

# L-苹果酸的生理功能研究进展

吴军林, 吴清平\*, 张菊梅

(广东省微生物研究所 广东省菌种保藏与应用重点实验室, 广东 广州 510070)

**摘要:** L-苹果酸是生物体代谢过程中产生的重要有机酸, 在线粒体产生能量物质 ATP 的代谢过程中起到重要作用。苹果酸是苹果酸天冬氨酸穿梭的重要组成部分, 对胞液和线粒体之间的还原当量(NADH)的转移起重要的作用。因此, L-苹果酸在机体内具有重要的代谢意义, 同时具有显著的生理功能。能够有效的提高运动能力, 具有抗疲劳、保护心脏、促进羧酸盐的代谢、促进线粒体呼吸、改善记忆能力、增强钙的活性、降低抗癌药物毒副作用等生理功能。

**关键词:** L-苹果酸; 苹果酸天冬氨酸穿梭; 生理功能

## Research Progress of Physiological Functions of L-malate

WU Jun-lin, WU Qing-ping\*, ZHANG Ju-mei

(Guangdong Provincial Key Laboratory of Microbial Culture Collection and Application, Guangdong Institute of Microbiology, Guangzhou 510070, China)

**Abstract:** L-malate, an important organic acid in the process of metabolism, plays an important role in generating mitochondria ATP. Moreover, L-malate is a component of malate-aspartate shuttle and is of importance in transporting NADH from cytosol to mitochondria for energy production. Therefore, L-malate is endowed with many physiological functions such as enhancing capacity of excises, anti-fatigue, protecting heart, increasing metabolism of carboxylates, improving respiration of mitochondria, increasing activity of calcium and reducing toxicity of anti-cancer medicament.

**Key words:** L-malate; malate-aspartate shuttle; physiological function

中图分类号: TS201.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2008)11-0692-04

L-苹果酸是一种重要的天然有机酸, 广泛分布于植物、动物与微生物细胞中, 其口感接近天然苹果的酸味。1967年, 美国食品和药品管理局登记确认为一种安全、无毒、无害、可食用的有机酸。L-苹果酸是一种四碳酸, 因为具有手性结构, 因此一般有以下三种形式存在, 即D-苹果酸、DL-苹果酸和L-苹果酸, 自然界存在的苹果酸都是L-苹果酸。

### 1 苹果酸的代谢意义

L-苹果酸是生物体代谢过程中产生的重要有机酸, 是三羧酸循环(TCA循环)及其支路乙醛酸循环代谢过程中的重要中间产物, 也是CO<sub>2</sub>固定反应的中间产物<sup>[1]</sup>。它是生物体细胞内存在的一种活性物质, 易于吸收, 可以迅速通过细胞膜, 进入线粒体内直接参与能量代谢;

苹果酸也是苹果酸天冬氨酸穿梭的重要组成部分, 对胞液(cytosol)和线粒体(mitochondria)之间的还原当量(NADH)的转移起到重要的作用。

苹果酸天冬氨酸穿梭主要存在于肝脏和心脏中<sup>[2-3]</sup>。如图1所示<sup>[3]</sup>, 胞质中的NADH在脱氢酶的作用下, 使草酰乙酸还原成苹果酸, 后者通过线粒体内膜上的 $\alpha$ -酮戊二酸转运蛋白(OMC)进入基质, 在基质脱氢酶的作用下重新生成草酰乙酸和NADH; NADH进入电子呼吸链生成ATP, 而基质内生成的草酰乙酸经谷草转氨酶的作用生成天冬氨酸, 后者经酸性氨基酸转运载体(AGC)转运出基质再转变成草酰乙酸, 继续进行穿梭。由此可见, 苹果酸天冬氨酸穿梭对于ATP的可持续供给起到关键作用, 有研究显示, 补充L-苹果酸可以显著提高ATP的生成<sup>[4]</sup>。近年来研究资料表明, 苹果酸脱氢酶

收稿日期: 2008-07-20

基金项目: 广东省科学院优秀人才基金资助项目(2007); 广东省科技计划项目(2004B40101011);

