也在缺血性脑卒中患者血清中发现丝氨酸水平降低,这些氨基酸的减少可能与它们参与脑卒中神经细胞能量代谢有关。以上研究提示半胱氨酸、同型半胱氨酸可能是脑卒中潜在的生物标志物;我们是否可通过补充丝氨酸、苏氨酸以改善脑卒中?这仍需进一步研究。

表 1 归纳了与缺血性脑卒中有关的 5 种生物标志物谷氨酸、精氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸、同型半胱氨酸的生理作用及与脑卒中的关系。

#### 6 展 望

综上所述,我们总结和了解到许多氨基酸代谢物与缺血性脑卒中密切相关,尤其是谷氨酸、精氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸、同型半胱氨酸,这些氨基酸可能是缺血性脑卒中潜在的生物标志物,并且进一步分析了缺血性脑卒中的氨基酸代谢情况及其临

床价值。此外,综合相关研究发现很多研究生物样本都是来自血液,以后我们应该增加针对尿液、脑脊液等样本的研究;并且需要扩大研究人群的样本量,以便更全面地了解氨基酸代谢特点,寻找潜在

代谢生物标志物和了解氨基酸在脑卒中期间的代谢途径,为探索氨基酸对脑卒中的诊断、治疗和预防价值开辟新方向。

表 1. 与缺血性脑卒中有关的 5 种生物标志物  
Table 1. Five biomarkers related to ischemic stroke

标志物	表达	生理作用	与脑卒中的关系
谷氨酸	↑	谷氨酸是中枢神经系统中最主要的兴奋性神经递质之一;影响 $\text{Ca}^{2+}$ 的运输及分布;维持突触的稳定性。	过多的谷氨酸会对神经元产生毒性作用。
精氨酸	↑	精氨酸参与尿素循环,维持体内血氨平衡;可以合成多胺,调节人体的免疫功能;产生 NO。	破坏线粒体功能;引起 $\text{Ca}^{2+}$ 通道功能障碍;高浓度 NO 导致脑细胞氧化损伤 <sup>[24,46]</sup> 。
赖氨酸	↓	赖氨酸是体内肉碱的前体,并参与脂肪的 $\beta$ -氧化;能通过血脑屏障,并影响呼吸链,为神经细胞提供能量。	减小脑梗死面积,减少神经元细胞的坏死 <sup>[47]</sup> 。
苯丙氨酸	↑	苯丙氨酸主要经苯丙氨酸羟化酶氧化生成酪氨酸,酪氨酸再进一步生成儿茶酚胺。	与脑卒中后炎症反应有关。
同型半胱氨酸	↑	同型半胱氨酸是蛋氨酸的中间产物;其代谢的辅助因子是叶酸、维生素 B12、B6。	能促进动脉粥样硬化,已证实是脑血管疾病的独立危险因素。

[参考文献]

[1] HANKEY G J. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389(10069): 641-654.

[2] SUN D, TIEDT S, YU B, et al. A prospective study of serum metabolites and risk of ischemic stroke[J]. Neurology, 2019, 92(16): e1890-e1898.

[3] 张婉,王爱平,田英. 生物标志物在动脉粥样硬化相关性脑卒中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(1): 81-86.

[4] FEIGIN V L, NGUYEN G, CERCY K, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016[J]. N Engl J Med, 2018, 379(25): 2429-2437.

[5] MAKIN S D, DOUBAL F N, DENNIS M S, et al. Clinically confirmed stroke with negative diffusion-weighted imaging magnetic resonance imaging: longitudinal study of clinical outcomes, stroke recurrence, and systematic review[J]. Stroke, 2015, 46(11): 3142-3148.

[6] JUNG J Y, LEE H S, KANG D G, et al. 1H-NMR-based metabolomics study of cerebral infarction[J]. Stroke, 2011, 42(5): 1282-1288.

[7] JIANG Z, SUN J, LIANG Q, et al. A metabonomic approach applied to predict patients with cerebral infarction[J]. Talanta, 2011, 84(2): 298-304.

[8] AU A. Metabolomics and lipidomics of ischemic stroke[J]. Adv Clin Chem, 2018, 85: 31-69.

[9] 德伟,张一鸣. 生物化学与分子生物学[M]. 第2版. 南京:东南大学出版社, 2018: 1-281.

[10] SHEN J. Modeling the glutamate-glutamine neurotransmitter cycle[J]. Front Neuroenergetics, 2013, 5: 1.

[11] ROTHMAN S M, OLNEY J W. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage[J]. Ann Neurol, 1986, 19(2): 105-111.

[12] PETROFF O A. GABA and glutamate in the human brain[J]. Neuroscientist, 2002, 8(6): 562-573.

[13] SIDOROV E, SANGHERA D K, VANAMALA J. Biomarker for ischemic stroke using metabolome: a clinician perspective[J]. J Stroke, 2019, 21(1): 31-41.

[14] 党连生,徐燕,王晓霞,等. 谷氨酸与缺血性脑卒中早期进展关系的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(1): 57-59.

[15] 李淑兰,刘凤莲,王学斌,等. 谷氨酸及其受体在脑内的存在作用与谷氨酸的神经毒性[J]. 中国临床康复, 2004, 8(22): 4553-4555.

[16] 陈东,赵贵德,考宏盛. 缺血性脑卒中发病机制研究新进展[J]. 国外医学(神经病学神经外科学分册), 2001, 28(1): 32-34.

[17] WANG X, LIU T, SONG H, et al. Targeted metabolomic profiling reveals association between altered amino acids and poor functional recovery after stroke[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1425.

