

# 颅内动脉瘤诊断和预后相关代谢物的研究进展

刘彬彬<sup>1</sup> 刘健<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学,北京市神经外科研究所,北京 100070; <sup>2</sup>首都医科大学附属北京天坛医院神经外科中心,北京 100070

通信作者:刘健,Email: jianliu\_ns@163.com

**【摘要】** 颅内动脉瘤是一种常见的脑血管病,破裂颅内动脉瘤患者动脉瘤再次破裂的风险较健康人群高。颅内动脉瘤的早期筛查和预后评估至关重要,而颅内动脉瘤相关代谢物在其中具有重要价值。本文聚焦颅内动脉瘤诊断和预后相关代谢物的研究,并对乳酸、柠檬酸、谷氨酰胺、牛磺酸、丙酮酸、富马酸 6 种代谢物与动脉瘤的相关性展开综述。

**基金项目:**国家自然科学基金(82272092);北京市属医院科研培育计划(PX2022022)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20241012-00321

颅内动脉瘤是一种常见的脑血管病,大约 3%~7% 的成年人患有未破裂颅内动脉瘤(unruptured intracranial aneurysm, UIA),破裂颅内动脉瘤患者再次破裂的风险比健康人群高 15 倍,10 年累积再出血的绝对风险为 3%,死亡风险为 25%<sup>[1-2]</sup>。其发病的主要原因是脑血管壁的局部异常,如内弹性膜的缺失和中膜破坏。颅内动脉瘤破裂所引发的蛛网膜下腔出血(SAH)是一种严重危及患者生命的并发症,其病死率高达 50%,出血后脑血管痉挛的发生率为 30%~70%,同时还可能并发迟发性脑缺血及神经功能恶化,致残率较高,给家庭和社会造成沉重负担<sup>[3-4]</sup>。

目前,许多 UIA 的诊断和预后评估主要依靠影像学,如磁共振血管成像、CT 血管成像、数字减影血管造影等。然而,这些方法存在具有辐射、耗时长和对比剂毒性等局限性。代谢组学是一种基于脑脊液、尿液、血液、组织、细胞和培养液等生物样本的新型检测方法,主要运用 MRI、质谱或色谱等技术检测代谢物的种类和含量,并通过数据分析代谢物随疾病进展的变化规律。因其安全性和样本易获取性,对 UIA 诊断和预后评估具有极高的价值和前景。相对于传统检测方法,代谢组学可同时检测复杂生物样本中的数百至数千种代谢物,这种全面性使其可反映生物体特定环境或生理状态的整体代谢状态。此外,代谢组学可实时监测代谢物的变化,揭示疾病发展的动态过程。这种动态分析能力可为个体化治疗提供重要信息,而传统检测多为静态,缺乏时间变化的敏感性。

随着代谢组学发展,越来越多的研究表明,其在 UIA 诊断和颅内动脉瘤性 SAH(aneurysm SAH, aSAH)的预后评估中扮演着重要作用。本综述总结了颅内动脉瘤应用代谢组学进行研究的现有结果,并深入分析了相关代谢物对 aSAH 的预后评估与风险分层,可为代谢组学在颅内动脉瘤中的应用提供依据,并有助于促进颅内动脉瘤代谢组学的发展。

## 一、颅内动脉瘤代谢组学相关特征概述

近期研究表明,与颅内动脉瘤相关的代谢物共 52 种,其

中包含 21 种有机化合物、15 种氨基酸、5 种有机酸、4 种糖类、3 种细胞因子、3 种核苷化合物及 1 种脂肪酸<sup>[5-15]</sup>。其主要涉及以下两个方面:(1)与 UIA 相关的代谢物。其中乳酸、谷氨酰胺、高精氨酸和 3-甲基戊二酸的升高与 UIA 的发生率呈正相关,甘氨酸、5,6-二甲基苯并咪唑、尿嘧啶、儿茶酚和 N-(1-脱氧-1-果糖基)苯丙氨酸的变化对 UIA 诊断的曲线下面积(AUC)为 0.933<sup>[5-6]</sup>。(2)与 aSAH 相关的代谢物。aSAH 与 2-磷酸甘油酸、3-磷酸甘油酸和 2-羟基戊二酸的升高呈负相关,与丙酮酸的升高呈正相关,且其对 aSAH 诊断模型的 AUC 达 0.896<sup>[8-9]</sup>。另一方面,aSAH 良好预后与柠檬酸的升高呈负相关,而与  $\alpha$ -酮戊二酸、谷氨酰胺、富马酸和牛磺酸的升高呈正相关;其中牛磺酸的比值比最高,达 3.41<sup>[10-11]</sup>。根据代谢物在研究中的出现频率、差异性和完整程度,本文就颅内动脉瘤相关代谢物乳酸、丙酮酸、柠檬酸、谷氨酰胺、牛磺酸和富马酸进行论述。