广东省粤港招标项目东莞专项资助项目(200820520047)

作者简介: 吴军林(1977-), 男, 博士, 研究方向为食品科学与工程。E-mail: tigerwj1@163.com

\*通讯作者: 吴清平(1962-), 男, 教授, 研究方向为食品安全。E-mail: wuqp203@yahoo.com.cn

(MDH)是苹果酸天冬氨酸的限速酶<sup>[5]</sup>,研究发现,L-苹果酸可以显著增加线粒体苹果酸脱氢酶(mMDH)的活性<sup>[6]</sup>,其活性的提高表明苹果酸天冬氨酸的穿梭效率提高,机体ATP的合成效率也相应得到提高,从而合理解释了L-苹果酸促进ATP的生物合成。另外,L-苹果酸促进TCA循环及苹果酸天冬氨酸穿梭,其分子生物学机理与L-苹果酸提高苹果酸天冬氨酸穿梭转运蛋白AGC的基因表达水平有关<sup>[7]</sup>。

苹果酸天冬氨酸穿梭在转移还原当量中起到关键的作用,很多研究观察了体内苹果酸天冬氨酸穿梭受阻或抑制时对能量代谢途径的影响。已有研究发现在缺乏NADH穿梭的情况下,胰岛素刺激糖分解和ATP生成的作用不能实现<sup>[8]</sup>。苹果酸天冬氨酸穿梭对于维持细胞正常还原状态,决定有氧代谢和乳酸生成途径以及线粒体呼吸作用均起到重要作用<sup>[9]</sup>。

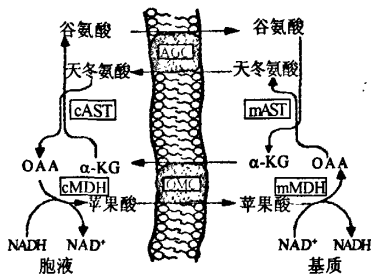


图1 苹果酸天冬氨酸穿梭示意图  
Fig. 1 Schematic diagram of malate aspartate shuttle

## 2 苹果酸的生理作用

### 2.1 苹果酸与运动能力的作用关系

研究发现苹果酸含量在持续5min的动力性运动开始后显著上升,运动结束仍保持较高水平<sup>[10]</sup>,且苹果酸相对于其他三羧酸循环中间产物浓度变化有更高的升高幅度<sup>[11]</sup>。外源性苹果酸很容易被机体吸收利用,能迅速穿过细胞膜进入线粒体,满足机体特殊条件下能量的需求,显著提高运动能力。补充苹果酸可以提高体内血液和组织中苹果酸浓度,Ueda等用同位素<sup>14</sup>C标记苹果酸钠盐,发现灌服苹果酸钠30min后,小鼠肝、肾等组织以及血浆中苹果酸浓度达到最大值<sup>[12]</sup>。Janeria等曾观察到苹果酸-瓜氨酸复合物可提高篮球运动员的无氧阈值,可以提高篮球运动员的有氧工作能力<sup>[13]</sup>。王莹等发现苹果酸复合营养液灌注后,小鼠负重游泳的力竭时间明显延长<sup>[14]</sup>。樊庆敏等对从事拳击专项训练的运动员进行实验研究,发现补充苹果酸复合营养液可提高运动员无氧总功输出,加速无氧运动后心率恢复,提高无氧做功能力,同时可降低亚极量定量负荷运动后血乳酸浓度,提高有氧做功能力<sup>[15]</sup>。邱俊强等发现补充苹果酸低聚糖饮料可使运动至力竭的时间明显延长,使耐力运动员在力竭性运动后乳酸消除速率加快,维持长时间

亚极量运动中的血糖稳定,有利于延缓运动中的疲劳出现<sup>[16-17]</sup>。Wu等发现补充L-苹果酸能显著延长小鼠游泳至力竭的时间<sup>[6]</sup>。

