智创毒理 青年先行

中国毒理学会第十次全国青年科技大会

主办单位： 中国毒理学会　　**协办单位：** 福建医科大学

论文集

2025年6月20-23日

福州世纪金源会展中心大饭店

中国毒理学会第十次全国青年科技大会

2025年6月20日-22日

目　　次

免疫毒理、临床毒理、检验毒理、应急与中毒救治、毒性病理学研究…… T01
环境毒理、生态毒理、呼吸毒理、工业毒理与职业卫生…… T02
生物技术、药物毒理与安全评价、医疗器械毒理学…… T03
食品毒理与风险评估、生物毒素毒理、饲料与兽医毒理…… T04
放射及特种毒理、纳米与新材料毒理…… T05
神经毒理、药物依赖、表观遗传毒理…… T06
农药、化妆品与新化学品毒理…… T07
生殖与发育毒理、遗传毒理与致癌…… T09
毒物代谢与毒代动力学、毒性通路与分子毒理…… T10
毒理学替代法与转化毒理、类器官与器官芯片毒理学…… T11
分析毒理、毒理组学、计算毒理与人工智能毒理学…… T12
其他…… T13

中国毒理学会第十次全国青年科技大会

（福州）

T01-0001

神经性毒剂中毒治疗药物的新型递药系统研究进展

李　冲[1,2]，杨桂香[1,2]，李丽琴[1*]，陈学军[1*]，韦京辰[2]

（1. 核生化灾害防护化学全国重点实验，北京　102205；2. 桂林医学院药学院，广西 桂林　541100）

摘要：神经性毒剂（如沙林、梭曼、VX等）及有机磷农药中毒是全球范围内威胁公共安全与健康的重大议题。神经性毒剂中毒机制是不可逆抑制乙酰胆碱酯酶（AChE），导致乙酰胆碱在突触间隙积累，引发神经信号传导紊乱。传统解毒剂（如阿托品、肟类化合物）虽能部分缓解中毒症状，但仍存在药效窗口期短、靶向性不足、血脑屏障穿透率低、副作用大等不足。近年来，随着纳米技术、生物材料及分子药理学的发展，基于新型递药系统的解毒策略在延长药物半衰期、增强靶向递送、降低全身毒性等方面展现出潜力。

脂质体作为一种新型递药载体，通过包载活性药物显著改善药代动力学特性。研究表明，负载HI-6的聚乙二醇化脂质体显著延长药物半衰期并提升脑脊液浓度，急性中毒小鼠实验中生存率显著提高，证明其在急性中毒救治中的优势。纳米颗粒技术通过尺寸效应和表面修饰实现快速脑靶向递送，转铁蛋白修饰的介孔二氧化硅纳米颗粒负载HI-6后能快速恢复脑内AChE活性，显著提升小鼠生存率。分子印迹聚合物纳米颗粒通过非共价结合增强AChE活性，解决了传统肟类药物对“老化”酶无效的问题。生物仿生技术开发的红细胞膜包覆纳米颗粒，保留膜结合型AChE活性，特异性结合有机磷化合物，在致死剂量对硫磷攻击下实现100%生存率，且无肝毒性，克服了传统解毒剂的毒性和免疫反应问题。

新型递药系统通过解决传统疗法的半衰期短、脑靶向性差及副作用显著等核心问题，为神经性毒剂中毒防治提供了解决方案。未来研究应聚焦于多药协同递送系统及智能化释药机制，以应对未知神经毒剂的广谱威胁，推动临床转化应用。

关键词：神经性毒剂；脂质体；纳米颗粒；生物仿生技术；新型递药系统

通讯作者：陈学军，E-mail：chenxuejun86@sina.com；李丽琴，E-mail：llq969696@126.com

T01-0003

N-甲基-N-亚硝基脲引起人源性ras转基因小鼠胸腺淋巴瘤免疫学分型

马梦歌[1,2]，宁钧宇[1,2*]

（1. 首都医科大学公共卫生学院，北京　100069；2. 北京市疾病预防控制中心，北京　100013）

摘要：目的　淋巴瘤是人类免疫系统最常见的恶性肿瘤，随着遗传学和分子生物学的发展，人们对淋巴瘤有了更深的认识，但确切机制至今尚未完全阐明。本研究旨在利用N-甲基-N-亚硝基脲（MNU）诱导一代人源性ras转基因小鼠CB6F1（+）及其同窝阴性小鼠CB6F1（-）以及二代人源性ras转基因小鼠CB6F2（+）建立胸腺淋巴瘤动物模型，通过对其病理特征和免疫表型的分析，对胸腺淋巴瘤进行分型，为其发病机制、生物学特征及侵袭转移等的研究提供依据，并为我国自主研发的C57-ras转基因小鼠动物模型提供背景数据。

方法：通过MNU单次腹腔注射（75mg/kg bw）CB6F1（+）（共43只，雌性21只，雄性22只）、CB6F1（-）（共50只，雌雄各半）以及CB6F2（+）（共25只，雌性11只，雄性14只）的方式诱导建立胸腺淋巴瘤动物模

型。研究期间观察动物一般情况变化，对濒死及死亡小鼠进行解剖观察，第26周人道处死存活小鼠，收集胸腺淋巴瘤及主要脏器。应用HE染色及免疫组化化学方法（所选抗体有CD3、CD20、PCNA、TdT、CD10、PD1、CXCL13、Bcl6）对胸腺淋巴瘤及其侵袭脏器进行分析。

结果：26周实验结束时，CB6F1（+）小鼠肿瘤发生率为74.4%，CB6F1（-）小鼠肿瘤发生率为48.0%，CB6F2（+）小鼠肿瘤发生率为72.0%。MNU诱导产生的肿瘤主要为胸腺淋巴瘤，其他肿瘤包括肺腺瘤、胃肠道肿瘤等。大体观察该肿瘤是前纵膈胸腺肿瘤，胸腺体积明显增大，色白或淡黄，边界清晰、无包膜，质软，部分小鼠胸腺肿瘤与胸壁、心、肺等组织粘连严重；胸腔偶见血性积液；多伴有程度不同的肝、脾肿大；偶见肿大的淋巴结。镜下观察胸腺肿瘤的正常胸腺结构被破坏，皮质、髓质消失，肿瘤细胞成分单一，中等大小；细胞核大，细胞质稀少，核质比高；星空现象常见；肿瘤侵袭性较高，可累及心、肝、脾、肺、肾、空肠、十二指肠、膀胱、前列腺及肾上腺等。免疫组化结果显示，所有胸腺肿瘤组织及转移性肿瘤组织CD3、PCNA及TdT结果均为阳性，所有胸腺肿瘤组织及除脾脏外的转移性肿瘤组织CD20、CD10、PD1及CXCL13结果均为阴性，部分脾脏转移淋巴瘤CD20、PD1及CXCL13为散在阳性。

结论：MNU单次腹腔注射诱导CB6F1（+）、CB6F1（-）及CB6F2（+）转基因小鼠产生的胸腺肿瘤均为T细胞来源的淋巴母细胞淋巴瘤。

关键词：胸腺淋巴瘤；C57-ras转基因小鼠；N-甲基-N-亚硝基脲（MNU）

通讯作者：马梦歌，E-mail：mmghzd@163.com

T01-0004

急性敌草快中毒患者的分诊与预后严重程度指标：一项多中心前瞻性队列研究

凌阅微[1]，毛征生[2]，刘 稳[3]，周楚涵[3]，李锦泉[3,4]，姜丽丽[3]，李 蒙[2]，赵红梅[5]，聂时南[6]，吴 超[7]，陈建军[8]，陈意飞[9]，柏广富[10]，任国强[11]，徐佳宁[12]，郑 瑜[3]，陈 峰[2]，张劲松[2,3]，孙 昊[1,2*]

（1. 南京鼓楼医院，江苏 南京 210008；2. 南京医科大学，江苏 南京 211166；3. 江苏省人民医院，江苏 南京 210029；4. 广州医科大学第一附属医院，广东 广州 510120；5. 淮安市第一人民医院，江苏 淮安 223300；6. 东部战区总医院，江苏 南京 210002；7. 宿迁市第一人民医院，江苏 宿迁 223800；8. 盐城市第一人民医院，江苏 盐城 224008；9. 扬州大学附属医院，江苏 扬州 225000；10. 无锡惠山人民医院，江苏 无锡 214187；11. 江苏大学附属医院，江苏 镇江 212001；12. 江阴市人民医院 江苏 江阴 214400）

摘要：目的 敌草快中毒具有较高的死亡率，但当前缺乏可快速评估死亡风险的工具，尤其是在不同医疗资源条件下，统一的评估标准尚未建立。本研究旨在开发并验证两种用于评估急性敌草快中毒死亡风险的严重程度指标，分别适用于患者入院初期的分诊判断与后续的预后评估，从而为急诊临床提供个体化决策支持。

材料与方法：本研究为多中心前瞻性队列研究，纳入了2022年2月至2023年7月间江苏省36家医院204例经确诊的急性敌草快口服中毒患者。模型开发使用南京医科大学附属医院106例患者数据，其余35家医院的98例患者数据用于外部验证。本研究分别构建了两个模型：基于患者入院时可获取的基本信息的分诊模型和进一步纳入血液检查结果的预后模型。变量筛选过程采用Boruta算法结合逐步Cox回归，模型建立使用Cox比例风险回归，并针对模型的稳定性和泛化能力进行了内部与外部双重验证。模型效果通过一致性指数、灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值进行评价，同时构建列线图与在线交互平台，以辅助医生快速进行个体化风险评估。

结果：分诊模型最终纳入四个变量：年龄、自述暴露量、心率和格拉斯哥昏迷指数。在外部验证集中，该模型一致性指数为0.79，表现出良好的预后预测能力。其特异性较高，可有效识别低风险患者，适用于初步

分诊场景，特别是在缺乏实验室检测条件下具有实际应用价值。预后模型进一步加入基于血液检查的生物标志书数据，最终纳入年龄、敌草快血药浓度、白细胞计数和谷草转氨酶水平。外部验证显示其一致性指数为0.82，预测准确性高，尤其在识别高死亡风险患者上表现优异。

结论：本研究建立并验证了两种敌草快中毒严重程度评估工具，分别适用于患者入院初期的分诊判断和后续基于实验室数据的精细化预后评估。分诊模型适合用于缺乏检测条件的环境，可快速筛查高风险患者；预后模型则在检测数据可用后可提高风险预测的准确性。两种模型均经过内部验证与独立样本外部验证，具有良好的稳定性和泛化能力，可为不同层级医疗机构提供实用的风险评估工具，从而提升急性敌草快中毒的诊疗效率与患者预后。

关键词：敌草快；中毒；分诊；预后；生存分析

通讯作者：孙　昊，E-mail：haosun@njmu.edu

T01-0005

NDUFS1上调ENaCa表达促进急性肺损伤中肺泡腔内液体清除

王蒙蒙，陈梦婷，王瑞兰*

（上海交通大学医学院附属第一人民医院急诊危重病科，上海　201620）

摘要：背景和目的　急性肺损伤进程中，肺泡上皮细胞钠通道功能受损，肺泡腔内液体清除障碍，进一步加重气体交换障碍和肺泡损伤，形成肺损伤进展的恶性循环。促进肺损伤进程中肺泡腔内液体清除显得至关重要。线粒体功能障碍是急性肺损伤的研究热点之一。NDUFS1在维持线粒体功能中起重要作用。本研究旨在探讨NDUFS1在急性肺损伤中对肺泡腔内液体清除的作用。

方法：本研究首先建立脂多糖和百草枯诱导的小鼠急性肺损伤模型，并在体外用百草枯诱导肺泡上皮细胞损伤。使用qRT-PCR、Western Blot、免疫荧光等实验手段检测了NDUFS1在急性肺损伤的体内体外模型中的表达水平。功能研究中，构建敲低或过表达NDUFS1的肺上皮细胞，使用Western Blot、qRT-PCR、HE染色等实验手段探究肺上皮细胞NDUFS1对ENaCa的作用。机制的探索中，我们使用比色法、WST-8法和荧光探针法等实验方法检测了NDUFS1缺失对肺上皮细胞线粒体功能的影响。使用Western Blot、肺湿干比检测、肺含水量检测和HE染色等实验手段阐明了NDUFS1调控ENaCa的机制。

结果：急性肺损伤小鼠模型肺组织中NDUFS1表达下降，体外诱导肺上皮细胞损伤中NDUFS1表达下降。在体外实验中，敲低肺上皮细胞中NDUFS1可以抑制ENaCa表达，过表达NDUFS1可以减轻肺上皮细胞损伤中ENaCa的表达下降。在体内实验中，抑制肺组织NDUFS1表达可以导致ENaCa表达下降，造成肺泡腔内液体清除障碍。抑制肺上皮细胞NDUSF1表达会导致线粒体功能障碍，如复合体I活性降低、NAD+生成受阻和ROS增加。体外用奥拉帕尼增加肺上皮细胞中NAD+，可以缓解NDUFS1缺乏引起的ENaCa表达下降。体内增加肺组织NAD+可以减轻肺损伤过程ENaCa表达下降，促进肺泡腔内液体清除，减轻肺损伤。

结论：NDUFS1在急性肺损伤小鼠肺组织、体外诱导肺上皮细胞损伤中表达下降。肺上皮细胞NDUFS1在体内体外调控ENaCa表达。NDUFS1通过调控线粒体功能及NAD+生成来上调ENaCa，从而促进肺损伤过程中肺泡腔内液体清除。NDUFS1可能是急性肺损伤治疗的潜在靶点。

关键词：急性肺损伤；NDUFS1；线粒体功能障碍；上皮细胞钠通道；NAD+

第一作者：王蒙蒙，E-mail：wmm1602@163.com

通讯作者：王瑞兰，E-mail：wangyusun@hotmail.com

T01-0006

Model-informed therapeutic window definition to balance the dexamethasone fetal neurodevelopmental toxicity and fetal lung maturation enhancement in women at risk of preterm birth: An insight study for clinical precision medicine

SONG Ling
（北京大学第三医院）

Abstract: Aim Set the therapeutic window of antenatal dexamethasone treatment (ADT) to treat respiratory distress syndrome (RDS), and furtherly recommend the optimal clinical dose regimen.

Method Prenatal dexamethasone exposure (PDE) rats (n=36) were constructed by injecting subcutaneously with either saline, 0.1 and 0.4 mg/kg dexamethasone. Half rats (n=18) were anesthetized and collected fetal lung and brain. Surfactant protein A/-B in fetal lung were quantified as pharmacodynamic (PD) markers and followed by physiologically based pharmacokinetic (PBPK)/PD model development to receive the minimal effective concentration. Half rats (n=18) were given birth naturally, and open field test was performed for offspring on postnatal week 12. RNA-sequencing analysis was performed on fetal hippocampus. Additionally, H19-7/IGR-IR cells were incubated with gradient concentrations of dexamethasone to quantify proteins level related to neurodevelopmental toxicity to receive the maximum tolerant concentration. The therapeutic window was determined by PBPK-PD model simulation. Finally, the optimal dosing regimen in pregnancy was recommended based on the proposed therapeutic windows and simulated PK profiles using published women population PK parameters.

