

* 论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.011

利用神经入肌点和肌肉神经密集区中心定位成人背阔肌痉挛的阻滞靶点

赖柏安,唐少华,杨胜波[△]

(遵义医科大学人体解剖学教研室,贵州遵义 563099)

[摘要] **目的** 准确定位背阔肌神经入肌点(NEP)和肌肉神经密集区中心(CINDR)的位置。**方法** 将 12 具成人尸体颈静脉切迹至剑胸接合处,腋前线至腋后线之间的体表曲线分别设为 NEP 的纵向参考线(L_1)和横向参考线(H_1);肩胛冈内、外侧端间的体表曲线为 CINDR 的横向参考线(H_2),通过 CINDR 体表投影点连接 H_2 与髂嵴之间的曲线为 CINDR 的纵向参考线(L_2)。Sihler's 染色显示 CINDR。硫酸钡标记 NEP 和 CINDR,CT 扫描。**结果** 经过 NEP 的体表投影点的垂线和水平线分别相交于 H_1 和 L_1 的 $(74.01 \pm 3.43)\%$ 和 $(30.41 \pm 3.19)\%$ 处,NEP 深度为 $(1.28 \pm 0.35)\text{cm}$;背阔肌有 2 个 CINDR,分别投影于 H_2 的 $(57.50 \pm 3.16)\%$ 和 $(15.03 \pm 2.76)\%$ 、 L_2 的 $(36.68 \pm 3.14)\%$ 和 $(47.89 \pm 2.88)\%$ 处,深度分别为 (1.91 ± 0.38) 和 $(1.85 \pm 0.41)\text{cm}$ 。**结论** 界定的这些位置应为背阔肌痉挛肌肉内和肌外神经阻滞术的最佳靶点部位。

[关键词] 背阔肌;肌痉挛;神经入肌点;肌肉神经密集区中心;靶点定位

[中图分类号] R322 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)05-0770-05

Using nerve entry point and intramuscular nerve dense region center for positioning block target spot of adult latissimus dorsi muscle spasticity*

LAI Baian, TANG Shaohua, YANG Shengbo[△]

(Department of Anatomy, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563099, China)

[Abstract] **Objective** To accurately position the location of the nerve entry point (NEP) and intramuscular nerve dense region (CINDR) center of latissimus dorsi muscle. **Methods** In 12 adult cadavers, the body surface curved lines between the jugular notch and the junction of sternal body and xiphoid process, and the anterior axillary line and the posterior axillary line were designated as the longitudinal reference line (L_1) and the horizontal reference line (H_1) of NEP, respectively. The body surface curved line between the medial and the lateral end of the mesoscapula was designated as the horizontal reference line (H_2) of CINDR, and the curved line joining H_2 line and crista iliaca was designated as the longitudinal reference line (L_2) through the body surface projection point of the CINDR. CINDR was showed by the Sihler's staining, NEP and CINDR were labeled with barium sulfate and scanned with spiral computed tomography (CT). **Results** The vertical and horizontal lines through the body surface projection point of NEP were intersected at $(74.01 \pm 3.43)\%$ of H_1 line and $(30.41 \pm 0.38)\%$ of L_1 line, respectively, the NEP depth was $(1.28 \pm 0.35)\text{cm}$; there were 2 CINDRs in the latissimus dorsi, which had projections at $(57.50 \pm 3.16)\%$ and $(15.03 \pm 2.76)\%$ of H_2 line, and at $(36.68 \pm 3.14)\%$ and $(47.89 \pm 2.88)\%$ of L_2 line, the depths were $(1.91 \pm 3.19)\text{cm}$ and $(1.85 \pm 0.41)\text{cm}$, respectively. **Conclusion** These defined locations should be the optimal target spot sites for intramuscular and extramuscular nerve block of latissimus dorsi muscle spasticity.