## 二、颅内动脉瘤诊断和预后相关代谢物的病理生理作用及其临床关联

1. 乳酸:乳酸是细胞糖酵解的产物,曾被认为是细胞代谢的代谢废物。然而,随着研究的进展,发现乳酸发挥着多种生理与病理生理过程的调节作用,如乳酸可通过转运体蛋白单羧酸转运蛋白及其受体 G 蛋白偶联受体 81,在细胞能量代谢与信号转导过程中扮演重要角色<sup>[16]</sup>;此外,最近研究表明,乳酸在表观遗传修饰方面也具有重要作用<sup>[17]</sup>。

作为人体正常生理活动中的一种必需代谢产物,乳酸的功能多样。对 aSAH 患者的血液、脑脊液进行代谢组学分析,发现乳酸与颅内动脉瘤之间存在密切关联。2004 年,Dunne 等<sup>[13]</sup>开展的一项前瞻性病例-对照研究,分析检测患者脑脊液,发现乳酸和谷氨酰胺浓度升高及葡萄糖浓度降低,且这些变化与评估 SAH 严重程度及患者预后的 Hunt-Hess 分级、格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分及认知结局评分(cognitive outcome score, COS)相关,该研究建立了通过高分辨率质谱

子磁共振波谱分析脑脊液代谢变化,进而识别与疾病诊断及进展相关的代谢物并预测预后的生物信息学方法。2023 年, Su 等<sup>[5]</sup> 在一项回顾性研究中,利用傅里叶变换离子回旋共振质谱仪或液相色谱仪-质谱仪,结合人体代谢组数据库 (<http://www.hmdb.ca/>),精确鉴定出乳酸、谷氨酰胺、同型精氨酸和 3-甲基戊二酸可作为代谢相关生物标志物。这些标志物在 UIA 中表达显著上调,其诊断的 AUC 为 0.812,并可用于评估 UIA 的生长风险。此外,乳酸亦可作为 aSAH 后迟发性脑出血及早期神经源性肺水肿的预测因子<sup>[18-19]</sup>。

2. 丙酮酸:丙酮酸作为多功能有机酸,在众多代谢途径中扮演着关键作用,它不仅是糖酵解途径的终产物,也是三羧酸循环的底物,同时也是支链氨基酸合成的重要前体。丙酮酸常与乳酸联合用于大脑相关疾病种的预后评估。2018 年, Li 等<sup>[8]</sup> 的一项前瞻性研究中,通过非靶向代谢组学分析 46 例 aSAH 患者的脑脊液,发现 Hunt-Hess 评分较高的患者,其脑脊液中丙酮酸、乳酸、琥珀酰辅酶 A、二磷酸腺苷、黄素腺嘌呤核苷酸和鸟苷三磷酸表达水平增加,而柠檬酸、草酸和顺乌头酸浓度与疾病严重程度呈负相关。aSAH 改变了脑脊液代谢组学特征,包括碳水化合物、脂质和氨基酸代谢。脑脊液中丙酮酸水平升高与低级别 aSAH 显著相关。aSAH 患者出血量和分布存在不同,且不良预后患者表现为脑脊液氨基酸水平上调、脂质生物合成增强<sup>[8]</sup>。Zetterling 等<sup>[20]</sup> 的研究表明, SAH 患者早期(出血时间 < 36 h)脑间质丙酮酸水平随入院时意识水平而变化,清醒患者丙酮酸水平表现正常,而无意识患者丙酮酸水平则偏低,但未检测到乳酸及乳酸/丙酮酸比值的变化。总之,丙酮酸可作为颅内动脉瘤患者的代谢标志物,丙酮酸和乳酸等物质的联合检测有助于区分动脉瘤患者与健康人群,为早期诊断提供线索。Hunt-Hess 分级较高患者的丙酮酸水平升高,表明在 aSAH 急性期,丙酮酸的浓度变化能够反映疾病的严重程度,有助于识别高风险动脉瘤。