Results An indirect response model driven by dexamethasone fetal lung concentration could well capture the PD characteristics of fetal rat lung development. Offspring in PDE rats showed significant behavioral changes. RNA-seq analysis and cell assays suggest that the neurodevelopmental toxicity might be mediated by Wnt pathway and renin-angiotensin system. The therapeutic window for free dexamethasone concentration in maternal plasma was suggested to be 1.63-17 ng/mL. Finally, the halved dose regimen (i.m., 2.5 mg q12h, 4 times) was proposed to better meet the therapeutic window proposed in this study based on simulation results.

Conclusion This model-informed precision dosing strategy provides a promising approach to facilitate clinical ADT dosing optimization.

Key words: 临床毒理学；定量药理学

Corresponding author: SONG Ling，E-mail：sl_onging@sina.cn

T01-0007

基于双开关适体逻辑门的肿瘤微环境中细胞外囊泡的微流控复制与表型分析

吴秋月，宋彦龄[1*]，朱 琳[1,2*]
（1. 谱学分析与仪器教育部重点实验室，化学生物学系，化学化工学院，厦门大学 361005；
2. 海南省农林环境过程与生态调控重点实验室，环境科学与工程学院，海南大学 570228）

摘要：目的 肿瘤微环境中细胞外囊泡（EVs）的异质性及其动态分泌特性对理解肿瘤进展和免疫调控至

关重要。传统肿瘤组织中EVs的分离方法破坏组织空间架构且无法实时捕获EVs，同时缺乏精准的亚群分析能力。本研究旨在开发一种非侵入的微流控平台，结合双开关适体逻辑门策略，实现肿瘤微环境中EVs的实时捕获、高保真表型分析及其在免疫治疗评估中的应用。

材料和方法：使用PMMA作为微流控芯片的制作材料；构建肿瘤组织培养以及EVs捕获微流控芯片。设计PD-L1和EpCAM特异性适体（Cy5-PD-L1-L、EpCAM-L）及分子信标Connector（FAM/BHQ修饰）。肿瘤源EVs（tEVs）产生FAM荧光恢复与Cy5淬灭的双信号；免疫源EVs无信号响应，实现不同来源EVs的表型分析。对荷瘤小鼠给予PD-1抗体治疗，考察不同疗法肿瘤微环境中肿瘤细胞和免疫细胞来源EVs的表型，分析免疫治疗疗效与EVs表型的相关性。

结果：在微流控芯片中培养肿瘤组织后可成功捕获肿瘤组织中细胞分泌的EVs，并且使用适体双开关逻辑门可特异性鉴定肿瘤组织中肿瘤细胞和免疫细胞分泌的EVs。PD-1抗体治疗显著减小肿瘤体积（剂量依赖性），并增强肿瘤组织中免疫细胞来源EVs的分泌，提示PD-1抗体通过恢复免疫活性促进免疫细胞来源EVs的分泌。

结论：本研究提出了一种基于微流控芯片与双开关适体逻辑门的策略，实现了肿瘤微环境中EVs的实时捕获、精准表型分析及动态监测。该方法保留组织的空间架构，成本低廉，具有高特异性和灵敏度。并且PD-1抗体免疫治疗可通过调节免疫微环境促进免疫细胞来源EVs的分泌，为肿瘤疗效预测和个性化药物筛选提供了新工具。

关键词：肿瘤微环境；细胞外囊泡；微流控技术；核酸适体

基金项目：本项目由国家自然科学基金青年项目C类（22304145），福建省自然科学基金青年项目（2023J05285），厦门市医疗卫生指导项目（3502Z20224ZD1299），国家资助博士后研究人员计划C档资助（GZC20231407），中国博士后科学基金第75批面上资助（2024M751766），中国博士后科学基金第17批特别资助（2024T170506）资助

通讯作者：宋彦龄，E-mail：ylsong@xmu.edu.cn；朱 琳，E-mail：zhulin@hainanu.edu.cn

T02-0001

Effects of phthalate exposure on the male reproductive system and antagonism of lycopene

Yi ZHAO*, Jinlong LI

(College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Objectives Male infertility is an attracting growing concern owing to decline in sperm quality of men worldwide. Phthalates, in particular to di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), affect male reproductive development and function, which mainly accounts for reduction in male fertility. Lycopene (LYC) is a natural antioxidant agent that has been recognized as a possible therapeutic option for treating male infertility. How DEHP causes spermatogenesis disturbance and whether LYC can prevent DEHP-induced male reproductive toxicity have remained unclear.

Methods: In this study, the mice and testicular cell line (GC-1, TM3, TM4) were treated with LYC, DEHP and/or MEHP.

Results: Using in vivo and vitro approaches, we demonstrated that DEHP induced growing developmental disorders, spermatogenic dysfunction, testosterone synthesis disorder, and blood-testis barrier (BTB) destruction. Mechanistically, DEHP induced Sertoli cell ferroptosis by activating transferrin receptor (TFRC)-mediated imbalance in iron homeostasis and lipid peroxidation. Of note, DEHP did not

induce Leydig cell ferroptosis but synergizes Erastin-induced ferroptosis by inhibiting solute carri1er family 7 member 11 (SLC7A11) expression. Furthermore, LYC could reduce the accumulation of DEHP metabolites in mouse testicular tissue, thereby reducing the toxic effect of DEHP. LYC also prevented DEHP-induced male reproductive toxicity by regulating Connexin-43 (Cx43) and testosterone/androgen receptor pathway signaling pathway.

Conclusions: Our study establishes a correlation between ferroptosis and phthalates cytotoxicity, providing a novel view point for mitigating the issue of male reproductive disease and "The Global Plastic Toxicity Debt". This research also provides new evidence for the molecular mechanism of LYC antagonizing phthalate-induced male reproductive toxicity.

Key words: Phthalate; lycopene; ferroptosis; blood-testis barrier; male reproductive

Corresponding Author: Yi ZHAO, E-mail: zhaoyi@neau.edu.cn

T02-0002

DEHP Induced Neurologic Injury by Disrupting Mfn2-mediated ER-Mitochondria Coupling

Yue CHENG, Haoran REN, Jinlong LI, Yi ZHAO*

(College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Objectives Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as the most common phthalate has been extensively used as a plasticizer to improve the plasticity of agricultural products, which pose severe harm to human health. Mitochondrial dynamics and endoplasmic reticulum (ER) homeostasis are indispensable for maintaining mitochondria-associated ER membranes (MAMs) integrity. In this study, we aimed to explore the effect of DEHP on nervous system and its association with the ER-mitochondria interaction.

Methods: In this study, the mice were treated with DEHP for 28 days.

Results: Here, we showed that DEHP caused morphological changes, motor deficits, cognitive impairments and blood-brain barrier disruption in the brain. We also demonstrated that DEHP caused brain morphology and physiopathology injury. The results indicated that DEHP led to the disruption of MAMs integrity and function, the disorder of mitochondrial dynamics and ER stress in mouse brain. The MAMs integrity disruption is likely through its direct interaction with Mfn2-mediated mitochondrial dynamics disorder and PERK-mediated ER stress. We also found that DEHP caused ER stress and triggered UPR activation by mainly activating PERK/eIF2a/ATF4 signaling. Therefore, the disruption of Mfn2-PERK axis-mediated ER-mitochondria interaction is pivotal for DEHP-induced neurotoxicity.

Conclusions: In conclusion, the results suggest that DEHP induces functional and structural deficiencies in nervous system through the ER stress and mitochondrial dynamics imbalance. We also identify Mfn2-PERK axis as a regulator of MAMs and ER-mitochondria interaction. Therefore, our study validates that Mfn2-PERK pathway mediates ER stress and mitochondrial dysfunction, and ultimately MAMs integrity injury and dysfunction. It also provides critical evidence that targeting the Mfn2-PERK interaction may represents a potential approach for phthalates-induced neurological diseases.

Key words: DEHP; Neurotoxicity; Mfn2; PERK; MAMs

First Author: Yue CHENG, E-mail: chengyue99617@163.com

Corresponding Author: Yi ZHAO, E-mail: zhaoyi@neau.edu.cn

T02-0003

DEHP induced intestinal inflammation and barrier dysfunction by inhibiting AQP1

Yijia SONG, Ming LOU, Jinlong LI, Yi ZHAO*

(College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Objectives Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) is frequently used as a plasticizer to enhance plasticity and durability of agricultural products, which pose adverse effects to human health and environment. Aquaporin 1 (AQP1) is a main water transport channel protein and involved in the maintenance of intestinal integrity. The intestinal barrier is a critical function of the intestinal tract, by which the body can prevent the invasion of toxins, antigens and microorganisms, while allowing the absorption of nutrients. However, the impact of DEHP exposure on gut health and its potential mechanisms remain elusive.

Methods: In this study, the mice were treated with DEHP for 28 days.

Results: Here, we determined that DEHP exposure induced compromised duodenum structure, which was concomitant with mitochondrial structural injury of epithelial cells. Importantly, DEHP exposure caused duodenum inflammatory epithelial cell damage and strong inflammatory response accompanied by activating TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway. The results also indicated that DEHP induces intestinal barrier dysfunction and damage in mice. Mechanistically, DEHP exposure directly inhibits the expression of AQP1 and thus leads to inflammatory response, ultimately disrupting duodenum integrity and barrier function. Therefore, our findings demonstrated that DEHP exposure could induce inflammation and thus disrupt intestinal barrier through the inhibition of AQP1.

Conclusions: In conclusion, the results prove that DEHP exposure induces intestinal inflammatory response through inhibition of AQP1 expression, ultimately disrupting intestinal mucosa integrity and resulting in impaired intestinal barrier function. These findings provide a study route into preventive treatment for phthalate-induced intestinal disorders and indicates that AQP1 is a potential therapeutic target for patients with various intestinal inflammatory diseases.

Key words: DEHP; AQP1; Barrier disruption; Intestinal integrity; Inflammation

First Author: Yijia SONG, E-mail: songyijia02@163.com.

Corresponding Author: Yi ZHAO, E-mail: zhaoyi@neau.edu.cn.

T02-0004

Zearalenone induces porcine immature Sertoli cell ferroptosis via inhibiting Ambra1-mediated mitophagy

Shangjia YANG, Ziyan HU, Jinlong LI, Yi ZHAO*

(College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Objectives Zearalenone (ZEA) is an estrogen-like mycotoxin that is a common contaminant in cereal crops around the world. Ferroptosis, an iron-dependent form of cell death, is generally considered a type of ROS-dependent cell death. Ambra1 can be recruited by Parkin during mitochondrial depolarization and activates class III PI3K to form autophagosomes around mitochondria. How ZEA

causes porcine immature Sertoli cell ferroptosis and its association with Ambra1 have remained unclear.

Methods: In this study, the porcine immature Sertoli cell line (ST) was treated with ZEA.

Results: Using in vitro approach, we found that ZEA exposure caused structural damage and mitochondrial morphological changes, such as decreased or absent mitochondrial crest, ruptured mitochondrial membranes and mitochondrial shrinkage. The result showed that ZEA exposure induced glutathione depletion and lipid peroxidation, which are hallmarks of ferroptosis. ZEA exposure activated and upregulated indicators related to ferroptosis. ZEA exposure also suppressed autophagy and mitophagy-related proteins in ST cells. Furthermore, ZEA exposure resulted in a rapid increase in intracellular and mitochondrial Fe^{2+} levels. Of note, overexpression of Ambra1 inhibited ZEA-induced cellular oxidative stress, lipid peroxidation, increase of Fe^{2}+ levels and glutathione metabolism disorder, which are hallmarks of ferroptosis. Therefore, ZEA could induce porcine immature Sertoli cell ferroptosis via inhibiting Ambra1-mediated mitophagy

Conclusions: In conclusion, our findings suggest that ZEA induces ferroptosis by inhibiting Ambra1-mediated mitophagy in ST cells. Our results offer unique insights into the importance of Ambra1. The results presented herein offer a novel mechanism by which Ambra1 may prevent both the initiation and progression of ferroptosis, particularly in male reproductive disorders. Such a paradigm not only presents an effective prevention strategy for ferroptosis, but also provides a useful mitophagy-regulation method to relieve male reproductive injury.

Key words: Zearalenone; ferroptosis; Ambra1; Sertoli cell; mitophagy

First Author: Shangjia YANG, E-mail: ysj3314@163.com

Corresponding Author: Yi ZHAO, E-mail: zhaoyi@neau.edu.cn

T02-0005

Lycopene alleviates fumonisin B1-induced chicken hepatocyte PANoptosis by regulating SIRT1-mediated mitophagy

Xueqi WANG, Ruiqi LIU, Jinlong LI, Yi ZHAO*

(College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Objectives Mycotoxin contamination is a universal agricultural problem and a critical health issue. Fumonisin B1 (FB1) is a kind of the most toxic and extensive fumonisins that exists in various products and foods. Lycopene (LYC) as a natural carotenoid is becoming increasingly favored owing to its oxidation resistance. How FB1 causes liver damage and the role of LYC in it have remained unclear. Here, we aim to explore the mechanism of FB1-induced hepatotoxicity and antagonism of LYC.

Methods: In this study, the LMH cells were treated with FB1 and LYC for 24 h. CCK8 assay was used to evaluate cell viability. Apoptosis was detected by the AV/PI staining apoptosis detection kit. Subsequently, the mechanism was further analyzed and verified through western blotting (WB) and immunofluorescence (IF) analysis. Besides, molecular docking and bioinformatics analysis were used for validation.

Results: In this study, our findings indicated that LYC mitigated FB1-induced mitochondrial structure damage and loss of mitochondrial function, reducing apoptosis and oxidative injury in chicken

hepatocyte. Furthermore, LYC decreased the expression of PANoptosis-related signal molecules that FB1-upregulated. LYC relieved FB1-induced reduction in SIRT1 and Ac-FOXO1 protein expression, which then facilitated mitophagy effects of engulfing and clearing damaged mitochondria. Most importantly, SIRT1 knockdown inhibited the protective effects of LYC in FB1-induced mitochondrial damage and PANopotisis. Above all, we found that LYC alleviated fumonisin B1-induced chicken hepatocyte PANoptosis by regulating SIRT1-mediated mitophagy.

Conclusions: Our study suggested that LYC targeted the SIRT1, alleviating FB1-induced mitophagy decline involving FOXO1-mediated mitophagy, which in turn inhibited the occurrence of PANoptosis in chicken hepatocytes. The findings showed the modulation of SIRT1, expounding the function of SIRT1-FOXO1 axis-mediated mitophagy in chicken hepatocyte injury. More importantly, this study presents a crucial insight into SIRT1 can serve as a target for regulating mycotoxins-induced chicken hepatocyte impairment.

Key words: Sirtuin 1; hepatotoxicity; fumonisin B1; lycopene; PANopotisis

First Author: Xueqi WANG, E-mail: 974531810@qq.com

Corresponding Author: Yi ZHAO, E-mail: zhaoyi@neau.edu.cn

T02-0006

TBBPA induced hepatocyte ferroptosis by promoting ferritinophagy in mice

Ruiqi LIU, Yue CHENG, Jinlong LI, Yi ZHAO*

(College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Objectives Tetrabromobisphenol A (TBBPA) is the most widely used brominated flame retardant and has been identified as emerging widespread pollutants. Ferroptosis, a recently characterized form of iron-dependent cell death, is related to a wide range of liver diseases. Ferritinophagy as a novel selective form of autophagy functions in iron processing is essential to induce ferroptosis. Poly(rC)-binding protein 1 (PCBP1) is an iron chaperone involved in iron loading to ferritin. Nevertheless, the potential health risk caused by TBBPA in mammals is unknown. Thus, this study is conducted to explore the molecular mechanism of TBBPA-induced liver injury and the unique role of PCBP1 in it.