[Key words] latissimus dorsi muscle; spasticity; nerve entry point; center of intramuscular nerve dense region; target localization

背阔肌主要使肩关节内收、内旋和后伸,也可使肩胛带回缩和下降,带动躯干的伸展、侧屈和旋转,还参与引体向上,以及使骨盆后缘抬高。成人背阔肌可随脑卒中、头部创伤、多发性硬化、脊髓损伤等疾病发生痉挛,上述活动受限^[1-2]。目前,肌痉挛的常用治疗方法有肌外化学神经溶解术和肌肉化学神经阻滞术,

前者是将乙醇注入神经干或神经入肌点(nerve entry point, NEP),让神经溶解变性,从而解除痉挛;后者是将肉毒毒素注射至运动终板或肌肉神经密集区(intramuscular nerve dense region, INDR),抑制神经末梢释放乙酰胆碱,引起肌肉松弛^[3-9]。然而,这两种治疗方法得以成功实现的关键在于阻滞靶点的准确定

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31540031,31660294)。通信作者, E-mail: yangshengbo8205486@163.com。

作者简介:赖柏安(1992—),在读硕士,主要从事骨骼肌研究。 △ 通

位。关于背阔肌的 NEP 和 INDR 的位置,尽管已有一些解剖学上的描述和绝对值测量^[10-12],但尚不能实现临床上的靶点定位,仍需要更详细的定位研究信息。因此,本研究拟通过解剖暴露 NEP 和 Sihler's 染色显示 INDR,用硫酸钡标记 NEP 和肌内神经密集区中心(center of intramuscular nerve dense region, CINDR),螺旋 CT 扫描与三维重建,建立体表标志与 NEP 及 CINDR 之间的几何学关系,准确地定位其体表位置及深度,从而为背阔肌痉挛肌外和肌内神经阻滞术的靶点定位提供形态学指导,以期提高靶点阻滞的效率和疗效。

1 材料与方法

1.1 标本 无神经肌肉疾病史的 30~75 岁经甲醛固定的中国成人尸体 12 具(男 8 具;女 4 具)。标本的收集和相关实验经本校伦理委员会审查与同意。

1.2 大体解剖观察与参考线设计 沿腋前线、腋窝前壁和髂嵴上缘切开皮肤,向背部翻转至后正中线,他细分离与暴露胸背神经,观察胸背神经背阔肌支走行、数目、入肌位置以及有无血管伴行入肌;观察背阔肌形态、肌束走行。选择颈静脉切迹最下点(A 点)、胸骨体与剑突接合处(B 点)、肩胛冈内侧端(C 点)、肩峰(D 点)、髂嵴、腋前线(anterior axillary line, AAL)和腋后线(posterior axillary line, PAL)为体表标志。

为了方便描述 NEP 与体表标志之间的上下关系及内外侧关系,设计紧贴皮肤连接 A 点和 B 点间的曲线为纵向参考线 1(longitudinal reference line 1, L_1),经过 NEP 的体表投影点连接腋前线与腋后线之间的水平曲线为横向参考线 1(horizontal reference line 1, H_1)。为 CINDR 设计连接 C、D 两点间的体表曲线为横向参考线 2(H_2),经过 CINDR 的体表投影点的垂线与 H_2 线的交点和髂嵴上缘的曲线为纵向参考线 2(L_2),见图 1 和图 3。

1.3 NEP 的螺旋 CT 定位 根据文献^[13]的方法,解剖暴露背阔肌 NEP,按照 1 mL 801 胶水加 4 g 医用硫酸钡粉末的比例调匀硫酸钡,涂抹神经肌支入肌处 0.5 cm,吹风机烘干,逐层复位缝合。在 L_1 、AAL 和 PAL 参考线上各缝 1 根硫酸钡浸泡过的缝合线。

螺旋 CT 扫描与三维重建:16 排螺旋 CT(西门子公司,德国)、准直 64.00 mm×0.75 mm、片厚 1 mm、螺距 1:1、自动管毫安电流、电压 120 kV 下扫描。三维重建,在横断面上从躯干远端向近端寻找最先出现的经硫酸钡标记的白点,即 NEP;在相同床位指示灯下,借助 CT 扫描和经皮肤垂直于冠状面的针头穿刺,定位 NEP 在体表上的投影点(P_1);再次 CT 扫描,三维重建。