3. 柠檬酸:柠檬酸是一种三羧酸类化合物,其相对分子质量为 189 000<sup>[21]</sup>。人体柠檬酸盐的每日摄入量约为 4 g,膳食柠檬酸盐通过 Na<sup>+</sup>/二羧酸盐协同转运蛋白在小肠中被吸收。血浆柠檬酸盐在人体的病理生理过程中发挥重要作用,包括为细胞提供能量来源,并作为内源性抗凝剂防止病理性血液凝固等<sup>[22-23]</sup>。柠檬酸作为自然界广泛存在且消耗量最大的有机酸,目前关于其与颅内动脉瘤的研究较少。2022 年, Gusdon 等<sup>[10]</sup> 的回顾性研究中,采用液相色谱仪-质谱仪对 aSAH 患者血浆样品进行靶向代谢组学分析,评估了三羧酸循环、糖酵解及磷酸戊糖途径中 16 种代谢物的相对丰度,通过主成分分析区分对照组与 aSAH 患者,构建并比较了功能预后预测模型及其受试者工作特征曲线,结果显示其关键代谢物与临床结局相关;控制混杂变量后,较低的柠檬酸盐水平与 aSAH 患者更好的出院功能相关;多变量分析中,仅柠檬酸盐与患者 3 个月后的功能结局相关,但包含柠檬酸盐的预测模型仅能提升对患者出院功能结局的预测能力。

研究人员认为,系统性代谢物的变化,尤其是三羧酸循环关键代谢物柠檬酸盐的改变,代表了 aSAH 后的关键病理生理过程<sup>[10]</sup>。

4. 富马酸:富马酸又名延胡索酸,是一种常见的有机酸化剂,可调节酸碱平衡并有助于改善机体消化系统功能,同时参与生物体糖异生过程,是机体三羧酸循环的重要中间产物,因其产能途径较葡萄糖短,可在应激状态下迅速合成 ATP,从而减少机体应激反应造成的损害<sup>[24]</sup>。氧化应激和动脉壁的慢性炎症与颅内动脉瘤的形成与破裂密切相关<sup>[25]</sup>。前期研究表明,富马酸的衍生物富马酸二甲脂(dimethyl fumarate, DMF)可以抑制血管平滑肌细胞由肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ )诱导的炎症反应。DMF 还可通过增加细胞凋亡来抑制 TNF $\alpha$  的促增殖作用,降低动脉瘤形成与破裂的发生率<sup>[25]</sup>。此外,DMF 还通过激活核因子 $\kappa$ B 相关因子 2、抑制核因子 $\kappa$ B,或逆转琥珀酸脱氢酶的作用方向,从而调控炎症<sup>[26-27]</sup>。靶向代谢组学分析显示,aSAH 患者体内较高的富马酸水平与出院时的良好功能预后相关<sup>[10]</sup>。富马酸盐也可调节神经炎症,并在缺血性中风模型中发挥神经保护作用<sup>[28-30]</sup>。其对 aSAH 预后的高预测性,使其有望成为 aSAH 后全身代谢调节的治疗靶标。

5. 谷氨酰胺:谷氨酰胺作为条件性必需氨基酸,广泛存在于机体细胞中,不仅是核苷酸及抗氧化物质合成底物、维持细胞结构完整性的关键成分,也存在于中枢神经系统中。其可作为神经递质氨基酸,如兴奋性氨基酸(谷氨酸和天冬氨酸)和抑制性氨基酸(如 $\gamma$ -氨基丁酸)的合成前体物质<sup>[31]</sup>。前期多项研究对谷氨酰胺与颅内动脉瘤的诊断和预后进行了论述。Dunne 等<sup>[13]</sup> 通过高分辨率<sup>1</sup>H NMR 光谱分析脑脊液代谢特征,证实谷氨酰胺浓度升高与 aSAH 相关,且可用于预后预测。Su 等<sup>[5]</sup> 的研究发现,谷氨酰胺在 UIA 中表达显著上调,具备较高的诊断价值。此外,在 Gusdon 等<sup>[10]</sup> 的研究中,较高的谷氨酰胺水平与 aSAH 患者出院时的神经功能缺损改善相关,但对发病后 3 个月的预后无预测价值。总之,谷氨酰胺在颅内动脉瘤诊疗中具有潜在价值,但其对患者长期预后的预测能力存在局限性,仍需深入研究以明确其临床应用价值。