Methods: In this study, the mice were treated with TBBPA for 28 days. Subsequently, the mechanism was further analyzed and verified through western blotting (WB) and immunofluorescence (IF) analysis. Besides, molecular docking and bioinformatics analysis were used for validation.

Results: In this study, our findings indicated that TBBPA exposure caused hepatic pathological injury and hepatocyte mitochondrial morphological changes, such as decreased or absent mitochondrial crest, ruptured mitochondrial membranes and mitochondrial shrinkage. The result showed that TBBPA exposure exacerbated glutathione depletion and lipid peroxidation, which are hallmarks of ferroptosis. Consistent with the results in vivo, TBBPA exposure activated ferritinophagy and upregulated indicators related to ferroptosis in hepatocytes. Of note, overexpression of PCBP1 inhibited TBBPA-induced ferroptosis by reducing overstimulated ferritinophagy.

Conclusions: Our study showed that TBBPA targeted inhibition of PCBP1 protein and thus resulted in excessive stimulation of ferritinophagy, leading to hepatocyte ferroptosis. Given the potential role of PCBP1 in hepatocyte, our work uncovers a novel mechanism by which PCBP1 plays a therapeutic role in the liver damage, especially in flame retardant-induced liver toxicity. Moreover, our findings proposes

a unique insight which PCBP1 serves as a pivotal target for improving liver health.

Key words: TBBPA; PCBP1; Ferritinophagy; Ferroptosis; Hepatocyte

First Author: Ruiqi LIU, E-mail: 1640259989@qq.com

Corresponding Author: Yi ZHAO, E-mail: zhaoyi@neau.edu.cn

T02-0007

Ferritinophagy mediated by the AMPK-ULK1 axis is involved in glufosinate ammonium-induced testicular toxicity in mice

Fan YANG, Dianyun WANG, Caiying ZHANG, Jirong CHEN, Yi LI, Penghui LIU, Huabin CAO, Xueyan DAI*

(Jiangxi Provincial Key Laboratory for Animal Health, Institute of Animal Population Health, College of Animal Science and Technology, Jiangxi Agricultural University, Nanchang, Jiangxi 330045*, China)*

Abstract: Objective In recent decades, male reproductive function has exhibited a persistent decline, characterized by a sustained reduction in both sperm quality and key hormone levels, such as testosterone. A growing body of evidence suggests that male semen quality is influenced by multiple factors, among which environmental pollutants have garnered increasing scientific attention. With the advancement of modern agriculture, pesticides have played a significant role in enhancing agricultural productivity. The broad-spectrum, non-selective herbicide glufosinate-ammonium (GLA) is widely used in many countries; however, its potential reproductive toxicity remains poorly understood. Ferroptosis, a novel form of cell death triggered by iron-dependent lipid peroxidation, has emerged as a potential mechanism underlying the toxicity induced by various agents. This study aimed to investigate the toxicological effects and underlying mechanisms of GLA on testicular tissues, with a specific focus on Sertoli and Leydig cells in mice. The research sought to determine whether GLA-induced testicular toxicity is mediated through ferroptosis. Furthermore, the study explored the role of autophagy, particularly NCOA4-mediated ferritinophagy, and the AMPK-ULK1 signaling pathway in GLA-induced ferroptosis. The findings aim to elucidate the molecular mechanisms of GLA-induced reproductive toxicity and propose potential preventive and therapeutic strategies to mitigate its adverse effects on male fertility.

Materials and Methods: In this study, mice, Sertoli cells, and Leydig cells were utilized to establish GLA preconditioning models to investigate the effects of GLA on testicular tissue and cells, with a specific focus on the regulatory mechanisms of ferritinophagy and ferroptosis. For in vivo evaluation, following a 7-day adaptive feeding period, a total of 72 male specific pathogen-free (SPF) Kunming (KM) mice aged five weeks were randomly allocated into three groups (n=24 per group). Based on preliminary experiments, mice were administered GLA via oral gavage at doses of 20 mg/kg body weight (BW) (L-GLA) and 60 mg/kg BW (H-GLA), respectively. Mice in the control group received an equivalent volume of deionized water via intragastric administration. At 10 weeks of age, all mice were anesthetized and euthanized for tissue collection, after which various physiological and biochemical parameters were assessed. For in vitro evaluation, TM3 (Leydig cell line) and TM4 (Sertoli cell line) cell lines were employed. Cells were pretreated with GLA, and a series of cellular responses, including viability, apoptosis, and oxidative stress, were subsequently evaluated. Additionally, pharmacological inhibitors and siRNA knockdown techniques were utilized to modulate autophagy and ferroptosis pathways. Key protein expression and subcellular localization were validated using standard molecular biology tech-

niques, including Western blotting and immunofluorescence.

Results: Concurrently, our study reveals that GLA can induce ferroptosis in Sertoli and Leydig cells, as indicated by the dose-dependent increases of intracellular iron levels, lipid peroxidation, and cell death. Additionally, both the lipid ROS scavenger Fer and the iron chelator DFP were found to mitigate GLA-induced cell death. Intriguingly, our findings suggest that GLA-induced ferroptosis is dependent on autophagy, as the use of pharmacological inhibitors (3-MA, CQ, Baf-A1) or ATG5 gene knockout markedly reduced ferroptosis induced by GLA. We also demonstrated that NCOA4-mediated ferritinophagy, which involves the autophagic degradation of the primary intracellular iron storage protein ferritin, is essential for GLA-induced ferroptosis by showing that NCOA4 knockdown decreased intracellular iron levels and attenuated lipid peroxidation, eventually alleviating GLA-induced cell death. Moreover, we observed that inhibition of the AMPK-ULK1 pathway activity by knockdown of AMPK expression significantly reduced the mtROS level and alleviated GLA-induced ferroptosis.

Conclusion: In conclusion, our data support the notion that disruptions of iron homeostasis modulated by ferritinophagy in Sertoli and Leydig cells play an important role in the testicular toxicity induced by GLA. An increase in the levels of mtROS and Fe^{2+} induces lipid peroxidation, leading to the activation of ferroptosis. This process is regulated through the AMPK-ULK1 signaling pathway and hinges on the ferritinophagy mechanism governed by NCOA4. Additionally, inhibition of autophagic lysosome formation and ferroptosis has been shown to effectively mitigate the cellular damage caused by GLA exposure. We believe that this investigation offers novel perspectives on the testicular toxicity resulting from GLA exposure and indicates potential preventative and therapeutic strategies for dysgenesis.

Key words: Glufosinate-ammonium; Testicular toxicity; AMPK-ULK1 axis; Ferritinophagy; Ferroptosis

Corresponding author: Xueyan DAI, E-mail：18722280937@163.com

T02-0008

氧化应激在白藜芦醇缓解苯醚甲环唑所致斑马鱼神经毒性中的作用机制

刘春兰[1]，杨月华[2]，朱建胜[3*]

（1. 江苏卫生健康职业学院，南京 211800；2. 江苏省卫生健康发展研究中心健康促进研究部，国家卫生健康委避孕药具警戒与生育力监测重点实验室，南京 210036；3. 南京中医药大学，南京 210023）

摘要：目的 苯醚甲环唑（DIF）是一种常用的三唑类杀菌剂，被广泛应用于农作物病害的防治中，在水体和水生生物中均可检出。本研究旨在阐明DIF暴露引起斑马鱼神经毒性及白藜芦醇（RES）在其中的保护作用机制。

方法：利用斑马鱼在体实验，将斑马鱼胚胎暴露于DIF（0.6和1.2 mg/L），采用毒理学方法评价斑马鱼的发育毒性，运用行为分析系统和神经元标记的转基因斑马鱼（*HuC：egfp*和hb9：egfp）评价斑马鱼的神经毒性，采用ELISA、吖啶橙染色和qRT-PCR等方法检测胆碱酯酶、氧化应激、凋亡及神经发育等相关基因及信号通路的分子表达，并通过RES进一步分析氧化应激和凋亡在DIF所致斑马鱼神经毒性中的作用。

结果：（1）DIF对斑马鱼的一般发育毒性：DIF引起斑马鱼孵化延迟、死亡率升高、自发活动异常、心率降低、畸形率升高。（2）DIF引起斑马鱼神经行为学改变：DIF引起斑马鱼运动距离和时间减少、运动轨迹和顺时针旋转时间降低。（3）DIF对斑马鱼的神经毒性：DIF诱发斑马鱼中枢神经元和运动神经元发育异常、胆碱酯酶活性降低及神经发育相关基因（*elavl3*等）表达异常，提示DIF所致的神经毒性。（4）氧化应激和凋亡在DIF所致斑马鱼神经毒性中的作用：DIF可引起ROS蓄积、抗氧化酶（SOD等）及相关基因（*sod1*等）表达的

异常、脑组织中凋亡小体增加及凋亡相关基因(*p53*等)表达降低,表明DIF可通过诱导氧化应激和凋亡引起斑马鱼神经毒性。(5)RES对DIF所致斑马鱼神经毒性的缓解作用:RES可显著抑制DIF诱导的氧化应激和凋亡,缓解神经元异常,明显改善异常行为和发育毒性,进一步确认了氧化应激和凋亡在DIF所致神经毒性中的关键作用。

结论:DIF可诱发氧化应激,引起神经元凋亡,促使神经元发育异常,最终导致行为异常。研究结果有助于阐明DIF暴露的神经毒性机制,为三唑类杀菌剂的发育毒性研究提供新的思路和预防策略。

关键词:苯醚甲环唑;神经毒性;氧化应激;凋亡;白藜芦醇

基金项目:本研究受江苏省自然科学基金(BK20241103),江苏省高等学校基础科学(自然科学)研究面上项目(24KJB330001),2024年度开放课题经费资助(JSHD202402),江苏省科教能力提升工程专项经费资助(ZDXYS202210),江苏卫生健康职业学院校级科研项目(JKB202401),现代毒理学教育部重点实验室(南京医科大学)的资助。

通讯作者:朱建胜,E-mail:jianshengzhu@njucm.edu.cn

T02-0009

Association of ethylene oxide exposure with serum neurofilament light chain levels among American adults

Xiuwen YANG, Zhaoyi LIU, Jingfu QIU*

(Yixueyuan Road, Yuzhong District, Chongqing, 400016, People´s Republic of China)

Abstract: Objective This study investigates the association between ethylene oxide (EO) exposure and serum neurofilament light chain (NfL) levels in American adults. Understanding the potential neurotoxic effects of EO, commonly used in industrial settings and as a sterilizing agent, is crucial for public health.

Materials and Methods: Data were analyzed from 559 adults participating in the 2013–2014 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Ethylene oxide (EO) exposure was measured by quantifying hemoglobin adducts of ethylene oxide (HbEO), while serum neurofilament light chain (NfL) levels were quantified using a fully automated immunoassay system. Multiple linear regression models were applied to assess the relationship between log-transformed HbEO and serum NfL levels. Additionally, subgroup analyses and mediation analyses were conducted to explore variations in the associations and the potential mediating effects of metabolic factors.

Results: The association between ln-HbEO and ln-sNfL was evaluated using multiple linear regression models. Including ln-sNfL as a continuous variable demonstrated a positive correlation between ln-HbEO and ln-sNfL across all models (Crude model: β = 0.06, 95% CI: 0.00–0.12; SE = 0.027; p = 0.036; Model 1: β = 0.08, 95% CI: 0.01–0.15; SE = 0.028; p = 0.032; Model 2: β = 0.07, 95% CI: 0.00 – 0.14; SE = 0.025; p = 0.044). When ln-sNfL was categorized into quartiles, the highest quartile showed a 0.25-unit increase in ln-HbEO compared to the lowest quartile (Q1) after adjusting for covariates (β = 0.25, 95% CI: 0.03 – 0.46; SE = 0.095; p = 0.038). Restricted cubic spline analysis confirmed a positive relationship between ln-HbEO and ln-sNfL after adjusting for covariates (p for nonlinear = 0.1249). Subgroup analyses revealed significant correlations despite non-significant interaction effects (p for interaction > 0.05). A positive correlation was noted in the 40–59 age group (β = 0.06, 95% CI: 0.00–0.12), while the association in those aged ≥60 was slightly stronger but not significant (β = 0.08, 95% CI: −0.02–0.18). Additionally, a robust relationship was observed among heavy drinkers

(β = 0.10, 95% CI: 0.02−0.17), indicating potential synergistic effects contributing to neural damage. Mediating factors between HbEO and serum NfL were assessed, including the potential role of serum NfL in the HbEO-depression relationship. No significant mediating effects were found for blood pressure, blood glucose levels, blood lipids, or BMI, nor did mediation analysis support a role for serum NfL. Sensitivity analyses across various datasets confirmed the positive correlation between EO exposure and serum NfL levels, reinforcing the robustness of these findings.

Conclusion: This study demonstrates a significant positive correlation between EO exposure and serum NfL levels in a representative U. S. adult population, indicating EO´s potential neurotoxicity. These findings highlight the neurotoxic effects of environmental pollutants and the need to protect public health from harmful chemical exposures.

Key words: NHANES; adults; ethylene oxide; neurofilament light chain; neurotoxicity

Corresponding author: Xiuwen YANG, E-mail: yangseven@126.com

T02−0010

Toxicity mechanism and mitigation measures of heavy metal pollution of Lake Hulun on carp (Cyprinus carpio)

Hongmin LU, Mingwei XING*

(College of Wildlife and Protected Area, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract: Objective Hulun Lake is the largest freshwater lake in northern China, playing an irreplaceable role in protecting biodiversity, regulating regional climate, maintaining the ecological balance of grassland and safeguarding the ecological security of northern China. Hulun Lake once suffered a severe ecological crisis. Hulun Lake still has heavy metal pollution, of which arsenic pollution is more significant. Environmental pollution caused by arsenic and its compounds is known as arsenic contamination. In addition, the widespread use of arsenic compounds, the production of arsenic-containing pesticides, arsenic-enriched water used for irrigation, and arsenic contamination of foodstuffs from coal combustion are all significant sources of arsenic contamination. Arsenic is considered a persistent pollutant capable of causing long-term pollution of the environment and powerful teratogenic effects on aquatic organisms, such as fish, which can lead to health risks and even deaths. Arsenic contamination has become a significant global public health threat. Epidemiologic studies and laboratory investigations have widely shown that arsenic exposure is an important causative factor in kidney disease. Zinc is considered a natural preventive and therapeutic agent that can act as a detoxifying agent by scavenging free radicals, binding to heavy metal elements and other pathways to enhance antioxidant action against damage from exogenous substances. The carp is one of the economically important fish species in global aquaculture. Due to its wide distribution and representation in the aquaculture industry, it is often used as an aquatic model animal for toxicological studies. The kidney is an important detoxification and secretion organ in animals, and its health and integrity are crucial to the body´s normal physiological function. The role of zinc on arsenic-induced kidney injury in fish needs further study. Therefore, in the present study, we used an ex vivo arsenic exposure model to investigate the mechanisms of arsenic-induced renal injury, especially the role of iron death and its regulatory mechanisms, and to assess the anti-pollution effect of zinc supplementation.