测量与定位:Syngo 系统(西门子公司,德国)下采用曲线测量工具,于二维断面上紧贴皮肤测量 L_1 、 H_1 的总长度。经 P_1 的水平线与 L_1 的交点记为 PL_1

点, PL_1 点到 A 点的曲线长度记为 L_1' , P_1 点到腋前线的水平曲线记为 H_1' (图 1B~D)。计算 H_1'/H_1 、 L_1'/L_1 ;因 P_1 点至 NEP 的距离较短,胸廓横径较大,不宜测量比率,故直接测量平均深度。

1.4 改良的 Sihler's 染色法显示 INDR NEP 定位后,先完整取下 6 侧左背阔肌和另 6 侧右背阔肌,保留部分神经干,进入改良的 Sihler's 染色流程^[9]:除色素、脱钙、染色、脱色、中和、透明。X 线阅片灯下观察肌内神经的分布模式,照相。用游标卡尺测量 INDR 的面积和 CINDR 在肌上缘和相应肌宽上的百分位置(图 2)。绘制模式图,并将模式图按其相应的比例还原至骨架的相应位置。

1.5 CINDR 的 CT 定位 解剖暴露剩下的 12 具尸体对侧的背阔肌,测量肌长、肌宽与肌厚。根据 Sihler's 染色所得的 INDR 和 CINDR 在肌肉上的百分位置,在肌块上找到相应位置,用注射器将胶水混匀的硫酸钡注入 CINDR,逐层复位缝合。按照 NEP 的螺旋 CT 定位方法,定位 CINDR。定位后,取下这 12 侧肌, Sihler's 染色,验证肌内神经分布模式及 CINDR 的位置是否与对侧一致。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行处理。体表位置以自身百分比($\bar{x} \pm s$)%表示,以消除身高和体质量差异的影响;深度以 $\bar{x} \pm s$ 表示;左右侧间的数据比较采用配对 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大体解剖所见 胸背神经背阔肌支常伴随胸背血管从肌止端深面外侧入肌。10%的个体入肌前即分出 1 条初级支。背阔肌起端宽薄,肌束呈扇形地向外上集中,止端较厚(图 1A)。

2.2 NEP 的螺旋 CT 定位测量 经硫酸钡标记的 NEP、参考线以及骨性标志,在 CT 影像中显影为白色,清晰可见; H_1 和 H_1' 、 L_1 和 L_1' 的长度可在横断面和矢状切面的二维图像中用曲线测量工具测得,NEP 深度可用直线工具测得(图 1B~D)。测得 12 具 24 侧胸背神经背阔肌支 NEP 的体表投影点分别位于 H_1 和 L_1 的 $(74.01 \pm 3.43)\%$ 和 $(30.41 \pm 3.19)\%$ 处,深度为 (1.28 ± 0.35) cm。左右侧间的数据比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

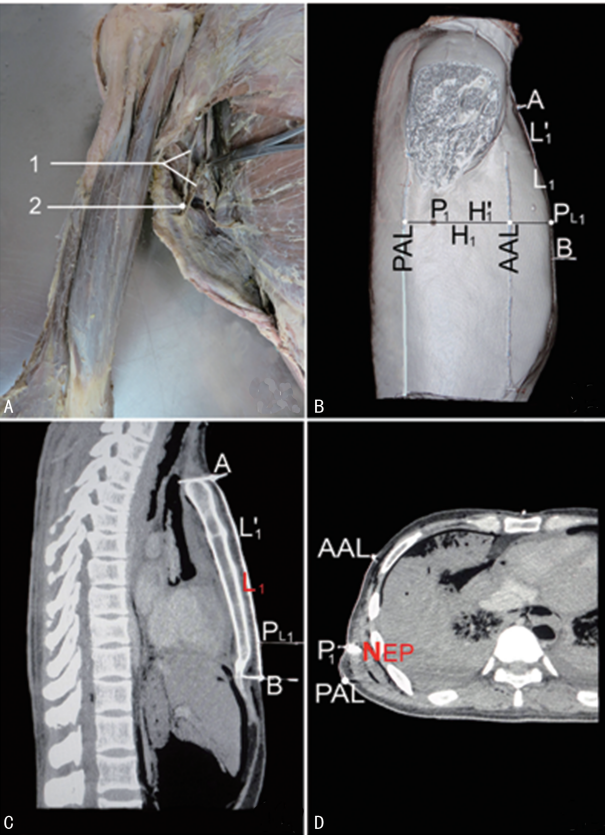
2.3 Sihler's 染色所见 胸背神经背阔肌支从肌止端外侧入肌后,斜向内下走行,沿途发出 3~4 条初级神经支,向肌起端扇形地走行于肌束之间,各初级支沿途进一步发出许多次级支和树枝样的终末支,各分支间形成许多神经吻合,尤其是肌止端和肌中部的神经分支密集,形成了 2 个 INDR(INDR1 和 INDR2)(图 2)。它们在肌上缘和相应肌宽上的位置见表 1。2 个 INDR 的面积分别为 (23.41 ± 3.15) cm² 和 (61.23 ± 4.26) cm²。