[18] LIU J, YUAN J, ZHAO J, et al. Serum metabolomic patterns in young patients with ischemic stroke: a case study[J]. Metabolomics, 2021, 17(2): 24.

[19] WANG X, ZHANG L, SUN W, et al. Changes of metabolites in acute ischemic stroke and its subtypes[J]. Front Neurosci, 2021, 14: 580929.

[20] RUAN L, WANG Y, CHEN S C, et al. Metabolite changes in the ipsilateral and contralateral cerebral hemispheres in rats with middle cerebral artery occlusion[J]. Neural Regen Res, 2017, 12(6): 931-937.

[21] JARZEBSKA N, MANGONI A A, MARTENS-LOBENHOFFER J, et al. The second life of methylarginines as cardiovascular targets[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4592.

[22] FÖRSTERMANN U, SESSA W C. Nitric oxide synthases: regulation and function[J]. Eur Heart J, 2012, 33(7): 829-837.

- [23] NAKAKI T, NAKAYAMA M, KATO R. Inhibition by nitric oxide and nitric oxide-producing vasodilators of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 1990, 189(6): 347-353.
- [24] GROSSE G M, SCHWEDHELM E, WORTHMANN H, et al. Arginine derivatives in cerebrovascular diseases: mechanisms and clinical implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1798.
- [25] KHAN A, SHIN M S, JEE S H, et al. Global metabolomics analysis of serum from humans at risk of thrombotic stroke[J]. *Analyst*, 2020, 145(5): 1695-1705.
- [26] TIEDT S, BRANDMAIER S, KOLLMEIER H, et al. Circulating metabolites differentiate acute ischemic stroke from stroke mimics[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(4): 736-746.
- [27] LEE Y, KHAN A, HONG S, et al. A metabolomic study on high-risk stroke patients determines low levels of serum lysine metabolites: a retrospective cohort study[J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(6): 1109-1120.
- [28] WESLEY U V, BHUTE V J, HATCHER J F, et al. Local and systemic metabolic alterations in brain, plasma, and liver of rats in response to aging and ischemic stroke, as detected by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy[J]. *Neurochem Int*, 2019, 127: 113-124.
- [29] ADACHI N, ITOH Y, OISHI R, et al. Direct evidence for increased continuous histamine release in the striatum of conscious freely moving rats produced by middle cerebral artery occlusion[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1992, 12(3): 477-483.
- [30] ADACHI N, OISHI R, ITANO Y, et al. Aggravation of ischemic neuronal damage in the rat hippocampus by impairment of histaminergic neurotransmission[J]. *Brain Res*, 1993, 602(1): 165-168.
- [31] DAI H, ZHANG Z, ZHU Y, et al. Histamine protects against NMDA-induced necrosis in cultured cortical neurons through H receptor/cyclic AMP/protein kinase A and H receptor/GABA release pathways[J]. *J Neurochem*, 2006, 96(5): 1390-1400.
- [32] SONG P, RAMPRASATH T, WANG H, et al. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(16): 2899-2916.
- [33] ORMSTAD H, VERKERK R, AMTHOR K F, et al. Activation of the kynurenine pathway in the acute phase of stroke and its role in fatigue and depression following stroke[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 54(2): 181-187.
- [34] HAJSL M, HLAVACKOVA A, BROULIKOVA K, et al. Tryptophan metabolism, inflammation, and oxidative stress in patients with neurovascular disease[J]. *Metabolites*, 2020, 10(5): 208.
- [35] SIDOROV E, BEJAR C, XU C, et al. Potential metabolite biomarkers for acute versus chronic stage of ischemic stroke: a pilot study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(4): 104618.
- [36] 张春兵, 李鹏飞, 朱小飞, 等. 基于GC-MS技术的脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织与血清代谢谱研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(6): 611-616.
- [37] 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.
- [38] HU Z, FAN S, LIU M, et al. Objective diagnosis of post-stroke depression using NMR-based plasma metabonomics[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 867-881.
- [39] SERRA M C, ACCARDI C J, MA C, et al. Metabolomics of aerobic exercise in chronic stroke survivors: a pilot study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(12): 104453.
- [40] WANG D, KONG J, WU J, et al. GC-MS-based metabolomics identifies an amino acid signature of acute ischemic stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 642: 7-13.
- [41] KIMBERLY W T, WANG Y, PHAM L, et al. Metabolite profiling identifies a branched chain amino acid signature in acute cardioembolic stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1389-1395.
- [42] DING X, LIU R, LI W, et al. A metabonomic investigation on the biochemical perturbation in post-stroke patients with depressive disorder (PSD)[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(2): 279-287.
- [43] NIAZI F, ASLAM A, KHATTAK S, et al. Frequency of homocysteinemia in young ischemic stroke patients and its relationship with the early outcome of a stroke[J]. *Cureus*, 2019, 11(9): e5625.
- [44] PEXA A, BOEGER R H, HENLE T, et al. Effects of moderate hyperhomocysteinaemia induced by 4 weeks methionine-enriched diet on metabolite profile and mesenteric artery function in rats[J]. *Br J Nutr*, 2008, 99(5): 993-999.
- [45] LIU P, LI R, ANTONOV A A, et al. Discovery of metabolite biomarkers for acute ischemic stroke progression[J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(2): 773-779.
- [46] 丁涵青, 张颖, 韦璐瑶, 等. 精氨酸及其代谢产物对缺血性脑卒中的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(11): 2179-2183.
- [47] 田颖, 时明慧. 赖氨酸生理功能的研究进展[J]. *美食研究*, 2014, 31(3): 60-64.
- (此文编辑 曾学清)