Methods: In this study, the heavy metal pollution of Lake Hulun was investigated through a combination of field research and experimental validation. In the field part, the heavy metal pollution of Lake Hulun was investigated. In the experimental validation part, in vivo and in vitro test models were established using carp and CIK cell lines, and control, zinc, arsenic and combined exposure groups (*n*=30) were set up to investigate the antagonistic effect of zinc on arsenic toxicity and the mechanism of action.

Results: Hulun Lake water and carp are contaminated with heavy metals such as arsenic, iron and copper, with arsenic contamination being more significant. In carp kidney and CIK cell lines, the arsenic group significantly induced iron death characterized by up-regulation of YAP and TFR expression, increased Fe^{2+}, ROS levels and lipid peroxidation, down-regulation of GPX4, SCL7A11 expression and iron metabolism in renal and CIK cells. Microscopic observations showed mitochondrial shrinkage and increased membrane density. In addition, molecular docking and inhibitor experiments further confirmed the involvement of arsenic in the iron death process through the activation of YAP and TFR, which produced significant pathological damage in carp kidney tissues. The addition of zinc treatment resulted in a significant decrease in cell death rate and down-regulation of YAP and TFR expression, followed by a decrease in Fe^{2+} and ROS levels, alleviation of lipid peroxidation and iron death, and an improvement in renal histopathological damage in carp.

Conclusion: Lake Hulun is still facing heavy metal pollution, with arsenic having the highest ecological risk index. Arsenic exposure increases intracellular $Fe^{2+}$and ROS levels in renal cells through a YAP-TFR-mediated mechanism, triggering oxidative stress and iron death, leading to detachment and vacuolization of renal tubular epithelial cells in carp kidney tissue, and pathological alterations such as enlarged nuclei of epithelial cells, cellular aggregation, disappearance of tubular vesicle lumens, contraction of mitochondria, and changes in membrane density. Zinc alleviates arsenic-induced kidney injury in carp by regulating YAP, TFR, oxidative stress, and reducing intracellular Fe^{2+} levels and lipid metabolism. The present study reveals that zinc protects the carp kidney from arsenic toxicity by inhibiting YAP and lipid peroxidation and reducing iron death induced by the arsenic-activated YAP-TFR pathway. This study provides new insights into environmental toxicological contamination and biosecurity threats caused by industrial and agricultural activities and provides a basis for applying zinc for control.

Key words: Hulun Lake; Heavy metal contamination; Arsenic; Zinc; Carp kidney; Ferroptosis

Corresponding author: Hongmin LU, E-mail: 2459473880@qq.com

T02-0011

香烟烟雾通过m6A甲基化修饰调控PSMD14表达促进肺上皮细胞衰老

陈思贤，李建祥*

（苏州大学）

摘要：目的 香烟烟雾是导致肺功能衰退及衰老相关肺部疾病的重要环境风险因素，其可通过氧化应激、慢性炎症及表观遗传改变等机制诱导肺细胞衰老。然而，其具体分子机制尚未明确。本研究旨在构建香烟烟雾诱导的BEAS-2B细胞衰老模型，结合多组学数据库筛选并验证关键调控基因，进一步探讨其受m6A甲基化修饰调控的可能机制，以期为吸烟相关肺细胞衰老防治提供新靶点。

方法：采用动态香烟烟雾发生装置暴露BEAS-2B细胞于不同浓度（0%、5%、10%、20%、40%）烟雾，CCK8法筛选建模浓度，选定20%浓度构建细胞衰老模型。通过β-半乳糖苷酶染色、qPCR和Western blot

检测TP53、CDKN1A表达，结合ROS探针、γH2AX免疫荧光、端粒长度检测、细胞周期分析及SASP因子ELISA检测评估衰老表型。

利用GEO数据库（GSE994、GSE17913）筛选吸烟相关差异表达基因，结合CellAge数据库交集分析，确定关键衰老调控基因，并通过GSEA功能富集分析及qPCR验证其在烟雾暴露细胞中的表达。构建过表达质粒，转染BEAS-2B细胞后评估目标基因对衰老表型的影响。进一步通过ELISA、meRIP-qPCR及转录因子干扰实验，探讨m6A修饰在关键基因表达调控中的作用，并识别关键甲基转移酶。

结果：成功建立香烟烟雾诱导的BEAS-2B细胞衰老模型，暴露20%烟雾后细胞呈现典型衰老表型：β-半乳糖苷酶阳性率升高，P53/P21表达上调，ROS水平增高，γH2AX阳性率增加，端粒缩短，细胞周期阻滞于G1期，SASP因子（IL6、IL1-α、MMP-3）释放增强。差异分析结合CellAge数据库筛选得到4个候选基因（PSMD14、SOD1、NADK、GAPDH），其中PSMD14表达与烟雾暴露浓度呈正相关，GSEA提示其富集于多条衰老相关通路。PSMD14过表达可加剧BEAS-2B细胞衰老表型，增强P53/P21表达、ROS生成及γH2AX阳性率，提示其在香烟烟雾诱导细胞衰老中发挥关键作用。烟雾暴露提高细胞总m6A水平，m6A抑制剂3-DAA处理后PSMD14表达下调。SRAMP预测并meRIP-qPCR验证显示PSMD14 mRNA上具有显著m6A修饰位点。进一步筛选并验证甲基转移酶METTL14为其主要调控因子，烟雾暴露提升METTL14表达，过表达METTL14可增强PSMD14表达及其mRNA稳定性，干扰METTL14则抑制其表达，证实PSMD14受m6A修饰调控。

结论：本研究明确香烟烟雾可诱导BEAS-2B细胞衰老表型，筛选出关键调控基因PSMD14，并证实其表达受m6A甲基化修饰及转移酶METTL14调控。该研究为吸烟相关肺细胞衰老机制研究提供了新视角，并为相关疾病干预提供潜在分子靶点。

关键词：香烟烟雾；肺细胞衰老；PSMD14；m6A甲基化；METTL14

通讯作者：李建祥，E-mail：aljxcr@suda.edu.cn

T02-0013

双酚A及其替代物诱导的子宫及胎盘损伤机制研究

武小云，岳慧峰，桑　楠*

（山西省太原市小店区坞城路92号，山西大学　030006）

摘要：由于双酚A（BPA）及其替代物在日用品中的大量使用，其对机体的健康风险应引起公众的广泛关注。成年疾病胎源假说认为子宫内环境暴露的风险因素能影响胎儿在敏感窗口期的发育，并增加子代幼年和成年期特定疾病的风险。因此，探究母亲接触双酚类物质对自身生殖系统、孕期母胎交互作用及子代疾病易感性的影响具有重要意义。

在本研究中，我们首先构建了本体BPB/BPAF/BPS小鼠暴露模型并收集子宫和卵巢组织进行高通量测序。形态学评估显示，BPA替代物暴露导致小鼠子宫内膜缩小和卵巢卵泡数量异常。差异基因的疾病映射关系提示其与子宫内膜癌、多囊卵巢综合征等显著相关。其次，通过建立孕期BPB/BPAF暴露模型，在不同发育阶段评估妊娠特征。结果提示孕期母体暴露于BPB/BPAF可导致妊娠后期胎儿体重升高，胎盘运输功能受到干扰。此外，BPAF暴露后成年雌性子代的葡萄糖耐量受损。在上述研究结果的基础上，通过计算模拟和荧光光谱表征甲状腺激素受体（TRs）对污染物的响应情况，发现BPA及其替代物均能成功插入TRs的配体结合腔中，诱导其构象变化、静态猝灭和二级结构的改变。二者的相互作用触发胎盘滋养层细胞凋亡和氧化应激水平的改变，进一步明确了甲状腺激素信号通路可能参与BPA及其替代物介导的胎盘功能障碍。加权综合评估显示，BPAF/BPB/BPE的风险高于BPA。

我们的研究基于细胞-本体-孕期-子代的全生命周期健康效应分析，在转录水平上揭示了BPA及其替代物通过诱导生殖系统和胎盘等母胎界面损伤进而引发子代疾病风险的分子靶点，为环境化学替代品的安全

性评估提供了新思路。

关键词：双酚A及其替代物；生殖系统损伤；母胎交互作用；子代疾病易感性

基金项目：国家自然科学基金（21906099）；国家自然科学基金（22036005）

通讯作者：桑 楠，E-mail：sangnan@sxu.edu.cn

T02-0015

环状RNA circ_CATE在苯并[a]芘诱导人支气管上皮细胞恶性转化中的多重调控机制探究

樊烈阳，邱丽秋，周 芸*

（广州医科大学公共卫生学院，广州 511436）

摘要：目的 苯并[a]芘（BaP）作为I类致癌物，其吸入暴露与肺癌发生密切相关。Wnt/β-catenin是进化保守的促增殖通路，其异常激活是恶性肿瘤发生的重要分子基础。课题组前期基于BaP急性染毒模型，筛选出一种可调控以上通路并影响支气管上皮细胞增殖稳态的环状RNA circ_CATE。鉴于化学致癌过程涉及多阶段、多分子事件参与，circ_CATE是否参与BaP慢性暴露致恶性转化，及其在此过程中是否存在动态的多重调控机制仍待阐明。

方法：采用环境相关低剂量BaP（2.5 μM）长期染毒16HBE细胞，构建恶性转化模型（16HBE-T），动态监测恶性转化发生不同阶段（第20、40、60、80和90代）的恶性表型演进（CCK-8，Edu、克隆形成实验和划痕实验）、Wnt/β-catenin信号通路关键因子β-catenin以及目的circRNA circ_CATE的表达水平（RT-qPCR和Western Blot）。分别构建circ_CATE过表达/敲低的稳转细胞株，联合BaP长期染毒，明确circ_CATE对人支气管上皮细胞恶性转化发生不同阶段的调控作用及差异。结合生物信息学分析，筛选circ_CATE互作的靶miRNA及下游靶基因，并验证相互结合能力。基于circ_CATE对其靶miRNA的动态调控特点，分别探索通过靶标模拟介导的miRNA降解（TDMD）和ceRNA双重调控，实现稳定高活化Wnt/β-catenin通路的分子机制。

结果：经2.5 μM BaP长期染毒的16HBE细胞在90代后成功诱导恶性转化，伴随细胞增殖与迁移能力增强、Wnt/β-catenin信号通路激活以及circ_CATE动态表达（即早期低表达，中后期显著上调）。过表达circ_CATE联合BaP慢性染毒增强了细胞的恶性表型，敲低结果相反。针对该circRNA的下游机制研究发现：（1）恶性转化早期，低表达的circ_CATE通过ZSWIM8泛素连接酶促进AGO2降解（TDMD机制），介导了miR-3529-3p的稳定降低；（2）中后期高表达的circCATE通过ceRNA机制，负向调控miR-3529-3p。挽救实验证实，circ_CATE结合miR-3529-3p，双重调控维持miR-3529-3p低表达，可持续上调下游基因β-catenin，从而促进BaP诱导的恶性转化特征形成。

结论：Circ_CATE在BaP诱导的人支气管上皮细胞恶性转化中具有时序性调控机制，通过与miR-3529-3p结合，发挥双重分子开关作用：早期通过TDMD机制启动Wnt/β-catenin活化，中后期以ceRNA机制维持该通路的高激活状态，从而促进BaP慢性染毒诱导的16HBE细胞恶性转化。

关键词：苯并[a]芘；恶性转化；环状RNA；多重调控

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82173483）；青年科学基金项目（82404214）

通讯作者：周 芸，E-mail：yunz@gzhmu.edu.cn

T02-0016

蛋白磷酸酶2A/Hedgehog信号通路介导巨噬细胞胞作用葬调控纳米微塑料诱导的肺损伤

张佳欣，张雨薇，蔡雨璐，万梦婷，廖婉贞，李梓彦，陈丽萍*
（中山大学公共卫生学院，广州 510080）

摘要：目的 微塑料（Microplastics，MPs）和纳米微塑料（Nanoplastics，NPs）是环境中广泛存在的污染物，可通过消化道摄入经血流进入肺组织，但其诱导肺损伤的分子机制尚未完全阐明。巨噬细胞是炎症反应的核心，阐明其功能对污染物的响应有助于阐明肺脏疾病的发生基础。胞葬作用（Efferocytosis）是巨噬细胞为凋亡细胞举办的盛大葬礼，我们前期数据分析提示巨噬细胞的胞葬作用响应微塑料暴露。然而，巨噬细胞胞葬作用是否参与调控微塑料诱导的肺损伤尚不清楚。蛋白磷酸酶2A（Protein phosphatase 2A）是巨噬细胞功能的重要调节子。然而，PP2A介导特异信号通路是否调控巨噬细胞功能介导微塑料诱导的肺损伤有待阐明。

材料和方法： 用80 nm 聚苯乙烯纳米微塑料（PS-NPs）对骨髓单核细胞特异性PP2A Aα基因敲除小鼠（HO）和野生型（WT）进行灌胃染毒，探讨巨噬细胞PP2A Aα基因缺失对PS-NPs诱导肺毒性的影响，利用生信学分析和体外细胞实验探讨PP2A对巨噬细胞胞葬功能的调控，进一步利用蛋白组学筛查PP2A调控巨噬细胞胞葬功能的分子通路。利用分子对接和体外实验验证筛选通过激活巨噬细胞胞葬功能进而减轻NPs诱导肺损伤的天然小分子药物。

结果： PS-NPs暴露下，HO小鼠比WT小鼠的肺损伤更加显著，且具有性别特异性，其中雌性小鼠的肺部炎症更加严重。生信学分析提示PP2A Aα基因敲除的小鼠巨噬细胞株中的差异表达磷酸肽被富集到吞噬功能相关的通路，且HO小鼠原代巨噬细胞的吞噬功能和胞葬功能也明显受损，提示骨髓单核细胞特异性敲除PP2A Aα基因抑制巨噬细胞胞葬功能。进一步在肺组织中验证发现HO小鼠胞葬作用被抑制，体外细胞实验也支持PP2A Aα基因缺失导致巨噬细胞胞葬缺陷，进而加重PS-NPs诱导的肺损伤。蛋白组学分析和体外实验验证表明PP2A可通过Hedgehog通路介导调控巨噬细胞的胞葬功能。利用分子对接后和体外共培养模型实验发现鹰嘴豆芽素A可显著提高巨噬细胞胞葬功能，减轻PS-NPs诱导的肺炎症反应。

结论： 骨髓单核细胞特异性敲除PP2A Aα基因损害巨噬细胞胞葬功能。巨噬细胞胞葬功能在PS-NPs诱导的肺损伤中起作用，且由PP2A/Hedgehog通路介导。鹰嘴豆芽素A可减轻PS-NPs诱导的肺部炎症损伤，有望成为干预微塑料引起健康损伤的新策略。

关键词：纳米微塑料；炎症反应；巨噬细胞；胞葬作用；PP2A；鹰嘴豆芽素A

通讯作者：陈丽萍，E-mail：chliping@mail.sysu.edu.cn

T02-0017

空气污染代谢特征与代谢功能障碍相关脂肪变性肝病的关联：观察性和孟德尔随机化研究

冉珊珊，张静怡，林华亮*
（中山大学，广州 510000）

摘要：背景与目的 目前，全球超过25%的普通人群和约60%的肥胖者受到代谢功能障碍相关脂肪变性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease，MASLD）的影响，MASLD是全球肝脏相关发病率和死亡率急剧上升的主要原因。空气污染与MASLD风险增加相关，确定与暴露于环境空气污染相关的代谢特征，并探讨其与MASLD风险的关系，评估空气污染对代谢功能和个体代谢物的总体影响有