6. 牛磺酸:牛磺酸是一种含硫的条件性必需氨基酸,主要存在于机体的神经和肌肉等可兴奋组织中。牛磺酸在人体中具有多种生物学作用,可作为神经递质、渗透压调节剂和细胞膜稳定剂。此外,它还具有调节糖脂代谢、抗氧化应激和抑制内质网应激的作用。牛磺酸也可通过抗动脉粥样硬化<sup>[32-34]</sup>、抗血栓<sup>[35-36]</sup>、脑保护作用<sup>[37-40]</sup>及抗衰老作用<sup>[41]</sup>等机制发挥对代谢性脑血管病的治疗作用。

作为与中枢神经系统密切相关的代谢物,牛磺酸在颅内动脉瘤中应用研究也逐渐增多。牛磺酸已被证明对缺血性卒中和 aSAH 具有神经保护作用,并能防止线粒体功能障碍和内质网应激<sup>[36,42-43]</sup>。2019 年, Stapleton 等<sup>[11]</sup> 的一项前瞻性研究采用高效液相色谱系统对 aSAH 患者的血浆进行代谢组学分析,发现血浆中牛磺酸水平升高可独立预测患者发

病后 90 d 预后良好的结局,该关联在控制了年龄、入院时 Hunt-Hess 分级、改良 Fisher 分级、脑积水和延迟性脑缺血 (delayed cerebral ischemia, DCI) 后仍然存在,同时入院时低牛磺酸水平也与入院后 90 d 内的病死率显著相关;且牛磺酸水平与年龄、改良 Fisher 分级或脑积水无独立关联,但与低级别 Hunt-Hess 分级及较低的 DCI 发生率之间存在关联。2020 年, Ho 等<sup>[12]</sup>的一项前瞻性研究指出, aSAH 发生 1 h 内即可检测到氨基酸水平明显变化,其平均浓度自出血后 6 h 起持续升高,且在其后 1 周左右达到峰值。但 Sokol 等<sup>[44]</sup>发现预后不良患者脑脊液中的牛磺酸水平在 0~3 d 内升高,这可能是一种代偿性或病理性的保护反应。此外,一项病例-对照研究对两组中国 UIA 患者和健康志愿者粪便移植的个体进行了宏基因组关联分析,结果显示与 UIA 相关的肠道微生物种类与循环牛磺酸变化相关,且补充牛磺酸可逆转小鼠颅内动脉瘤的进展<sup>[45]</sup>。总之,牛磺酸在颅内动脉瘤的诊断与预后中具有重要潜力,其浓度变化还可在病程的不同阶段为临床决策提供参考。