### 2.2 苹果酸的抗疲劳作用

苹果酸对正常体力劳动及紧张劳动后体力的恢复有显著影响。研究发现,瓜氨酸-苹果酸盐能促进肝脏的氮代谢,增强了肝脏功能,同时促进肾脏重碳酸盐的再吸收,缓解代谢性酸中毒,表明瓜氨酸-苹果酸盐能促进疲劳的消除,在人体中具有抗疲劳的作用。苹果酸和氢氧化镁混合物还用于治疗肌纤维疼痛综合症(fibromyalgia syndrom),该病症的主要症状是长期肌肉酸痛且无力,混合物中的苹果酸能在低氧情况下产生ATP<sup>[18]</sup>。Bendahan等的研究发现,摄入瓜氨酸-苹果酸盐可使运动中ATP的产生率增加34%,运动后磷酸肌酸恢复率增加20%,导致疲劳感的明显降低<sup>[19]</sup>。

尽管瓜氨酸-苹果酸被广泛认为具有抗疲劳作用,但究竟是瓜氨酸、苹果酸单一成分,还是在两者共同作用下才具有抗疲劳作用依然有待阐明。外源性苹果酸提高运动做功能力可能与苹果酸促进线粒体呼吸过程有关。苹果酸浓度上升,线粒体内利用底物合成ATP的作用加强,同时也加强对ATP的利用<sup>[20-21]</sup>。苹果酸浓度提高表明三羧酸循环底物浓度的增加和三羧酸循环流量的增多。此外,苹果酸浓度上升使苹果酸-天冬氨酸穿梭作用加强,基质内的NADH进入线粒体增多,线粒体呼吸率的增高可能与二者共同作用有关<sup>[22]</sup>。补充苹果酸使肝细胞胞质苹果酸脱氢酶与线粒体苹果酸脱氢酶活力增加,使三羧酸循环中间产物迅速增加,推动了三羧酸循环的循环速率及苹果酸天冬氨酸穿梭速率,有利于维持较高的三羧酸循环中间产物,提高肝组织产能效率;降低运动过程中血清肌酸激酶的水平,减少运动过程中骨骼肌的损伤,从而提高运动能力<sup>[6]</sup>。

### 2.3 苹果酸对心脏的保护作用

临床上已将苹果酸作为心脏基础液的成分之一,加上K<sup>+</sup>、Mg<sup>2+</sup>以保护心脏的能量代谢<sup>[23-24]</sup>。同位素示踪实验发现,离体大鼠心肌细胞缺氧孵育60min,苹果酸可直接作为前体经延胡索酸还原产生琥珀酸,同时生成ATP,保护心肌细胞膜的完整性<sup>[25]</sup>。另外,静脉注射苹果酸钠可以显著提高冠状动脉血流量,而耗氧却无明显增加,苹果酸和氧化型辅酶(NAD)结合使用时冠脉血流量和心肌耗氧量均明显升高<sup>[26-27]</sup>。在进一步研究中发现,苹果酸和NAD使冠状动脉阻塞的心肌侧支循环有所增加,心肌收缩能力也有所加强,心肌耗氧量适当增加,血液动力学参数也变为正常值<sup>[28]</sup>。

苹果酸对心脏的保护还体现在影响心肌线粒体酶系的活性上。小鼠实验研究表明,晕厥时心肌线粒体重要酶——琥珀酸脱氢酶(SDH)、细胞色素氧化酶(CCO)的活性降低,灌注苹果酸钠能促进其活性恢复,增加ATP的合成<sup>[29]</sup>。因此,苹果酸可以保护心肌的能量代谢,

对心肌有显著的保护作用。

#### 2.4 苹果酸促进羧酸盐代谢作用

L-苹果酸有促进柠檬酸盐氧化的作用,而且延胡索酸盐及琥珀酸盐转化为苹果酸后,同样可以刺激柠檬酸的氧化,可见其主要是由苹果酸介导<sup>[30]</sup>。L-苹果酸可以提高精子线粒体丙酮酸脱氢酶活性,从而促进丙酮酸盐的吸收利用<sup>[31]</sup>。Matsuishi等发现苹果酸盐可以促进琥珀酸盐的氧化,能有效解除丙酮酸盐对肝线粒体呼吸抑制的作用<sup>[32]</sup>。