助于深入了解与空气污染增加MASLD风险相关的潜在机制。

方法：我们利用来自英国生物银行队列的数据。采用双线性插值法评估每个参与者的$PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2和NO_x的年平均浓度。使用弹性网络回归模型分别识别与空气污染相关的代谢物并构建代谢特征。使用Cox比例风险模型分析空气污染物、代谢特征和MASLD之间的关系。使用孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）分析来检查潜在的因果关系。采用中介分析来检验代谢特征在空气污染物与MASLD之间的中介作用。

结果：来自UK Biobank的244,842名参与者被纳入该分析。我们分别鉴定出87、65、76和71种代谢物作为$PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2和NO_x的代谢特征。代谢特征与MASLD风险相关，风险比（hazard ratios，HR）和95%置信区间（95% confidence intervals，95% CI）分别为1.10（1.06，1.14）、1.06（1.02，1.10）、1.24（1.20，1.29）和1.14（1.10，1.19）。$PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2和NO_x与MASLD风险增加相关，其HR（95% CI）分别为1.03（1.01，1.05）、1.02（1.01，1.04）、1.01（1.01，1.02）和1.01（1.00，1.01）。MR分析显示$PM_{2.5}$、NO_2和NO_x相关代谢特征与MASLD之间存在关联，其比值比（odds ratios，OR）及95%CI分别为1.58（1.24，2.00），1.51（1.25，1.82）和1.56（1.21，2.01）。中介分析显示代谢特征在$PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2和NO_x增加MASLD风险中起到中介作用。

结论：$PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2和NO_x相关代谢特征与MASLD可能存在关联，代谢特征介导$PM_{2.5}$、PM_{10}、NO_2和NO_x增加MASLD风险。

关键词：空气污染；代谢功能障碍相关的脂肪变性肝病；代谢组学；代谢特征

通讯作者：冉珊珊，E-mail：ranshsh@mail2.sysu.edu.cn

T02-0018

环境空气污染和气象因素共暴露与接受辅助生殖技术女性妊娠结局的关联性分析：子宫内膜厚度的中介作用

肖佳洺，王冰冰，张 艺，王文祥*

（福建医科大学公共卫生学院，福州 35000）

摘要：背景 以往研究主要关注高浓度环境空气污染物对辅助生殖的影响，且纳入的污染物种类有限。然而，低浓度空气污染物与多种气象因素对辅助生殖技术后妊娠结局的综合影响尚不明确。本研究旨在探讨较低浓度空气污染物和多种气象因素对妊娠结局和获卵数的影响，并探究子宫内膜在其中的中介作用。同时，通过分子生物学分析推测可能的分子机制。

方法：本研究为一项回顾性队列研究，纳入2015至2022年间在福建省某三甲医院医院接受治疗且符合纳入标准的5832名不孕女性。于相关公共数据平台收集六种空气污染物（$PM_{2.5}$，PM_{10}，NO_2，CO，SO_2，and O_3）和六种气象因素（温度、相对湿度、风速、地面气压、紫外线强度、归一化植被指数（normalized difference vegetation index，NDVI））的每日平均水平。采用广义线性（Logistic和线性）回归模型、加权分位数和（WQS）回归模型、分位数g计算（QGC）回归模型和贝叶斯核机（BKMR）回归模型评估污染物对妊娠结局和获卵数的影响。此外，进行中介效应分析评估子宫内膜厚度（endometrial thickness ，EMT）在环境因素暴露与妊娠结局和获卵数之间的中介作用。最后，通过比较毒理基因组学数据库筛选与空气污染物和流产相关的基因用于预测潜在分子机制。

结果：广义线性模型和QGC回归模型结果显示，$PM_{2.5}$（aOR = 1.22，95% CI：1.01～1.47）、温度（aOR = 1.32，95% CI：1.22～1.42）、紫外线强度（aOR = 1.34，95% CI：1.19～1.51）水平与流产呈正相关。SO_2（aOR = 1.3，95% CI：1.09～1.54）和紫外线强度（aOR = 1.24，95% CI：1.06～1.44）水平与早产呈正相关。单一污染物分析发现，$PM_{2.5}$（aOR = 1.12，95% CI：1.04～1.21），PM_{10}（aOR = 1.12，95% CI：1.05～1.20），NO_2（aOR = 1.15，95% CI：1.07～1.23），CO（aOR = 1.08，95% CI：1.03～1.12），和

O_3（aOR = 1.07，95% CI：1.02～1.12）与妊娠率呈负相关。同时，EMT在这些环境因素对妊娠结局的影响中起到中介作用。混合效应中，WQS模型显示这些环境因素与流产（aOR = 1.08，95% CI：1.03～1.14）和获卵数（β =−1.49，95% CI：−1.89～−1.01）呈负相关。BKMR模型显示，在一定范围内，随着这些环境因素暴露水平的增加，流产和早产风险呈上升趋势。基因预测和富集分析显示，与空气污染和流产相关的基因主要与免疫炎症反应相关。

结论：通过多种模型结果比较，我们发现，低浓度空气污染物和一些气象因素可能会导致流产、早产风险增加和获卵数下降。温度、NDVI、紫外线强度和风速在一定范围内可减轻空气污染物对流产的影响。此外，我们还发现EMT在这些环境因素对妊娠结局和获卵数的影响中起着重要的中介作用。空气污染物可能通过免疫炎症反应增加流产风险。

关键词：环境空气污染物；气象因素；流产；早产；获卵数；混合效应；中介分析

通讯作者：王文祥，E-mail：wangwenxiang@ fjmu.edu.cn

T02-0019

基于核酸损伤性修饰组挖掘烟毒靶标

李小清，冷嘉鹏*
（辽宁中医药大学，辽宁大连　116600）

摘要：目的　烟草毒性化合物可以通过直接氧化攻击或间接代谢活化等途径诱导生物体形成核酸损伤性修饰。核酸损伤性修饰会干扰核酸转录和翻译过程，可作为表征化合物基因毒性的直接检测标志物。然而生物体内外源性诱导的核酸损伤性修饰种类丰富且含量低，不易被检测。

本研究旨在构建基于LC-MS/MS的核酸损伤修饰组学分析平台，在生物样本中获取烟毒暴露相关的核酸损伤性修饰。将差异性核酸损伤性修饰作为检测靶标，用于烟毒暴露风险评估以及解烟毒药物筛选。

材料和方法：采集烟熏暴露组和正常空气对照组的大鼠尿液样本，经过有机溶剂除蛋白和浓缩富集处理，首先采用三重四极杆质谱（LC-QQQ-MS/MS）非靶向筛选样本中所有潜在的核酸损伤性修饰，同时根据色谱和质谱行为，选择已知核酸修饰标准品靶向验证筛选方法的可行性。随后通过相对定量筛选吸烟暴露诱导的差异性核酸损伤性修饰，并使用高分辨LC-Zeno-TOF-MS/MS对化合物进行注释。最后将差异核酸损伤性修饰作为检测靶标，确定金银花给药对烟草暴露基因毒性的干预作用。

结果：采用构建的核酸损伤性修饰分析平台实现了大鼠尿液样本中245种潜在核酸损伤性修饰的高灵敏度检测。相对定量结果显示，与对照组相比，烟草暴露组中大部分核酸损伤性修饰水平呈现上调趋势，并具有差异性，表明核酸损伤性修饰可以作为有效的烟毒暴露标志物。

以核酸损伤性修饰为检测靶标，发现中药金银花能够显著降低由烟毒暴露诱导的核酸损伤性修饰，表现出良好的解烟毒作用。

结论：本研究创新性地构建了结合“非靶向筛选-靶向定量”的高灵敏度、高分辨LC-MS/MS分析平台，基于该平台建立了烟毒暴露相关的差异性核酸损伤性修饰靶标库，为烟毒暴露风险评估和解烟毒药物筛选提供了新的检测标志物，并发现中药金银花具有良好的解烟毒作用。

关键词：烟毒暴露；核酸损伤性修饰；LC-MS\MS；解烟毒

通讯作者：冷嘉鹏，E-mail：jpleng@126.com

T02-0020

TLR4/NF-κB信号通路在砷致人甲状腺滤泡上皮细胞凋亡中的作用及维生素D干预研究

李 会，娄方仁，向 杰，范丽丽，王大朋*
（贵州医科大学环境污染与疾病监控教育部重点实验室，公共卫生与健康学院，贵阳 561113）

摘要：目的 砷作为一种环境内分泌干扰物，可干扰机体内分泌系统。维生素D（Vitamin D，VD）是一种机体所必需的脂溶性维生素。有研究发现VD可通过下调TLR4/NF-κB信号轴抑制多种疾病的发生发展。然而，VD是否可干预砷暴露所致甲状腺细胞凋亡，TLR4/NF-κB信号轴是否参与其中，均尚不可知。因此，本研究通过建立亚砷酸钠（$NaAsO_2$）诱导人甲状腺滤泡上皮细胞（Nthyori 3-1）凋亡模型，探讨TLR4/NF-κB信号轴在砷暴露诱导Nthyori 3-1细胞凋亡中的作用及活性VD干预（Calcitriol）研究。**材料与方法** 体外培养Nthyori 3-1细胞，采用不同浓度$NaAsO_2$处理Nthyori 3-1细胞不同时间，采用TLR4抑制剂TAK-242以及活性VD（Calcitriol）处理$NaAsO_2$暴露后的Nthyori 3-1细胞。到达各染毒终点时收集各组细胞，TUNEL染色观察细胞凋亡情况，Western-blot法（WB）检测凋亡相关蛋白（Caspase-9、Caspase-3、Bax）、甲状腺激素合成相关蛋白（NIS、TPO、TG）及TLR4/NF-κB信号轴相关蛋白（TLR4、MyD88、TRAF6、NF-κB）表达水平。**结果** $NaAsO_2$暴露显著增加Nthyori 3-1细胞中TUNEL细胞阳性数量以及凋亡相关蛋白Caspase-9、Caspase-3、Bax表达（$P<0.05$），引起甲状腺激素合成相关蛋白NIS、TPO、TG表达显著上调（$P<0.05$），亦可导致TLR4/NF-κB信号通路相关蛋白TLR4、MyD88、TRAF6、NF-κB表达水平显著升高（$P<0.05$）。采用TAK-242阻断TLR4通路后可明显抑制$NaAsO_2$暴露引起的Nthyori 3-1细胞凋亡以及甲状腺激素合成蛋白表达异常。与TAK-242干预效应相一致，采用Calcitriol干预后Nthyori 3-1细胞中TLR4、MyD88、TRAF6蛋白表达显著降低（$P<0.05$），甲状腺激素合成相关蛋白异常表达水平有所缓解。值得注意的是，Calcitriol干预还可显著降低TUNEL细胞阳性数量以及凋亡相关蛋白Caspase-3、Caspase-9、Bax表达水平（$P<0.05$）。**结论** 活性VD干预可抑制$NaAsO_2$暴露Nthyori 3-1细胞中TLR4/NF-κB信号通路活化，进而缓解甲状腺激素合成相关蛋白表达异常，并抑制甲状腺细胞凋亡，最终发挥对甲状腺细胞的保护作用。

关键词：亚砷酸钠；Nthyori 3-1；细胞凋亡；维生素D；TLR4/NF-κB信号通路

项目资助：国家自然科学基金（82060604）；贵州医科大学优秀青年领军人才项目（[2023] No. 103）；贵州省第十三批优秀青年科技人才项目（[2021]5611号）

通讯作者：王大朋，E-mail：wojiushiwdp@126.com

T02-0021

活性维生素D通过下调NLRP3/Caspase-1/GSDMD焦亡信号通路减轻无机砷诱导的大鼠肝炎性损伤

周美彤，宋 倩，王大朋*
（贵州医科大学环境污染与疾病监控教育部重点实验室，公共卫生与健康学院，贵阳 561113）

摘要：目的 砷是环境中含量丰富的类金属元素，其暴露能够诱导不同类型肝损伤。肝炎性损伤作为肝损伤的初期阶段，引起了人们的广泛关注。然而，目前对于砷引起的肝炎性损伤的确切机制尚不明确，且缺乏有效的治疗手段。NLRP3是最具有特征性的炎症小体，课题组前期研究显示在肝脏疾病的发展过程中存在NLRP3炎症小体的异常激活。维生素D（VD）是人体不可或缺的脂溶性维生素。近年来，越来越多的研究发现VD缺乏与肝损伤存在一定的相关性。本研究通过建立亚砷酸钠（$NaAsO_2$）诱导的SD大鼠肝炎性损伤模型，探讨活性VD对砷致大鼠肝炎性损伤的干预作用。

材料与方法：选取健康成年SD大鼠18只，雌雄各半，适应性饲养一周后随机分为3组，每组6只，设置正常对照组（10ml/kg.bw生理盐水）、砷暴露组（10 mg/kg·bw $NaAsO_2$）、砷+VD组（10 mg/kg·bw $NaAsO_2$+1.0 μg/kg·bw Calcitriol），灌胃6天/周，处理4周。HE染色评估肝脏病理情况；ICP-MS检测各组大鼠尿液和肝脏中的总砷含量；Elisa法检测大鼠肝脏和血清中的炎症因子（IL-1β、IL-6、TNF-α）的分泌水平，以及血清中25-羟维生素D3［25（OH）D_3］含量；IHC和IF共定位检测肝组织中NLRP3炎症小体活化相关蛋白（NLRP3、Caspase-1、GSDMD、ASC）的表达变化。

结果：① 砷暴露导致大鼠的肝小叶结构受损，并伴有炎性细胞浸润；然而，活性VD干预后肝小叶结构破坏程度减轻，炎性细胞浸润情况减少；② 在大鼠肝脏和尿液中，砷暴露组的总砷含量高于对照组，活性VD干预后总砷含量明显降低；③ 与对照组相比，砷暴露后大鼠肝脏和血清中IL-1β、IL-6、TNF-α的分泌水平显著升高；而活性VD干预后，炎症因子的分泌水平显著降低；④ 砷暴露组大鼠血清25-（OH）D_3含量显著低于对照组；当补充VD后，结果显示血清25-（OH）D_3含量显著高于砷暴露组；⑤ IHC和IF结果均显示，与对照组相比，砷暴露组中NLRP3炎症小体相关蛋白的表达水平上升，活性VD干预组的相关蛋白表达水平较砷暴露组降低。

结论：活性VD干预可有效拮抗无机砷暴露所引起的SD大鼠肝组织中NLRP3炎症小体相关蛋白表达改变，一定程度改善无机砷诱导的肝炎性损伤。

关键词：砷暴露；NLRP3炎症小体；肝炎性损伤；维生素D；大鼠

基金项目：国家自然科学基金（82060582）；国家自然科学基金（81872657）；贵州医科大学优秀青年领军人才项目（［2023］No. 103）；贵州省第十三批优秀青年科技人才项目（［2021］5611号）