表 1 背阔肌 INDR 在肌内的百分位置($\bar{x}\pm s, \%$)

INDR		肌上缘		肌宽	
		右侧	左侧	右侧	左侧
INDR1	外侧	88.05±3.01	88.30±2.77	上端	19.83±1.92
				下端	100
	CINDR	80.55±2.98	80.02±2.68	上端	40.39±2.38
				下端	100
INDR2	内侧	73.72±3.37	72.01±2.79	上端	0.00
				下端	67.28±3.27
	外侧	48.46±2.53	46.96±3.23	上端	6.76±1.93
				下端	62.98±2.76
	CINDR	37.88±1.96	38.12±2.09	上端	33.97±3.14
				下端	32.17±2.53
INDR2	内侧	26.96±2.59	27.33±2.61	上端	5.57±2.13
				下端	6.02±2.72
				上端	54.64±2.66
				下端	55.08±2.67

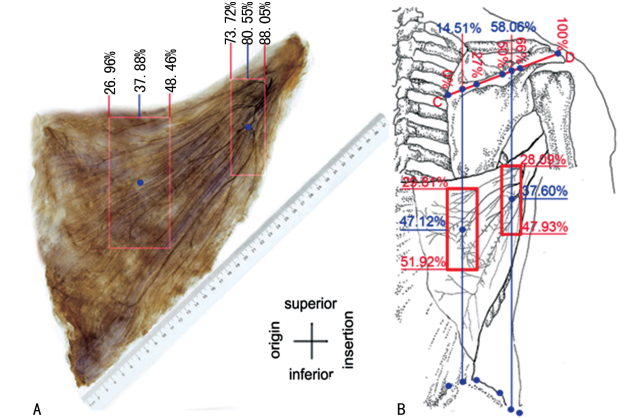
表 2 背阔肌 CINDR 在 H₂ 和 L₂ 线上的百分位置及深度($\bar{x}\pm s$)

CINDR	在 H ₂ 上的位置(%)		在 L ₂ 上的位置(%)		深度(cm)	
	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧
CINDR1	58.06±2.32	56.94±3.04	37.60±3.43	35.76±3.11	1.84±0.37	1.97±0.29
CINDR2	14.51±2.17	15.56±2.64	47.12±2.85	48.67±2.73	1.75±0.33	1.94±0.36



A:背阔肌 NEP 大体解剖,1 为胸背神经背阔肌支及伴行血管,2 为背阔肌 NEP;B:螺旋 CT 三维重建显示背阔肌 NEP 的体表投影位置(P1)及设计的参考线,A 点为颈静脉切迹最下点,B 点为胸骨体与剑突接合处;C:经 A 和 B 两点的矢状面上测量 L₁ 和 L₁' 长度;D:横断面上测量 H₁ 和 H₁' 长度及 NEP 深度