#### 2.5 苹果酸促进线粒体呼吸作用

动物实验表明,机体ATP需求增加时,肝脏线粒体内苹果酸浓度上升,线粒体内利用底物合成ATP的作用加强。推测呼吸作用的加强由苹果酸介导,苹果酸可能是线粒体内产生ATP的动力<sup>[20]</sup>。Bobyleva-Guarriero等发现给大鼠注射少量苹果酸盐,肝脏线粒体中苹果酸盐浓度上升,柠檬酸盐、 $\alpha$ -酮戊二酸和琥珀酸盐的氧化率上升<sup>[21]</sup>。小剂量补充外源性苹果酸,可提高线粒体苹果酸浓度,既节省基质中的苹果酸,又促进线粒体内的穿梭速率,从底物的供给和能量的转移两个方面推动了线粒体的代谢。

#### 2.6 苹果酸的改善记忆能力

$\gamma$ -氨基丁酸是一种抑制性神经递质,它会造皮层轴突-树突突触联系发生障碍,是引起中枢疲劳的因素之一。脑内谷氨酸在谷氨酸脱羧酶的作用下可产生 $\gamma$ -氨基丁酸。体外实验表明<sup>[33]</sup>,10mmol/L苹果酸可抑制谷氨酸脱羧酶活性,因此苹果酸是一个比较理想的谷氨酸脱羧酶抑制剂。周红宇等发现小鼠连续5d使用L-苹果酸后,对记忆的获得、巩固和再现均有明显改善作用<sup>[34]</sup>。脑内游离氨基酸测定显示,苹果酸可明显降低小鼠脑内 $\gamma$ -氨基丁酸水平,提高谷氨酸/ $\gamma$ -氨基丁酸比值,从而达到促进记忆作用。体外神经元培养发现苹果酸可抑制小鼠大脑细胞的线粒体对谷氨酰胺的转运,拮抗谷氨酰胺浓度过高导致的线粒体肿胀以及谷氨酸诱发的神经元迟发性坏死,对皮层及海马神经元有明显保护作用<sup>[35-36]</sup>。周红宇等利用脑缺血再灌注致学习记忆障碍的模型研究L-苹果酸改善记忆的作用,发现脑缺血再灌注后给予L-苹果酸对学习记忆有明显的改善作用<sup>[37]</sup>。丁细桃等研究发现苹果酸可能通过调节中枢神经递质、改善神经元能量代谢、提高脑内还原当量等多方面途径减轻 $Al^{3+}$ 对脑神经元的损伤,从而改善学习记忆功能,预示其在防治老年性痴呆中有一定的实用价值<sup>[38]</sup>。

#### 2.7 苹果酸增强钙的活性

苹果酸钙的可溶性高于碳酸钙,且其生物活性高,易于人体吸收,是一种良好的钙源。Deehr等给绝经后女性服用柠檬酸-苹果酸钙,发现这种钙源与从牛奶等食物中得到的钙源相比,能更有效防止体内铁的丢失<sup>[39]</sup>。动物实验也证明,苹果酸钙生物活性要高

于碳酸钙,使用柠檬酸-苹果酸钙比碳酸钙对钙的吸收利用率和存留率更高<sup>[40-41]</sup>。

#### 2.8 苹果酸降低抗癌药物毒副作用

Sugiyama等研究表明,从白芷根中提取有效成分——苹果酸钠能够有效保护肾脏和骨髓细胞,能够显著降低因使用抗癌药物顺氯铂酸(cis-diamminedichloroplatinum, CDDP)所产生的毒性,但不降低抗癌药自身的活性,有助于减少癌症患者因化疗引起的副作用<sup>[42]</sup>。Ueda等对苹果酸降低抗癌药CDDP毒副作用的机理作了进一步的研究,发现服用同位素<sup>14</sup>C标记的苹果酸能很快分布在肝及肾脏等组织中,但在肿瘤细胞中苹果酸的浓度很低,且大约40%的苹果酸与抗癌药CDDP结合转化为DPM(diamminoplatinum(II) malate),DPM同样具有抗癌效果且毒性较低<sup>[43]</sup>。因此苹果酸可以通过与抗癌药物结合来达到降低抗癌药物CDDP的毒副作用,而且还可以提高抗癌药物的使用剂量<sup>[44]</sup>。