通讯作者：王大朋，E-mail：wojiushiwdp@126.com

T02-0022

孕期菲暴露对小鼠妊娠后期和分娩后糖代谢稳态的影响及机制研究

蓝　天，王　君，郑亚杰，尤　军，李湘辉，韩　波，敖敦格日乐，那顺布和*，郭娇娇*

（内蒙古种质资源保护与利用工程技术研究中心，内蒙古细胞分子调控重点实验室，生命科学学院，内蒙古大学，呼和浩特　010020）

摘要：目的　妊娠期糖尿病（GDM）在全球范围内患病率较高，流行病学证据表明其与环境污染物暴露（如多环芳烃（PAHs））相关。菲（Phe）是一种典型的具有3个苯环的多环芳烃。本研究以Phe为低分子量多环芳烃代表，研究孕期Phe暴露对小鼠妊娠后期和分娩后糖代谢稳态的影响。

方法：在本研究中，KM白小鼠从妊娠第0.5天（PGD 0.5）开始每三天通过灌胃给予Phe（0.6、6、60 μg/kg），整个孕期共给药六次。

结果：在整个观察期内，体重总体呈U型变化模式。在PGD 18.5天观察到高血糖、高胰岛素血症、胰岛素抵抗和葡萄糖不耐受，且这些症状持续至停止暴露后的产后第70天（PPD 70）。骨骼肌中的胰岛素受体信号下调，肝脏中的胰岛素受体信号上调，并且在PGD 18.5天和PPD 70天，胰腺β细胞和α细胞的相对面积和质量均缩小。此外，在PGD 18.5天，血清脂联素、瘦素、Ca^{2+}和25（OH）D_3水平降低，抵抗素水平升高。而在PPD 70天，脂联素、抵抗素和25（OH）D3水平升高，Ca^{2+}水平降低，瘦素水平未发生改变。

结论：Phe诱导的肌肉持续性胰岛素抵抗导致血糖清除异常，进而引起不可恢复的高血糖。血糖升高代偿性刺激胰岛素分泌，增加β细胞负担并破坏其结构和功能，进一步恶化糖代谢。脂肪因子紊乱和Ca^{2+}稳态失衡可能加剧胰岛素抵抗并损害胰腺功能。这些发现强调了Phe在GDM发病机制中的潜在作用，并突出了其长期代谢后果。

关键词：多环芳烃；菲；妊娠期糖尿病；糖稳态；胰岛素抵抗；胰腺β细胞损伤

通讯作者：蓝　天，E-mail：642138906@qq.com

T02-0023

铜暴露通过METTL3介导的m^{6}A甲基化调控卵巢颗粒细胞线粒体自噬与凋亡的机制研究

王冰冰，肖佳洺，张 艺，王文祥*
（福建医科大学公共卫生学院，福州 35000）

摘要：背景 铜作为必需微量元素，但过量暴露可诱导生殖毒性。前期研究发现，多囊卵巢综合征患者卵泡液铜水平异常升高，铜暴露通过诱导卵巢颗粒细胞凋亡且与卵泡发育障碍相关，但其分子机制尚未明确。本研究旨在探究铜暴露对卵巢颗粒细胞自噬与凋亡的调控作用，并揭示m^{6}A甲基化的表观遗传机制。

方法：采用人卵巢颗粒细胞、COV434和KGN细胞系，暴露于0、2、6、10 μg/mL氯化铜（$CuCl_2 \cdot 2H_2O$）24小时。通过生物芯片筛选差异表达基因，结合电镜观察自噬体形成，qRT-PCR和Western blot检测自噬（LC3Ⅱ/Ⅰ、P62）及凋亡（Caspase3/8/9、BAX/BCL2）相关标志物。利用m^{6}A-mRNA表观转录组芯片分析甲基化修饰差异，并通过siRNA敲低甲基转移酶METTL3验证其对自噬的调控作用。

结果：铜暴露（6 μg/mL）导致3153个基因上调和2518个基因下调，KEGG分析显示自噬、线粒体自噬及凋亡通路显著激活（P<0.05）。电镜观察到线粒体肿胀及自噬体增加，Western blot证实LC3Ⅱ/Ⅰ比值、P62及线粒体自噬蛋白（BNIP3/NIX、PINK1/PARKIN）随铜浓度升高显著上调（P<0.05）。

铜暴露激活凋亡通路，Caspase3/8/9及BAX/BCL2比值升高（P<0.05），自噬抑制剂氯奎可部分缓解铜诱导的凋亡。m^{6}A表观组分析发现，自噬关键基因（P62、MITF、FIS1）发生高甲基化修饰，且与mRNA表达正相关。铜暴露上调甲基转移酶METTL3/14，敲低METTL3显著抑制MITF表达及自噬活性（P<0.05）。

结论：铜暴露通过激活BNIP3/NIX和PINK1/PARKIN通路诱导线粒体自噬，其引发的自噬进一步加剧卵巢颗粒细胞凋亡；METTL3介导的MITF m^{6}A甲基化修饰通过调控自噬-凋亡级联反应，为解析环境铜暴露的生殖毒性机制提供了新的表观遗传学视角。

关键词：铜暴露；卵巢颗粒细胞；线粒体自噬；凋亡；m^{6}A甲基化

通讯作者：王文祥，E-mail：wangwenxiang@fjmu.edu.cn

T02-0024

海马胆碱能通路在昼夜节律紊乱致认知损害中的作用及机制研究

姜 雨*，赵 敏，廖 菁，李沛欣，王誉熙，刘逸飞，刘佩芳
（福建医科大学，福州 350122）

摘要：目的 阐明海马胆碱能通路在昼夜节律紊乱致认知损害中的作用及神经生物学机制，为环境诱因所致认知损害可能的机制提供实验室证据。

材料和方法：首先，随机抽取福州市某制造业在岗≥1年的职工1025人，通过问卷收集轮班信息和进行认知功能评价，并检测外周血胆碱能相关因子水平，应用统计学方法，综合分析轮班对企业职工认知损害的影响及胆碱能因子的变化情况；其次，应用雄性C57BL/6小鼠40只，随机分为正常节律组（对照组），每周6h相位提前组，12h相位交替组，采用节律箱连续15周扰乱昼夜节律。随后，进行认知行为学评价、检测病理损伤情况和胆碱能因子变化水平，建立昼夜节律紊乱致认知损害小鼠模型；最后，应用雄性ChAT-Cre小鼠12只，随机分为正常节律组和每周6h相位提前组，通过光遗传学和电生理技术检测海马胆碱能通路的损害机制。

结果：① Logistic回归结果显示，工作年限>5年、轮班年限>5年、平均每月轮班次数>10天和平均每月累计夜班时长>50小时是企业职工认知损害的危险因素（P<0.05）。此外，外周血胆碱能因子检测结果显

示，轮班且认知损害组的工人外周血中胆碱能相关因子AChE水平升高，而ChAT、VAChT、ChT和神经递质ACh水平下降。② 昼夜节律紊乱可能损伤小鼠新事物识别、空间学习记忆等认知功能。与对照组相比，模型组小鼠基底前脑和海马区神经元细胞核固缩，神经元退化增加，神经纤维变性，甚至出现坏死神经元细胞，小鼠海马APP蛋白表达水平降低，Aβ蛋白水平升高，磷酸化Tau蛋白中的Thr181和Ser404位点蛋白表达水平上升。与对照组相比，Chat、Cht及Vacht基因的mRNA水平均下调。ELISA检测结果显示，模型组小鼠海马组织和血清中ACh水平均下降。③ 通过光遗传技术激活该通路，并进行新事物识别实验，结果显示光激活通路后，模型组小鼠的新事物识别指数明显提高，但对照组小鼠并无影响。通过全细胞膜片钳技术记录对照组和模型小鼠基底前脑胆碱能神经元的自发放电活动，与对照组相比，模型小鼠基底前脑胆碱能神经元静息膜电位更超级化，且神经元自发放电频率明显降低。进一步比较BFchat-Hipchat环路的oEPSC和oIPSC，相比于对照组，模型组小鼠oEPSC幅值显著降低，潜伏期增加，oIPSC幅值增加，潜伏期减少。

结论：昼夜节律紊乱可能通过扰乱海马胆碱能通路功能，干扰胆碱能传递，从而引起认知损害。

关键词：昼夜节律紊乱；认知损害；海马；胆碱能通路；轮班

基金项目：国家自然科学基金（82204002）

通讯作者：姜　雨，E-mail：jiangyu@fjmu.edu.cn

T02-0025

氧化应激在COFs-$PM_{2.5}$致HL-7702铁死亡中的调控作用

朱奕韬，张新超，方金禧，孙　傲，徐幽琼*

（福建医科大学附属福州市疾病预防控制中心，福州　350000，福建医科大学公共卫生学院，福州　350000）

摘要：目的　探究氧化应激在烹调油烟$PM_{2.5}$（COFs-$PM_{2.5}$）致HL-7702细胞铁死亡中的作用，深入探讨细胞铁死亡及氧化损伤机制和调控途径。

方法：不同剂量COFs-$PM_{2.5}$处理HL-7702细胞24 h后，CCK-8法确定最终染毒浓度；使用COFs-$PM_{2.5}$、NAC及铁死亡抑制剂（Ferrostatin-1，FER-1）处理HL-7702，DCFH-DA荧光探针法检测细胞内ROS含量；WST-8法检测SOD活性；比色法测定MDA含量；BDP 581/591 C11探针检测脂质过氧化程度；JC-1荧光探针检测线粒体膜电位（MMP）；Calcein AM荧光探针检测线粒体膜通透性转换孔（MPTP）；还原型谷胱甘肽和氧化型谷胱甘肽检测试剂盒检测GSH和GSSG含量；Ferro Orange探针法检测Fe^{2+}含量；使用RT-qPCR和Western Blot（WB）检测*GPX4*、*KEAP1*、*NRF2*、*HMOX1*、*SLC7A11*、*FTL* mRNA水平及相关蛋白表达水平。

结果：HL-7702细胞存活率与COFs-$PM_{2.5}$的暴露浓度存在剂量效应关系（P<0.05），IC_{50}为115.1 μg/ml（95% CI：112.8～117.3 μg/ml），最终选择60、80和100 μg/ml的COFs-$PM_{2.5}$作为后续染毒剂量；不同浓度的COFs-$PM_{2.5}$染毒细胞后，与对照组比较，COFs-$PM_{2.5}$处理组细胞内ROS、MDA、Fe^{2+}含量、脂质过氧化水平显著上升，SOD、GSH/GSSG、MMP、MPTP、GPX4表达显著降低；经FER-1和COFs-$PM_{2.5}$共处理后，与染毒组比较，共处理组ROS、MDA、Fe^{2+}含量、脂质过氧化水平显著下降，SOD、MMP、MPTP显著上升，上述差异均具有统计学意义（P<0.05），GSH/GSSG变化无统计学意义（P=0.9991）；染毒组与对照组比较，染毒组细胞*KEAP1*、*NRF2*、*HMOX1*、*SLC7A11*、*FTL* mRNA表达水平明显升高（P<0.05）；铁死亡相关蛋白KEAP1、NRF2、SLC7A11、FTL的蛋白表达水平显著上调（P<0.05）；加入NAC后与染毒组比较，ROS、MDA含量、脂质过氧化水平、Fe^{2+}含量显著下降，SOD活性、GSH/GSSG、MPTP、MPP表达显著上升（P<0.05）；共处理组细胞*KEAP1*、*HMOX1*、*SLC7A11*、*FTL* mRNA表达水平明显下降（P<0.001），*NRF2* mRNA表达变化无统计学意义；铁死亡相关蛋白KEAP1、NRF2、SLC7A11、FTL的蛋白表达水平显著下降（P<0.001），HMOX1的蛋白表达水平变化无显著性意义（P=0.075）。

结论：氧化应激可能在COFs-$PM_{2.5}$致HL-7702铁死亡中起调控作用，具体表现为经NAC和100 μg/ml

COFs-$PM_{2.5}$共处理后，与COFs-$PM_{2.5}$处理组比较，共处理组细胞ROS、MDA、Fe^{2+}含量、脂质过氧化水平显著上升，SOD、GSH/GSSG、MMP、MPTP显著降低。

关键词：烹调油烟；人正常肝细胞；线粒体；氧化损伤；铁死亡

基金项目：福建省自然科学基金项目（2016J01418）；福州市科技计划（2018-S-wt6）

通讯作者：徐幽琼，E-mail：joancoco@126.com

T02-0026

AdipoR1在烹调油烟$PM_{2.5}$诱导HL-7702细胞能量代谢障碍中的作用

徐雯楚，方金禧，张新超，李文静，徐幽琼*

（福建医科大学附属福州市疾病预防控制中心，福州 350000，福建医科大学公共卫生学院，福州 350000）

摘要：目的 基于蛋白组学研究烹调油烟（cooking oil fumes，COFs）$PM_{2.5}$对HL-7702细胞的损伤机制，进一步分析AdipoR1-AMPK在COFs-$PM_{2.5}$诱导HL-7702细胞能量代谢障碍中的作用。

方法：经不同浓度COFs-$PM_{2.5}$染毒HL-7702细胞24 h，采用CCK-8法检测细胞存活率并确定最终染毒剂量；分别对COFs-$PM_{2.5}$处理组和空白对照组进行蛋白组测序，并进行生物信息学分析；经COFs-$PM_{2.5}$与AdipoRon处理HL-7702细胞24 h，RT-qPCR检测呼吸链复合体Ⅰ～Ⅳ的mRNA表达水平；WB检测AMPK、SCD、SREBF1、HMGCR、ADIPOR1及呼吸链复合体Ⅰ～Ⅳ相关蛋白分子表达水平；酶标仪测定细胞内LDH、乳酸含量；化学发光法检测细胞内ATP含量。

结果：随着COFs-$PM_{2.5}$处理剂量的增加，HL-7702细胞存活率呈剂量依赖性降低（P<0.001），半数致死剂量为115.1 μg/ml（95% CI为112.8～117.3 μg/ml），最终选择60、80和100 μg/ml的COFs-$PM_{2.5}$作为后续实验染毒剂量；蛋白组测序结果显示，KEGG信号通路富集主要富集在AMPK信号通路等信号通路，其中HMGCR、SCD、SREBF1、ADIPOR1为差异表达蛋白。经COFs-$PM_{2.5}$处理HL-7702后，与对照组相比，线粒体呼吸链*Ndufb8*、*Sdhb*、*Cox1*和*Atp5a*的mRNA表达水平上升；HMGCR和AMPK的蛋白表达水平明显上升（P<0.05），SREBF1、ADIPOR1和p-AMPK的蛋白表达水平明显下降（P<0.05），SCD的蛋白表达水平无明显变化，p-AMPK/AMPK比值明显下降（P<0.05）；Ⅰ-NDUFB8、Ⅱ-SDHB、Ⅲ-UQCRC2、Ⅳ-COX2和Ⅴ-ATP5A的蛋白表达水平下降（P<0.05）；LD含量、LDH释放量含量上升（P<0.05），ATP含量下降（P<0.001）；经AdipoRon处理后，与COFs-$PM_{2.5}$组比较，共处理组细胞内线粒体呼吸链*Ndufb8*、*Sdhb*、*Cox1*和*Atpa5*的mRNA表达水平下降（P<0.05）；SCD、SREBF1、ADIPOR1和p-AMPK的蛋白表达水平明显上升（P<0.05），HMGCR和AMPK的蛋白表达水平明显下降（P<0.05），p-AMPK/AMPK比值明显上升（P<0.05）；Ⅲ-UQCRC2和Ⅴ-ATP5A的蛋白表达水平上升（P<0.05），LD含量、LDH释放量下降（P<0.05），ATP含量上升（P<0.05）。