### 三、总结与展望

本文综述了与颅内动脉瘤诊断及预后评估相关的代谢物,总结了与该疾病发生、发展及相关的特征性代谢物调控途径,并分析了代谢组学技术在颅内动脉瘤研究中的作用与价值。尽管代谢组学能揭示代谢层面的异常变化,但多数研究未能有效进行临床转化;同时,研究多为单中心,缺乏多中心外部验证数据,限制了结论的普适性,且未充分考量环境因素与遗传背景对代谢物谱的调控作用,难以充分反映患者的个体差异。因此,未来需开展更加系统深入的研究,以推动颅内动脉瘤相关代谢物领域的发展与临床转化。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(7):626-636. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0.
- [2] Rinkel GJE, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(4):349-356. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70017-5.
- [3] Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, et al. 2023 Guideline for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2023, 54(7):e314-e370. DOI: 10.1161/STR.0000000000000436.
- [4] Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group[J]. *Stroke*, 2010, 41(10):2391-2395. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.589275.
- [5] Su J, Cao J, Yang H, et al. Diagnosis of unruptured intracranial aneurysm by high-performance serum metabolic fingerprints[J]. *Small Methods*, 2023, 7(3):e2201486. DOI: 10.1002/smt.202201486.
- [6] Sun K, Zhang X, Li X, et al. Plasma metabolic signatures for intracranial aneurysm and its rupture identified by pseudotargeted metabolomics[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 538:36-45. DOI: 10.1016/j.cca.2022.11.002.
- [7] Liu Q, Li K, He H, et al. The markers and risk stratification model of intracranial aneurysm instability in a large Chinese cohort[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68(11):1162-1175. DOI: 10.1016/j.scib.2023.05.001.
- [8] Li Y, Wang R, Xu M, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage onset alters pyruvate metabolism in poor-grade patients and clinical outcome depends on more: a cerebrospinal fluid metabolomic study[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(3):1660-1667. DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b00581.
- [9] Lu AY, Damisah EC, Winkler EA, et al. Cerebrospinal fluid untargeted metabolomic profiling of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an exploratory study[J]. *Br J Neurosurg*, 2018, 32(6):637-641. DOI: 10.1080/02688697.2018.1519107.
- [10] Gusdon AM, Fu C, Putluri V, et al. Early systemic glycolytic shift after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with functional outcomes[J]. *Neurocrit Care*, 2022, 37(3):724-734. DOI: 10.1007/s12028-022-01546-8.
- [11] Stapleton CJ, Acharjee A, Irvine HJ, et al. High-throughput metabolite profiling: identification of plasma taurine as a potential biomarker of functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2020, 133(6):1842-1849. DOI: 10.3171/2019.9.JNS191346.
- [12] Ho WM, Görke AS, Glodny B, et al. Time course of metabolomic alterations in cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:589. DOI: 10.3389/fneur.2020.00589.
- [13] Dunne VG, Bhattachayya S, Besser M, et al. Metabolites from cerebrospinal fluid in aneurysmal subarachnoid haemorrhage correlate with vasospasm and clinical outcome: a pattern-recognition 1H NMR study[J]. *NMR Biomed*, 2005, 18(1):24-33. DOI: 10.1002/nbm.918.
- [14] Orban B, Tengölics R, Zavori L, et al. The difference in serum metabolomic profiles between the good and poor outcome groups at 3 months in the early and late phases of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12):6597. DOI: 10.3390/ijms25126597.
- [15] Koch M, Acharjee A, Ament Z, et al. Machine learning-driven metabolomic evaluation of cerebrospinal fluid: insights into poor outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 2021, 88(5):1003-1011. DOI: 10.1093/neuros/nyaa557.
- [16] Li X, Yang Y, Zhang B, et al. Lactate metabolism in human health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):305. DOI: 10.1038/s41392-022-01151-3.
- [17] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779):575-580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.
- [18] Messina R, de Gennaro L, De Robertis M, et al. Cerebrospinal fluid lactate and glucose levels as predictors of symptomatic delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2023, 170:e596-e602. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.11.068.
- [19] Satoh E, Tagami T, Watanabe A, et al. Association between serum lactate levels and early neurogenic pulmonary edema after nontraumatic subarachnoid hemorrhage[J]. *J Nippon Med Sch*, 2014, 81(5):305-312. DOI: 10.1272/jnms.81.305.
- [20] Zetterling M, Hillered L, Samuelsson C, et al. Temporal patterns of interstitial pyruvate and amino acids after subarachnoid haemorrhage are related to the level of consciousness--a clinical microdialysis study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, 151(7):771-780; discussion 780. DOI: 10.1007/s00701-009-0384-4.