#### 2.9 苹果酸的其他作用

实验证明,丙酮酸和苹果酸联合使用有利于神经元线粒体内 $Ca^{2+}$ 的动态平衡,防止被谷氨酸孵育的神经元线粒体内 $Ca^{2+}$ 大幅上升,从而减少谷氨酸的刺激毒性,保护海马回和大脑皮质神经元细胞,延缓细胞的死亡<sup>[35]</sup>。Francini等实验也证明,苹果酸可以缓冲蛙骨骼肌纤维细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度的改变<sup>[45]</sup>。苹果酸能促进肝脏的氨代谢,降低血氨的浓度<sup>[46]</sup>,对肝脏具有保护作用。它是治疗肝功能不全、肝衰竭、肝癌,特别是多氨症的有效药物<sup>[47]</sup>。Wu等研究发现补充苹果酸可以有降低老年大鼠活性氧含量,提高老年大鼠肝脏超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活力及抗氧化物质谷胱甘肽的水平,增强机体的抗氧化能力,减少脂质过氧化的发生,起到抗氧化应激作用<sup>[48]</sup>。

### 3 展 望

苹果酸的研究主要集中在上世纪90年代,相对比较晚,因此还有许多有待解决的问题。苹果酸抗疲劳作用机理有多种,研究L-苹果酸对运动过程中不同组织的自由基及抗氧化能力影响,或许能找到苹果酸缓解运动性疲劳的另一种机理,因此,从不同角度对其作用机理进行探讨很有必要。目前在人和动物上多是以口服方式给予苹果酸,其他途径,比如肌肉注射或静脉注射的效果及在体内的代谢机理尚需研究。

随着人们生活水平的提高,苹果酸作为功能性有机酸在食品领域必将发挥巨大的作用。随着全民健康意识的提高和食品科技的不断发展,寻找安全高效天然的功能食品将是今后食品工业的发展方向,可以相信,随着研究的进一步深入,苹果酸的开发利用必将向品种类型多样化、保健功能明确化发展,为人类的健康做出更大贡献。

参考文献:

- [1] 吴清平, 周小燕. L-苹果酸研究进展[J]. 微生物学通报, 1990, 17(1): 30-33.
- [2] SAFER B, SMITH C M, WILLIAMSON J R. Control of the transport of reducing equivalents across the mitochondrial membrane in perfused rat heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 1971(2):111-124.
- [3] SCHOLZ T D, TENEYCK C J, SCHUTTE B C. Thyroid hormone regulation of the NADH shuttles in liver and cardiac mitochondria[J]. J Mol Cell Cardiol, 2000, 32:1-10.
- [4] BENDAHAN D, MATTEI J P, GHATTAS B, et al. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle[J]. Br J Sports Med, 2002, 36: 282-289.
- [5] MACDONALD M J. Evidence of the malate aspartate shuttle in pancreatic islet[J]. Arch Biochem Biophys, 1982, 213: 643-649.
- [6] WU J L, WU Q P, HUANG J M, et al. Effects of L-malate on physical stamina and activities of enzymes related to the malate-aspartate shuttle in liver of mice[J]. Physiological Research, 2007, 56(2): 213-220.
- [7] 吴军林, 吴清平, 韦明肖, 等. L-苹果酸对苹果酸天冬氨酸穿梭相关蛋白的基因表达研究[J]. 食品科学, 2006, 27(11): 229-232.
- [8] ETO K, SUGA S. NADH shuttle system regulates K (ATP) channel-dependent pathway and steps distal to cytosolic Ca(2+) concentration elevation in glucose-induced insulin secretion[J]. J Biol Chem, 1999, 274(36): 25386-25392.
- [9] BARRON J T, GU L, PARRILLO J E. Malate-aspartate shuttle, cytoplasmic NADH redox potential, and energetics in vascular smooth muscle[J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30(8):1571-1579.
- [10] GIBALA M J, MACLEAN D A, GRAHAM T E, et al. Anaplerotic processes in human skeletal muscle during brief dynamic exercise[J]. Journal of Physiology, 1997, 502(3):703-713.
- [11] CONSTANTIN-TEODOSIU D, SIMPSON E J, GREENHAFF P L. The importance of pyruvate availability to PDC activation and anaplerosis in human skeletal muscle[J]. Am J Physiol, 1999, 276: 472-478.
- [12] UEDA H, SUGIYAMA K, TASHIRO S, et al. Mechanism of the protective effect of sodium malate on cisplatin-induced toxicity in mice[J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(2):121-128.
- [13] JANEIRA M A, MAIA J R, SANTOS P J. Citrulline malate effects on the aerobic-anaerobic threshold and in post-exercise blood lactate recovery [J]. Medicine and Science in Sports and Exercise, 1998, 30(5): 659-669.
- [14] 王莹, 冯美云, 周小燕. 苹果酸营养液和游泳对小鼠心肌某些代谢酶活性的影响[R]. 广州: 广州运动医学会, 2000.
- [15] 樊庆敏, 刘刚, 冯美云, 等. 补充苹果酸复合营养液对拳击运动员做功能力的影响[J]. 北京体育大学学报, 2004, 27(10):1356-1358.
- [16] 邱俊强, 谷建民, 冯美云. 有氧运动中影响运动能力的代谢因素[J]. 北京体育大学学报, 2004, 27(7): 903-907.
- [17] 邱俊强, 冯美云, 杨旭, 等. 补充苹果酸低聚糖饮料对自行车运动员有氧做功能力的影响[J]. 体育科学, 2004, 24(9):24-27.
- [18] RUSSELL I J. Treatment of fibromyalgia syndrome with super malic[J]. J Rheumatol, 1995, 22(5): 953-958.
- [19] BENDAHAN D, MATTEI J P, GHATTAS B, et al. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle[J]. Br J Sports Med, 2002, 36: 282-289.
- [20] BOBYLEVA-GUARRIERO V, LARDY H A. The role of malate in exercise-induced enhancement of mitochondrial respiration[J]. Arch Biochem Biophys, 1986, 245(2): 270-276.
- [21] BOBYLEVA-GUARRIERO V, WEHBE R S, LARDY H A. The role of malate in hormone-induced enhancement of mitochondrial respiration [J]. Arch Biochem Biophys, 1986, 245(2): 477-482.
- [22] 梅郁, 张缙. L-苹果酸代谢与运动[J]. 中国运动医学杂志, 2005, 24(4): 509-511.
- [23] 谭光强, 郑企琨, 谭丽娟, 等. 两种静脉补钾方法的效果比较[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(8): 348-350.
- [24] 郑企琨, 谭光强, 谭丽娟, 等. 心脏基础液的药理学实验学研究[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(3): 101-103.
- [25] HOHL C, OESTREICH R, ROSEN P, et al. Evidence for succinate production by reduction of fumarate during hypoxia in isolated adult rat heart cells[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 1987, 259(2): 527-535.