结论：COFs-$PM_{2.5}$可能通过AdipoR1-AMPK影响HL-7702细胞的能量代谢，表现为糖酵解增强、呼吸链复合体受损；AdipoR1的表达可改善COFs-$PM_{2.5}$所造成的HL-7702细胞能量代谢异常以及糖酵解水平。

关键词：蛋白组学；烹调油烟；能量代谢；ADIPOR1

基金项目：福建省自然科学基金项目（2016J01418）；福州市科技计划（2018-S-wt6）

通讯作者：徐幽琼，E-mail：joancoco@126.com

T02-0027

淋巴管生成及引流能力改变在DEHP诱导的心肌损伤中的研究

刘欣悦，白　洁*，孙鲜策*
（大连医科大学，辽宁 大连　116044）

摘要：目的　邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯(DEHP)是生产含聚乙烯的塑料中最常见、适用范围最广泛的增塑剂。目前报道发现，DEHP暴露可引起心包水肿、心功能障碍等心肌损伤，但具体机制尚不明确。心脏淋巴管生成和完整性在维持心肌组织液平衡中起着重要的作用。淋巴管生成障碍会引起心脏水肿，加重心肌炎症，导致纤维化发生，严重影响心肌功能。然而，心脏淋巴管生成及完整性在DEHP引起的心肌损伤中尚无报道。本研究旨在探讨淋巴管生成及结构和功能的完整性在DEHP暴露的心肌损伤中的作用机制，为环境及职业中DEHP暴露提供新的预防和治疗靶点。

材料和方法： 30只8周龄雄性C57BL/6小鼠随机分为3组，分别为对照组、低剂量暴露组及高剂量暴露组，实验组使用DEHP(250 mg/kg/d 和500 mg/kg/d)灌胃处理28天，对照组给予等量的玉米油处理，每周监测小鼠体重和血压。M型超声动图检测小鼠心功能；磁共振成像(MRI)检测小鼠心脏含水量心尖注射伊文氏(Evans)蓝染料，观察心脏淋巴管的排液情况，并通过比色法评估组织匀浆中残留染料的水平；免疫荧光染色检测小鼠心脏淋巴管生成情况；苏木精-伊红(H & E)、马松(Masson)染色检测小鼠心脏炎症及纤维化情况。

结果： M型超声动图显示，DEHP暴露可引起小鼠心功能受损，且成剂量反应关系，MRI结果显示DEHP暴露会引起心脏水肿的发生，Evans染色显示DEHP暴露可致小鼠心脏淋巴管排液障碍；免疫荧光染色提示DEHP暴露可引起心脏淋巴管生成减少，H & E及Masson染色显示DEHP暴露引起小鼠心脏炎症及纤维化的发生，且以上结果均在高剂量暴露组尤为显著。

结论： DEHP暴露可致心脏淋巴管生成减少、引流能力减弱，引起小鼠心脏水肿、心肌炎症纤维化发生，进而引起心肌功能障碍的发生，为为环境及职业中DEHP暴露提供新的预防和治疗靶点。

关键词：DEHP；心脏水肿；淋巴管生成及引流；心肌功能障碍

通讯作者：白　洁，E-mail：woshixiaobaige@dmu.edu.cn

T02-0028

Piezo1调控巨噬细胞铁沉积在DEHP致肝脏纤维化的作用机制研究

李浩淼，白　洁*，孙鲜策*
（大连医科大学，辽宁 大连　116044）

摘要：目的　邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)是一种常见的塑化剂，主要用于增加塑料(如PVC)的柔韧性。已有文献表明，DEHP可致肝纤维化，然而其机制仍不明确。巨噬细胞在肝纤维化的演变过程中起着核心作用。有文献报道，械敏感离子通道Piezo1在巨噬细胞中高表达，其通过调控Ca^{2+}内流调节巨噬细胞铁代谢，加剧炎症反应进程，引起纤维化的发生。因此，本研究旨在探讨Piezo1调控巨噬细胞铁代谢在DEHP诱导的肝脏纤维化的作用机制。

方法： 体内实验：30只8周龄雄性C57BL/6小鼠随机分为对照组、低剂量暴露组及高剂量暴露组，实验组使用DEHP(250 mg/kg/d 和500 mg/kg/d)灌胃处理28天，对照组给予等量的玉米油处理，诱导肝脏纤维化模型。苏木精-伊红(H & E)、马松(Masson)染色检测肝脏炎性浸润和纤维化情况；比色法检测肝功能指标、血清铁及肝脏组织铁水平；免疫荧光共定位检测巨噬细胞标志物Mac-2结合蛋白(Mac2)与铁蛋白(Ferritin，FTH)的共定位情况；免疫荧光共定位检测巨噬细胞标志物F4/80与Piezo1的共定位情况。体外实验：Raw 264.7细胞经邻苯二甲酸单-2-乙基己酯(MEHP，25 μM、50 μM)暴露24 h，免疫荧光染色法检测Raw

264.7细胞中Piezo1的表达水平；FerroOrange染色检测Raw 264.7细胞的铁过载情况；荧光法检测Raw 264.7细胞中Ca^{2+}含量；RT-qPCR法检测Raw 264.7细胞中钙蛋白酶1（CAPN1）和钙蛋白酶2（CAPN2）的基因表达水平。

结果： 体内实验：结果显示，DEHP可致肝脏炎性浸润和纤维化，引起肝脏组织炎症因子及胶原沉积及肝功能损伤；免疫荧光共定位显示巨噬细胞与铁蛋白存在共定位情况，巨噬细胞与Piezo1存在共定位情况，且呈剂量反应关系。体外实验：MEHP暴露上调Piezo1的表达，引起巨噬细胞Ca^{2+}含量升高，CAPN1和CAPN2的基因表达上调，从而引起细胞铁的积聚。

结论： DEHP通过上调巨噬细胞Piezo1引起巨噬细胞铁积聚，加剧炎症反应，引起肝脏纤维化发生，为DEHP所致肝纤维化提供新的理论基础，为DEHP的防治提供新的靶点。

关键词：DEHP；Piezo1；巨噬细胞铁代谢；肝脏纤维化

通讯作者：白 洁，E-mail：woshixiaobaige@dmu.edu.cn；孙鲜策，E-mail：sunxiance@dmu.edu.cn

T02-0029

没食子酰葡萄糖靶向抑制Piezo1缓解DEHP所致肾纤维化的作用机制研究

徐晓锋，白 洁*

（大连医科大学，辽宁 大连 116044）

摘要：目的 邻苯二甲酸二（2-乙基己基）酯（DEHP）是广泛使用的增塑剂，可致肾脏纤维化，但机制尚不清楚。肾纤维化是小管间质区域细胞外基质（ECM）合成增加和降解不足，使纤维化区域比正常肾脏硬化。而基质刚度的变化，会引起机械敏感离子通道Piezo1激活。研究发现，抑制Piezo1可减轻肾纤维化的发生。但Piezo1在DEHP所致肾纤维化的作用及靶向抑制Piezo1能否缓解肾纤维化尚无报道。本研究旨在探究Piezo1在DEHP所致肾纤维化的作用机制，靶向筛选Piezo1天然产物抑制剂，探究其对DEHP所致肾纤维化的保护作用，为DEHP暴露所致肾损伤提供治疗靶点和干预手段。

方法： 体外实验：MEHP刺激人近端肾小管上皮细胞（HK-2）细胞24 h，Western blot和免疫荧光检测Piezo1及纤维化相关蛋白表达；HK-2细胞培养于不同基质刚度（4、35 kPa）的聚丙烯酰胺水凝胶上，RT-qPCR检测Piezo1和纤维化指标水平。体内研究：天然产物库筛选Piezo1靶向抑制剂；30只8周龄雄性C57BL/6小鼠随机分为对照组、低剂量暴露组及高剂量暴露组及天然产物干预组，实验组使用DEHP（250 mg/kg/d和500 mg/kg/d）灌胃处理28天，天然产物干预组给予没食子酰葡萄糖（PGG，20 mg/kg/d）灌胃处理，对照组给予等量的玉米油处理。核磁（MRI）评估小鼠肾组织纤维化情况；苏木精-伊红（H & E）、过碘酸-Schiff（PAS）和马松（Masson）染色评估肾组织病理学变化；免疫荧光染色观察Piezo1在肾组织中的定位及其与纤维化区域的关系；Western blot检测肾组织中Piezo1蛋白及纤维化相关蛋白的表达水平。

结果： 体外实验：Western blot和免疫荧光显示MEHP刺激可上调HK-2细胞中Piezo1和纤维化相关蛋白的表达水平；随着基质刚度的增大，RT-qPCR显示HK-2细胞Piezo1和纤维化指标表达显著升高。体内实验：MRI显示DEHP暴露引起肾纤维化的发生，PGG干预显著缓解DEHP所致的肾纤维化；病理染色结果显示，DEHP处理的小鼠肾组织出现显著的肾小管损伤和纤维化表现，经PGG干预后，上述组织学损伤明显减轻；免疫荧光染色显示，Piezo1在肾脏中广泛表达，且在纤维化区域表达显著升高，DEHP暴露可致Piezo1表达升高，经PGG干预后，Piezo1表达显著下降。Western blot显示DEHP暴露组Piezo1及纤维化相关蛋白表达上调，经PGG干预后，上述蛋白表达显著下降。

结论： DEHP能够通过激活Piezo1介导肾脏纤维化发生，PGG靶向抑制Piezo1可缓解DEHP所致的肾纤维化损伤。该研究结果为环境及职业DEHP暴露所致肾损伤提供治疗靶点和干预手段。

关键词：DEHP；Piezo1；肾纤维化；机械应力传导；没食子酰葡萄糖

通讯作者：白 洁，E-mail：woshixiaobaige@dmu.edu.cn

T02-0030

咀嚼槟榔和吸烟对海南肺癌患者血清代谢物的影响

罗子悦[1]，李逸轩[1]，刘舒月[1]，周　静[1]，谢　甜[2]，祝朝勇[3]，肖　莎[1*]

（1. 公共卫生学院，热带转化医学教育部重点实验室，海南医科大学，海南海口　571199；
2. 海南省人民医院，海南医学院附属海南医院，呼吸内科，海南海口　570311；
3. 海南省人民医院，海南医学院附属海南医院，健康管理中心，海南海口　570311

摘要：目的　肺癌是严重危害人类健康的公共卫生问题。槟榔中含有与香烟类似的致癌成分如亚硝胺、多环芳烃，本研究旨在找寻咀嚼槟榔与香烟暴露对肺癌发生发展影响的差异代谢物，为肺癌的防治提供参考依据。

材料与方法：本研究于2022年1月至2023年12月期间，纳入来自海南省人民医院的123例肺癌患者和41例健康对照，按性别和年龄1∶1匹配四组：咀嚼槟榔且吸烟的肺癌患者、仅吸烟的肺癌患者、不吸烟不咀嚼槟榔的肺癌患者和健康对照。测试集每组13例，验证集每组28例。获得知情同意后开展问卷调查和采集血样。对测试集血浆进行非靶向代谢组学检测，筛选与咀嚼槟榔或吸烟有关的差异代谢物。对验证集采用ELISA法检测测试集筛查得到的差异代谢物水平。

结果：两个集合研究对象均为男性，测试集平均年龄为59.5±6.4岁。验证集平均年龄为59.6±10.3岁。测试集共筛选出70种与咀嚼槟榔和吸烟相关的差异代谢物，仅与槟榔相关的差异代谢物有33种。并从中选择7个差异代谢物进行验证，包括可替宁、磺胺、熊去氧胆酸（Ursodeoxycholic acid，UDCA）、半胱氨酸（Cysteine，Cys）、a-羟基异丁酸（α-Hydroxyisobutyric acid，α-HIBA）、全氟己烷磺酸（Perfluorohexanesulfonic acid，PFHS）以及β-羟基丁酸（3-Hydroxybutanoic acid，β-HB）。KEGG富集分析表明硫代谢途径是与槟榔相关差异代谢物的显著通路。验证集结果发现7个代谢物水平在病例组与对照组间差异具有统计学意义（P<0.05）。与对照组相比，UDCA、Cys水平在病例组中显著上调。在咀嚼槟榔且吸烟的肺癌患者血浆中，a-羟基异丁酸显著上调，PFHS显著下调。在仅吸烟的肺癌患者和不吸烟不咀嚼槟榔的肺癌患者血浆中，磺胺显著上调。logistic回归和ROC曲线结果显示，基于UDCA、PFHS、β-HB这三种代谢物所构建的回归方程对于肺癌具有良好的预测性，回归方程为Y=7.812+0.036（UDCA）−0.326（PFHS）−0.544（β-HB），AUC=0.993。

结论：可替宁、UDCA、a-羟基异丁酸和PFHS是咀嚼槟榔和吸烟对肺癌影响的差异代谢物。UDCA、PFHS和β-HB对于肺癌具有较好的预测性，可为肺癌精准防控提供一定的参考。

关键词：肺癌；咀嚼槟榔；吸烟；代谢组学

通讯作者：肖　莎，教授，主要从事环境与健康研究，E-mail：xiaosha4226@126.com

T02-0031

Cadmium exposure, miR-30d-5p expression and Large-artery atherosclerosis stroke

Tian Wang[b,c#], MD, PhD; Ziquan Lv[b#], PhD; Xuejun Fu[d#], MD; Yanwei Zhang[b], PhD; Dongju Zou[a], MD; Jiaxin Chen[b], MD; Ziyang Zou[b], MD; Jinling Liu[a], MD; Chao Wang[b], PhD; Yihan Xiong[d], MD; Guimiao Lin[a], PhD; Yuewei Liu[e], MD, PhD; Peiyi Liu[b], PhD; Jinquan Cheng[b], PhD; Suli Huang[a,b*], PhD

(a. School of Public Health, Shenzhen University Medical School, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong, China; b. Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong, China; c. School of Public Health, Anhui University of Science & Technology, Hefei, Anhui, China; d. Department of Neurology, Shenzhen People' s Hospital (The Second Clinical Medical College,

Jinan University, The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Shenzhen, Guangdong, China; e. Department of Epidemiology, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China)

Abstract: Background: Cadmium (Cd) exposure has been implicated in the development of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVDs), including ischemic stroke (IS). MicroRNAs (miRNAs) are potential mediators linking environmental exposure to health hazards. However, the underlying mechanisms by which IS is associated with Cd exposure remain largely elusive.

Objectives: Our aim was to uncover the role of miRNAs in the development of IS triggered by Cd exposure.

Methods: A case-control population including 494 IS patients with the large-artery atherosclerosis (LAA) subtype and 494 age-and-sex matched control subjects were included. Apolipoprotein E-deficient mice were fed a Western diet for 12 weeks to induce atherosclerosis, and treated with different dosages of $CdCl_2$ through drinking water concurrently. The in vitro experiments were employed to investigate the role of miRNAs in cadmium induced foam cell formation from human THP-1 macrophages. Furthermore, plasma levels of candidate miRNAs were detected in the population.