- [21] Caudarella R, Vescini F, Buffa A, et al. Citrate and mineral metabolism: kidney stones and bone disease [J]. *Front Biosci*, 2003, 8;:s1084-1106. DOI: 10.2741/1119.
- [22] Mycielska ME, Milenkovic VM, Wetzel CH, et al. Extracellular citrate in health and disease [J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15 (10):884-891. DOI: 10.2174/1566524016666151123104855.
- [23] Mycielska ME, Dettmer K, Rümmele P, et al. Extracellular citrate affects critical elements of cancer cell metabolism and supports cancer development in vivo [J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (10):2513-2523. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2959.
- [24] Liu H, Su Y, Fan Y, et al. Exogenous leucine alleviates heat stress and improves saponin synthesis in *Panax notoginseng* by improving antioxidant capacity and maintaining metabolic homeostasis [J]. *Front Plant Sci*, 2023, 14:1175878. DOI: 10.3389/fpls.2023.1175878.
- [25] Pascale CL, Martinez AN, Carr C, et al. Treatment with dimethyl fumarate reduces the formation and rupture of intracranial aneurysms: role of Nrf2 activation [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40 (5): 1077-1089. DOI: 10.1177/0271678X19858888.
- [26] Linker RA, Lee D, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway [J]. *Brain*, 2011, 134 (Pt 3):678-692. DOI: 10.1093/brain/awq386.
- [27] Gafson AR, Savva C, Thorne T, et al. Breaking the cycle: reversal of flux in the tricarboxylic acid cycle by dimethyl fumarate [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6 (3):e562. DOI: 10.1212/NXI.000000000000562.
- [28] Owjifard M, Bigdeli MR, Safari A, et al. Effect of dimethyl fumarate on the motor function and spatial arrangement of primary motor cortical neurons in the sub-acute phase of stroke in a rat model [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30 (4):105630. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105630.
- [29] Lin R, Cai J, Kostuk EW, et al. Fumarate modulates the immune/inflammatory response and rescues nerve cells and neurological function after stroke in rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):269. DOI: 10.1186/s12974-016-0733-1.
- [30] Hou X, Xu H, Chen W, et al. Neuroprotective effect of dimethyl fumarate on cognitive impairment induced by ischemic stroke [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (6):375. DOI: 10.21037/atm.2020.02.10.
- [31] Albrecht J, Sidoryk-Węgrzynowicz M, Zielińska M, et al. Roles of glutamine in neurotransmission [J]. *Neuron Glia Biol*, 2010, 6(4):263-276. DOI: 10.1017/S1740925X11000093.
- [32] Murakami S. Taurine and atherosclerosis [J]. *Amino Acids*, 2014, 46(1):73-80. DOI: 10.1007/s00726-012-1432-6.
- [33] Yang J, Zhang T, Yu Z, et al. Taurine alleviates trimethylamine N-oxide-induced atherosclerosis by regulating bile acid metabolism in apoE<sup>-/-</sup> Mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70 (18):5738-5747. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c01376.
- [34] Ahmadian M, Roshan VD, Aslani E, et al. Taurine supplementation has anti-atherogenic and anti-inflammatory effects before and after incremental exercise in heart failure [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2017, 11 (7): 185-194. DOI: 10.1177/1753944717711138.
- [35] Roşca AE, Vlădăreanu A, Mirica R, et al. Taurine and its derivatives: analysis of the inhibitory effect on platelet function and their antithrombotic potential [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (3):666. DOI: 10.3390/jcm11030666.
- [36] Jin R, Xiao AY, Liu S, et al. Taurine reduces tPA (tissue-type plasminogen activator)-induced hemorrhage and microvascular thrombosis after embolic stroke in rat [J]. *Stroke*, 2018, 49(7): 1708-1718. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020747.
- [37] Baliou S, Adamaki M, Ioannou P, et al. Protective role of taurine against oxidative stress (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2):605. DOI: 10.3892/mmr.2021.12242.
- [38] Rafiee Z, García-Serrano AM, Duarte JMN. Taurine supplementation as a neuroprotective strategy upon brain dysfunction in metabolic syndrome and diabetes [J]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1292. DOI: 10.3390/nu14061292.
- [39] Wu J, Prentice H. Role of taurine in the central nervous system [J]. *J Biomed Sci*, 2010, 17 Suppl 1:S1. DOI: 10.1186/1423-0127-17-S1-S1.
- [40] Niu X, Zheng S, Liu H, et al. Protective effects of taurine against inflammation, apoptosis, and oxidative stress in brain injury [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5):4516-4522. DOI: 10.3892/mmr.2018.9465.
- [41] McCaunn J, Baur JA. Taurine linked with healthy aging [J]. *Science*, 2023, 380 (6649): 1010-1011. DOI: 10.1126/science.ad3025.
- [42] Ho W, Akyol O, Reis H, et al. Autophagy after subarachnoid hemorrhage: can cell death be good? [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16 (9): 1314-1319. DOI: 10.2174/1570159X15666171123200646.
- [43] Ho WM, Görke AS, Glodny B, et al. Time course of metabolomic alterations in cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:589. DOI: 10.3389/fneur.2020.00589.
- [44] Sokół B, Urbaniak B, Waśik N, et al. Corrigendum: amino acids in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: an observational study [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:416. DOI: 10.3389/fneur.2018.00416.
- [45] Li H, Xu H, Li Y, et al. Alterations of gut microbiota contribute to the progression of unruptured intracranial aneurysms [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 3218. DOI: 10.1038/s41467-020-16990-3.

(收稿日期:2024 - 10 - 12)

(本文编辑:米蕊芳)