- [26] KOSTIN V I. Effect of malate and NAD on local myocardial contraction during acute coronary occlusion[J]. Bill Eksp Biol Med, 1986, 102(9): 303-305.
- [27] KOSTIN V I. Use of malate and NAD for the correction of the blood supply and oxygen balance of the acutely ischemic myocardium[J]. Farmakol Toksiol, 1986, 49(3): 44-46.
- [28] KOSTIN V I. A preclinical evaluation of the antianginal activity of energy metabolism intermediates[J]. Farmakol Toksiol, 1989, 52(6): 49-52.
- [29] 高群, 贾国良, 王立军, 等. 苹果酸钠对羧基心肌线粒体酶系作用的实验研究[J]. 心脏杂志, 2000, 12(1): 7-9.
- [30] SWIERCZYNSKI J, SCISLOWSKI P, ALEKSANDROWICZ Z, et al. Stimulation of citrate oxidation and transport in human placental mitochondria by L-malate[J]. Acta Biochim Pol, 1976, 23(2-3): 93-102.
- [31] GEREZ DE BURGOS N M, GALLINA F, BURGOS C, et al. Effect of L-malate on pyruvate dehydrogenase activity of spermatozoa[J]. Arch Biochem Biophys, 1994, 308(2):520-524.
- [32] MATSUISHI T, STUMPF D A, CHRISLIP K. The effect of malate on propionate mitochondrial toxicity[J]. Biochem Med Metab Biol, 1991, 46(2): 177-184.
- [33] TABERNER P V, PEARCE M J, WATHINS J C. The inhibition of mouse brain glutamate decarboxylase by some structural analogues of L-glutamic acid[J]. Biochem Pharmacol, 1977, 26(4): 345-349.
- [34] 周红宇, 郑国统, 张士善. 谷氨酸脱羧酶抑制剂 L-苹果酸对小鼠学习记忆的影响[J]. 药理学报, 1996, 31(12): 897-900.
- [35] RUIZ F, ALVAEREZ G, PEREIRA R, et al. Protection by pyruvate and malate against glutamate-mediated neurotoxicity[J]. Neuroreport, 1998, 9(7):277-1282.
- [36] ROBERG B, TORGNER I A, KVAMME E. Inhibition of glutamine transport in rat brain mitochondria by some amino acids and tricarboxylic acid cycle intermediates[J]. Neurochemistry Res, 1999, 24(7): 809-814.
- [37] 周红宇, 胡国新, 陈醒言, 等. L-苹果酸对小鼠脑缺血再灌注损伤后学习记忆的影响[J]. 温州医学院学报, 2004, 31(6): 347-349.
- [38] 丁细桃, 周红宇, 胡国新, 等. L-苹果酸对急性铅中毒小鼠脑组织形态及记忆功能的保护作用[J]. 中国临床康复, 2004, 8(19): 3762-3763.
- [39] DEEHR M S, DALLAL G E, SMITH K T, et al. Effects of different calcium sources on iron absorption in postmenopausal women[J]. Am J Clin Nutr, 1990, 51(1): 95-99.
- [40] 杨军, 祖国栋, 贾丽红, 等. 柠檬酸-苹果酸钙盐在大鼠体内吸收利用的实验研究[J]. 中国公共卫生, 1999, 15(5): 383-384.
- [41] HENRY M H, PESTI G M. An investigation of calcium citrate-malate as a calcium source for young broiler chicks[J]. Poultry Sci, 2002, 81(8): 1149-1155.
- [42] SUGIYAMA K, UEDA H, SUHRAR, et al. Protective effect of sodium L-malate, an active constituent isolated from *Angelicae radix*, on cis-diamminedichloroplatinum (II)-induced toxic side effect[J]. Chem Pharm Bull, 1994, 42(12): 2565-2568.
- [43] UEDA H, SUGIYAMA K, TASHIRO S, et al. Mechanism of the protective effect of sodium malate on cisplatin-induced toxicity in mice[J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(2): 121-128.
- [44] UEDA H, SUGIYAMA K, YOKOTA M, et al. Reduction of cisplatin toxicity and lethality by sodium malate in mice[J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(1): 34-43.
- [45] FRANCONI F, PIZZA L, TRAINA G. Inactivation of the slow calcium current in twitch skeletal muscle fibres of the frog[J]. J Physiol, 1992, 448: 633-653.
- [46] CALLIS A, MAGNAN DE BORNIER B, SERRANO J J, et al. Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels: Study in the animal and in man[J]. Arzneimittelforschung, 1991, 41(6): 660-663.
- [47] 张菊梅, 吴清平, 周小燕, 等. L-苹果酸的生理功能及应用前景[J]. 微生物学通报, 1997, 24(2): 116-117.
- [48] WU J L, WU Q P, YANG X F, et al. L-malate reverses oxidative stress and antioxidative defenses in liver and heart of aged rats[J]. Physiological Research, 2008, 57: 261-268.