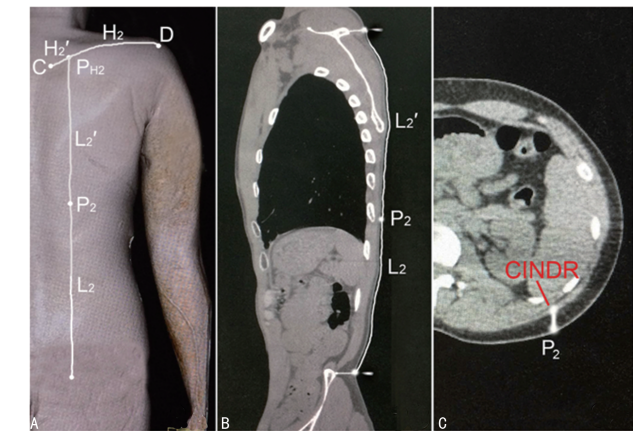
图 1 背阔肌 NEP 的大体解剖与 CT 定位影像



A:Sihler's 染色示背阔肌肌肉神经分布模式;B:图 2A 的模式图示 INDR 及 CINDR 的位置

图 2 背阔肌 INDR 及 CINDR 在肌内的位置

2.4 CINDR 的螺旋 CT 定位测量 经硫酸钡标记的 CINDR、参考线以及骨性标志,在 CT 影像中显影为白色,清晰可见;为方便描述,将 CINDR 体表投影点命名为 P₂,P₂ 在参考线上对应的长度分别为 H₂'、L₂',H₂ 和 L₂ 交点命名为 PH₂。H₂ 和 H₂'、L₂ 和 L₂' 的长度可分别在横断面和矢状切面的二维图像中用曲线测量工具测得,CINDR 深度可用直线工具在横断面上测得(图 3)。测得背阔肌的 2 个 CINDR 分别位于 H₂ (57.50±3.16)% 和 (15.03±2.76)%、L₂ (36.68±3.14)% 和 (47.89±2.88)% 处,深度分别为 (1.91±0.38) 和 (1.85±0.41)cm。左右侧间的数据比较见表 2,差异无统计学意义(P>0.05)。



A:CT 三维重建显示背阔肌 CINDR 的体表穿刺位置(P₂)以及设计的参考线,C 点为肩胛冈内侧端,D 点为肩峰;B:矢状面上测量 L₂ 和 L₂' 的曲线长度(以 CINDR2 为例);C:横断面上测量背阔肌 CINDR 深度(以 CINDR2 为例)

图 3 背阔肌 CINDR 的 CT 定位影像

3 讨 论

3.1 背阔肌 NEP 和 CINDR 定位研究的必要性和意义 许多上运动神经元疾病可继发背阔肌痉挛,该肌痉挛后,肩关节运动受限,影响日常生活^[1]。目前的治疗方法有肌腱延长^[14-15]、口服药物^[2]、神经干或 NEP 处注射苯酚或乙醇的化学神经溶解术^[3-9]、肌肉运动终板处(等同于 INDR)注射肉毒毒素 A 的化学神经阻断术^[9,16]等,其中后两种方法变得越来越流行,但临床医生面临着不能准确定位阻滞靶点的困境,不能避免试探性穿刺带给患者痛苦、低疗效和不良反应。因此,进一步研究背阔肌 NEP 和 CINDR 的体表穿刺位置和深度,对治疗该肌痉挛具有重要意义。

3.2 背阔肌 NEP 的定位研究 苯酚或乙醇注射至 NEP 优于神经干注射,因为神经干注射会导致未受累肌瘫痪与萎缩,感觉麻痹等;NEP 距离神经肌接头更近,利于神经再生,肌肉功能恢复^[3-9]。因此,本文选择定位 NEP。之前,杨方玖等^[10]和 FRANZ 等^[17]曾在尸体上去除皮肤和皮下组织后,测量过胸背神经入肌点距肩胛下角的直线距离。这些研究结果表示为绝对值,不能消除个体差异的影响;位置不在体表,无法找到穿刺位点,不在体表上的距离测量,应该也难以实现的。而且,杨方玖等^[10]描述胸背神经背阔肌支入肌前分内上支与外下支,入肌点距肩胛骨下角下缘的直线距离分别为(5.38±0.36)、(6.70±0.41)cm,但仅凭借肩胛下角应该是无法定位的,因为以肩胛下角为圆心的一周上都可测得这些距离。本研究在解剖中发现胸背神经多为 1 个神经入肌点,所谓的内上支应理解为胸背神经的一个初级分支。

3.3 背阔肌 CINDR 的定位研究 肉毒毒素 A 的功能是阻断运动终板处突触前膜释放乙酰胆碱^[9]。背

阔肌的运动终板染色研究表明^[18],肌内是一些分散的运动终板短带,肌的中、外侧部终板带较丰富,与本研究显示的肌内神经末梢分布模式一致,这提示临床需要实施多点注射,但会产生肌肉纤维化和萎缩等诸多副作用。然而,由于肌内神经密集区与运动终板带位置一致^[9],因此,建议使用肌内神经密集区为替代靶区。本研究发现了该肌内存在 2 个明显的神经密集区,其面积分别为(23.41±3.15)、(61.23±4.26)cm²。据研究,一个单位的肉毒毒素 A 能浸润 1.5~3.0 cm^[19]。为此,只要按照本文的定位结果,注射准确,背阔肌两个 INDR 共计需要 4~12 U 的肉毒毒素 A,无需注射 80 U^[20-22]。

总的来说,本实验通过螺旋 CT 扫描与三维重建 NEP 和 CINDR,将其定位于体表,并得出了穿刺深度,可操作性强。为背阔肌痉挛肌外和肌内神经阻滞术的靶点准确定位提供了形态学依据,以期提高靶点阻滞的效率和疗效。但是,仍然建议临床在使用中,借助超声辅助辨认背阔肌,以免刺入胸腔。另外,值得注意的是,阻滞 NEP 时,应回抽注射器活塞,避免药物误入伴行的血管。

参考文献

- [1] SANTOS G L,GARCA-SALAZAR L F,SOUZA M B,et al. Torque steadiness and muscle activation are bilaterally impaired during shoulder abduction and flexion in chronic post-stroke subjects[J]. J Electromyogr Kinesiol, 2016, 30:151-160.
- [2] FRIGON A, THIBAUDIER Y, JOHNSON M D, et al. Cutaneous inputs from the back abolish locomotor-like activity and reduce spastic-like activity in the adult cat following complete spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2012, 235(2):588-598.
- [3] HU S Y, ZHUO L F, ZHANG X M, et al. Localization of nerve entry points as targets to block spasticity of the deep posterior compartment muscles of the leg[J]. Clin Anat, 2017, 30(7):855-860.
- [4] 唐少华,胡勇,杨胜波. 臂前群肌神经入肌点的定位[J]. 解剖学杂志, 2017, 40(2):181-185.
- [5] 胡帅宇,卓立凡,杨胜波. 利用神经入肌点定位小腿三头肌痉挛的神经阻滞靶点[J]. 中国临床解剖学杂志, 2017, 35(1):15-18.
- [6] 王猛,王国亚,杨胜波. 大圆肌的神经入肌点定位及其临床意义[J]. 中国临床解剖学杂志, 2017, 35(5):486-489.
- [7] 袁欣欣,杨胜波. 肱三头肌神经入肌点的定位[J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(5):522-525.
- [8] 刘立梅,胡帅宇,杨胜波. 为成人鱼际肌痉挛化学神经溶解术作神经入肌点定位研究[J]. 遵义医学院学报, 2017,

40(5):482-485,490.

- [9] YANG S B, HU S Y, LI B G, et al. Localization of nerve entry point and intramuscular nerve-dense regions as targets to block brachioradialis muscle spasticity[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(8):11912-11920.
- [10] 杨方玖, 薛黔, 刘茂生. 背阔肌的神经解剖及其临床意义[J]. *解剖与临床*, 2006, 11(4):226-228.
- [11] WONG M T, LIM A Y, CONINCK C D, et al. Functional units within the latissimus dorsi muscle based on Sihler technique[J]. *Ann Plast Surg*, 2007, 59(2):152-155.
- [12] 杨方玖, 薛黔. 人背阔肌肌内神经分布和肌构筑特征及其临床意义[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2005, 23(5):501-503, 506.
- [13] YANG S B, HU S J, TIAN X F, et al. A novel method for localizing nerve entry points during spasticity treatment[J]. *Int J Morphol*, 2017, 35(3):799-803.
- [14] SERUYA M, JOHNSON J D. Surgical treatment of pediatric upper limb spasticity: the shoulder[J]. *Semin Plast Surg*, 2016, 30(1):45-50.
- [15] NAMDARI S, ALOSH H, BALDWIN K, et al. Outcomes of tendon fractional lengthenings to improve shoulder function in patients with spastic hemiparesis[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2012, 21(5):691-698.
- [16] 毛雅君, 励建安. 神经阻滞定位方法和临床应用[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33(10):795-798.
- [17] FRANZ A, KLAAS J, SCHUMANN M, et al. Anatomical versus functional motor points of selected upper body muscles[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 57(3):460-465.
- [18] SNOBL D, BINAGHI L E, ZENKER W. Microarchitecture and innervation of the human latissimus dorsi muscle[J]. *J Reconstr Microsurg*, 1998, 14(3):171-177.
- [19] CHANG MA. Possible Adverse Effects of Repeated Botulinum Toxin A Injections to Decrease Post-Stroke Spasticity in Adults Undergoing Rehabilitation: A Review of the Literature[J]. *Allied Health*, 2015, 44(3):140-144.
- [20] LORENCE Z P, KENKEL J M, FAGIEN S, et al. A review of onabotulinumtoxinA (Botox)[J]. *Aesthet Surg*, 2013, 33(1 Suppl):9-12.
- [21] BORODIC G E, FERRANTE R, PEARCE L B, et al. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections[J]. *Mov Disord*, 1994, 9(1):31-39.
- [22] 中国康复医学会. 肉毒毒素治疗成人肢体肌痉挛中国指南[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(1):11-81.

(收稿日期:2018-09-26 修回日期:2018-11-14)

(上接第 769 页)

model for polymicrobial sepsis? [J]. *Trends Microbiol*, 2011, 19(4):198-208.

- [15] SIMON L, GAUVIN F, AMRE D K, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(2):206-217.
- [16] HINKELBEIN J, FELDMANN R E, SCHUBERT C, et al. Alterations in rat serum proteome and metabolome as putative disease markers in sepsis[J]. *J Trauma Injury Infect Crit Care*, 2009, 66(4):1065-1075.
- [17] HINKELBEIN J, KALENKA A, SCHUBERT C, et al. Proteome and metabolome alterations in heart and liver indicate compromised energy production during sepsis. [J]. *Protein Peptide Letters*, 2010, 17(1):18.
- [18] HINKELBEIN J, Feldmann R, PETERKA A, et al. Alterations in cerebral metabolomics and proteomic expression during sepsis[J]. *Current Neurovascul Res*, 2007, 4(4):280-288.
- [19] XU P B, LIN Z Y, MENG H B, et al. A metabonomic approach to early prognostic evaluation of experimental sepsis[J]. *Nmr in Biomedicine*, 2008, 22(6):601-608.
- [20] ANDRADES M, RITTER C, OLIVEIRA M R D, et al. Antioxidant treatment reverses organ failure in rat model of sepsis: role of antioxidant enzymes imbalance, neutrophil infiltration, and oxidative stress [J]. *J Surg Res*, 2009, 167(2):e307-313.
- [21] KAZDA A. Meeting the energy requirements in sepsis [J]. *Czech Med*, 1988, 11(1):1-9.
- [22] UBHI B K, CHENG K K, DONG J, et al. Targeted metabolomics identifies perturbations in amino acid metabolism that sub-classify patients with COPD[J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(12):3125-3133.
- [23] SHAH S H, SUN J L, STEVENS R D, et al. Baseline metabolomic profiles predict cardiovascular events in patients at risk for coronary artery disease[J]. *Am Heart J*, 2012, 163(6):844-850.
- [24] CARRARO S, GIORDANO G, RENIERO F, et al. Asthma severity in childhood and metabolomic profiling of breath condensate[J]. *Allergy*, 2013, 68(1):110-117.

(收稿日期:2018-09-28 修回日期:2018-11-16)