Results: Based on our previous study, we verified that Cd was the most prominent factor contributing to elevated risk of LAA stroke within the metal mixture. *In vivo* experiments suggested that Cd could facilitate the progression of AS even at a relatively low dosage of 4mg/L. By integrating Omic technologies with bioinformatics prediction, we identified changes in plasma lipid metabolites, as well as alterations in the levels of miRNAs and genes involved in maintaining cholesterol homeostasis within the vessel wall. The induction of foam cell formation by Cd was further confirmed in vitro, accompanied by modified levels of miR-504-3p and miR-30d-5p. Specifically, genes involved in lipid uptake (CD36) or hydrolysis (NCEH1) was identified as novel target of these miRNAs, respectively. Plasma levels of miR-30d-5p were higher in the LAA cases compared to controls, and it might also partially mediate the association between Cd exposure and LAA stroke, accounting for a proportion of 16.4%. Incorporating miRNAs into the traditional risk factor model resulted in a significant improvement in the ability to discriminate and reclassify patients with IS.

Conclusions: Cd might exert its atherogenic effect by modulating miR-30d-5p levels, thereby interfering with cholesterol homeostasis in foam cell formation within the vascular wall. The potential of plasma miR-30d-5p for diagnosis has been highlighted, which awaits validation in future perspective study.

Key words: Cadmium; atherosclerosis; ischemic stroke; miRNA; foam cell formation

# These authors contributed equally to this work.

Corresponding author: S. Huang, E-mail: grace420@szu.edu.cn

T02-0032

AHR activation relieves deoxynivalenol-induced disruption of porcine intestinal epithelial barrier functions

Zi-Yan Hu, Shang-Jia Yang, Jin-Long Li, Yi Zhao*

(College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: OBJECTIVES Mycotoxins are ubiquitous natural pollutants that pose a serious threat to

public health. Deoxynivalenol (DON) as one of the most prominent mycotoxins has a noticeable adverse effect on intestinal barrier function, which depends on the intestinal barrier integrity. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) has been implicated in the modulation of intestinal barrier function and inflammation. The study aims to investigate the unique role of AHR in mediating DON-induced intestinal epithelial barrier function.

METHODS In this study, porcine jejunal epithelial cells (IPC-J2) was used as the research object to further pay attention to the effects of DON on intestinal function and its mechanisms. Firstly, the cells were divided into two groups (blank control group and DON group), and then AHR plasmid transfection was performed in the culture system to detect the changes in cell structure and function respectively.

RESULTS In the current study, we revealed that DON triggered mitochondrial structural damage and functional impairment, leading to oxidative stress and apoptosis in IPEC-J2 cells. DON altered the integrity of IPEC-J2 cells by disrupting the distribution and function of tight junction proteins. Additionally, DON activated TNF-α/NF-κB/MLCK signaling pathway, thereby eliciting inflammatory response. Notably, DON inhibited AHR nuclear translocation and attenuated xenobiotic response element promoter activity and its target genes. However, overexpression of AHR mitigated DON-induced disruption of intestinal epithelial barrier functions by suppressing TNF-α/NF-κB/MLCK pathway in IPEC-J2 cells.

CONCLUSIONS In conclusion, our present findings suggested that DON targeted on the AHR, resulting in down-regulation of AHR levels, which in turn activated TNF-α/NF-κB/MLCK signaling pathway, thereby leading to DON-induced disruption of porcine intestinal epithelial barrier functions. More importantly, this study offers an unprecedented mechanism by which AHR plays a therapeutic role in the intestinal injury, particularly in mycotoxins–induced intestinal dysfunction, and presents a unique insight which AHR can serve as a crucial target for regulating intestinal inflammation and intestinal functional impairment.

Key words: Deoxynivalenol; Aryl hydrocarbon receptor; Intestinal barrier; Inflammation; IPEC-J2

Corresponding author: Yi Zhao, E-mail: zhaoyi@neau.edu.cn

T03-0001

非临床药物安全性评价中动物样本血小板聚集的案例分析及处理

张 艳

（益诺思生物技术南通有限公司，南通 226100）

摘要：目的 在非临床药物安全性评价研究中，血常规为动物样本的常规检测项目，通过分析外周血液中白细胞、红细胞、血小板等成分，辅助评估研发药物对血液系统的毒性程度，因些结果的准确性至关重要。在实际工作中，我们在多个动物种属（猴、犬、大鼠、小鼠、猪）的血常规检测中发现了血小板聚集的情况，此时仪器将聚集血小板团误认为单个血小板进行计数，因些会造成血小板计数假性减少，即检测结果是不准确的。据了解，该问题在动物样本检测中并未引起业内相关人员的广泛关注，因些本文将探讨针对血小板聚集样本如何处理才能得到准确可靠的检测结果，望能进一步引起业内人士的重视。

方法：回顾性分析，之前采用Sysmex XN-1000V全自动血液分析仪检测的动物（猴、犬、大鼠、小鼠、猪）样本结果，仪器报警提示“血小板分布异常或疑为血小板聚集”，或仪器显示PLT计数<100×10^9/L时，将样本血液推片后进行血涂片镜检，观察是否存在血小板聚集，若镜下可见大片血小板聚集，则进一步进行人工血小板计数，最终以人工计数结果为准进行报告。人工计数血小板流程如下：采用牛鲍计数板进行计数，于清洁试管中加入血小板稀释液0.38 ml，加入全血20 μl，立即充分混匀，待完全溶血后再次混匀1 min；取上述

混匀的血小板悬液1滴，注入计数池内，静置10～15min，使血小板下沉；用高倍镜计数中央大方格内四角和中央五个中方格内血小板数，血小板数=5个中方格内的血小板数之和。

结果：56660份血常规样本中发现35例血小板聚集的情况，发生率约为万分之六，其中食蟹猴14例，比格犬12例，恒河猴6例，ICR小鼠2例，Wistar大鼠1例。存在血小板聚集样本均采用人工计数进行结果纠正。

结论：虽然当前市场部分品牌血液分析仪声称可以通过特殊通道使聚集血小板解聚，但实际工作中发现其并不能将所有血小板聚集样本准确计数。同时因动物样本量少且存在给药时间点限制，重新采样可能性较小，而仅原样复测并不能解决血小板计数不准确的问题。因些建议非临床安全性评价研究中，如仪器报警提示“血小板分布异常或疑为血小板聚集”时，或PLT计数结果较低时，需涂片镜检确认是否存在血小板聚集导致的血小板假性减少的情况，以期为药物非临床评价提供最准确的结果。

关键词：非临床；动物；血小板聚集

通讯作者：张 艳，E-mail：574453697@qq.com

T03-0002

腺苷A2A受体拮抗剂在抑郁症治疗中的应用

陈员庆，章冰倩，李丽琴，张瑞华*

（核生化灾害防护化学全国重点实验室，北京 102205）

摘要：抑郁症是全球范围内致残率最高的精神疾病之一，传统抗抑郁药物（如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂，SSRIs）存在起效延迟、对部分患者无治疗效果等问题。近年来，基于神经环路和分子靶点的精准治疗成为研究热点，其中腺苷A2A受体（A2AR）因其在情绪调控和炎症调节中的关键作用备受关注。A2AR是一种G蛋白偶联受体，广泛分布于中枢神经系统，参与调节神经递质释放、突触可塑性和免疫反应。A2AR的功能异常与抑郁样行为密切相关。A2AR拮抗剂可通过调控突触外GluN2B-NMDA受体通路，可能增强谷氨酸能信号，促进突触可塑性，从而发挥快速抗抑郁作用。免疫失调是抑郁症的重要病理机制之一，A2AR通过激活小胶质细胞并释放促炎因子（如IL-6、TNF-α），抑制中脑边缘多巴胺系统功能，导致快感缺失。临床前研究表明，A2AR拮抗剂可通过抑制炎症通路恢复多巴胺能信号，改善抑郁相关行为。

目前，已获批用于帕金森病的A2AR拮抗剂伊曲茶碱（Istradefylline，KW6002）因其高血脑屏障穿透性和安全性，正在探索其抗抑郁适应症。温州医科大学团队研究表明，外侧隔区（Lateral Septum，LS）中的A2AR高表达可通过抑制周围神经元活性，并调控LS→下丘脑背内侧核（DMH）和LS→外侧缰核（LHb）的神经环路，直接诱发抑郁样行为。之后通过光遗传或脑区特异性给药A2AR拮抗剂KW6002干预可显著逆转慢性应激小鼠的抑郁表型。此外，有研究发现，与氯胺酮类似，A2AR拮抗剂在动物模型中表现出快速抗抑郁效果。KW6002单次给药即可在24小时内改善抑郁样行为，且无成瘾性风险。DMPX是一种高选择性的A2A受体拮抗剂，具有明确的药理活性。其通过阻断腺苷A2A受体的信号通路，可能调节神经递质释放和突触可塑性，从而改善抑郁样行为，DMPX还可能抑制去甲肾上腺素转运蛋白（NET）和5-羟色胺转运体（SERT），间接增强单胺类神经递质的传递，临床前研究表明，DMPX在动物模型中可快速缓解抑郁症状，且安全性较高，目前尚未进入抑郁症治疗的临床试验阶段，有研究通过将DMPX与抗抑郁药物阿戈美拉汀或噻奈普汀联用，可以改善小鼠部分抑郁行为。流行病学研究表明，适量咖啡因（非选择性A2AR拮抗剂）摄入可降低抑郁症发病率及自杀风险，通过阻断A2AR，抑制炎症通路和小胶质细胞激活，缓解神经炎症。临床前实验进一步证实，咖啡因通过阻断A2AR抑制LHb过度激活，从而缓解抑郁相关行为。咖啡因可以改善中脑边缘多巴胺系统功能，减轻快感缺失。但非选择性可能引发焦虑或失眠等副作用，限制了其治疗应用。复旦大学团队开发的蝶啶酮类A2AR拮抗剂（如化合物57），在模拟肿瘤微环境的高腺苷浓度下仍保持高活性，并增强T细胞免疫反应，对A2AR的拮抗活性（IC_{50}=8.3 nM）显著优于部分临床候选药物，潜在应用于炎症相关抑郁症，通过免疫调节改善症状。

A2AR拮抗剂通过调控神经炎症、神经递质平衡和突触可塑性，展现出抗抑郁潜力。目前研究的多数化

合物仍处于临床前阶段。未来需优化靶向特异性，推进临床试验验证其疗效和安全。

关键词：A2AR；抑郁；KW6002；抗抑郁；炎症

通讯作者：陈员庆，E-mail：18638411319@163.com

T03-0004

Hemolysis defines the etiology of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome

HE Yisheng[a]*, SONG Zijing[b], MA Jiang[b], LIN Ge[b]*

(a. School of Biomedical Sciences, The Chinese University of Hong Kong-Shenzhen, Shenzhen, China; b. School of Biomedical Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China)

Abstract: Background: Herbal and dietary supplements-induced liver injury (HILI) is an emerging concern worldwide. In particular, the related hepatic sinusoidal obstruction syndrome (HSOS) is a distinct and fatal vascular liver disease characterized by injury of liver sinusoidal endothelial cells (LSEC). Exposure to pyrrolizidine alkaloids (PAs), the most common plant toxins, is one of the main causes of HSOS. Outbreaks of PA-induced HSOS, due to ingestion of PA-containing herbal medicine or PA-contaminated food products, have claimed tens of thousands of lives, but it remains unknown why PAs specifically cause damage to LSEC but not initially to hepatocytes like other hepatotoxins (e.g., overdosed acetaminophen). Here, we attempt to resolve the long-standing puzzle of this hepatic condition from a new hematopathologic perspective.

Method and results: Protein adduction and the resultant protein defunction are the biochemical basis of PA-induced cytotoxicity, based on which we performed the first definitive diagnosis of PA-induced human HSOS. We unraveled that PA characteristically induced abundant protein adducts in red blood cells, but the pathological significance of this finding remained unclear. Considering that red blood cell damage (hemolysis) is extensively reported to cause vascular endothelium damage, this study explord the etiological role of PA-induced red blood cell damage in the initiation of LSEC damage and progression of HSOS. We identified the blood protein targets of PA in both experimental and clinical samples: red blood cell G6PD and plasma haptoglobin, and the adducted G6PD and haptoglobin induced the accumulation of hemolytic products which initiates the cascade of LSEC activation, LSEC damage, hepatocyte ferroptosis, and eventually the development of HSOS.

Summary: In light of the lack of effective treatment approaches for PA-induced HSOS, this study sheds new light on its etiological mechanism, namely "hepatopathy with hematopathy origin". Further based on the distinct blood protein targets of PAs, this study also develops etiological therapy of this fatal vascular liver disease with translational potential, namely "target hematopathy to treat hepatopathy".

Key words: Drug-induced liver injury; pyrrolizidine alkaloids; biomarkers; LSEC

Acknowledgement: Project supported by National Natural Science Foundation of China (82474179), Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2024A1515011705, 2023A1515110677)

Corresponding author: HE Yisheng, E-mail: heyisheng@cuhk.edu.cn

T03-0005

RU803膀胱灌注给予SD大鼠的安全性评价

李慎军[a,1]，杨 彬[b,1]，郝晓芳[a]，姜爱民[a]，汤纳平[b]，姜 静[c,a*]
（a. 荣昌生物制药（烟台）股份有限公司，b. 上海益诺思生物技术股份有限公司，c. 滨州医学院）

摘要：目的 RU803为细胞因子的类似物，具有激活免疫系统的潜能，本试验评价SD大鼠重复膀胱灌注给予RU803的安全性特征及毒代动力学特点和抗药抗体反应。

方法：体内外试验表明，SD大鼠是RU803的相关动物种属。取雌性SD大鼠80只，按体重随机分为溶媒对照组、0.2 mg/只（低剂量组）、0.4 mg/只（中剂量组）和0.8 mg/只（高剂量组），每组20只，15只为主试验组，5只为毒代动力学及抗药抗体组；给药容量为0.5 mL/只；每周1次膀胱灌注给药，共5次，恢复期4周。定期进行濒死/死亡情况观察、一般观察、体重称量、摄食量称量、眼科检查。给药期末解剖10只/组，恢复期末解剖5只/组，所有计划解剖动物进行尿液分析、临床病理学检查（包括血液学和凝血指标、血清生化指标和免疫功能指标），同时进行大体病理学检查，主要脏器称重并计算脏器系数，对主试验组动物进行组织病理学检查。毒代动力学采样在D1和D29给药前后进行，并于分组前、D14、D28和D57采集血液进行抗药抗体分析。

结果：试验期间，各剂量组动物均未见与供试品相关的死亡或濒死，动物一般观察、体重、摄食量、眼科检查、临床病理学检查（包括血液学和凝血、血清生化、免疫功能和尿液检测）、大体解剖和组织病理学检查异常。毒代动力学结果显示，在0.2-0.8 mg/只剂量范围内，RU803的系统暴露（$AUC_{(0-t)}$和Cmax）均较低，且各组暴露量与剂量无明显的量效关系，在各剂量组均无明显蓄积。抗药抗体分析结果显示，低剂量组、中剂量组和高剂量组的个体阳性率分别为2/5（40%）、3/5（60%）和4/5（80%）。重复给药后，各组动物均未见明显供试品毒性，也未见毒代动力学行为的明显变化，因此判断抗药抗体产生对供试品毒性评价无明显影响。

结论：在本试验条件下，SD大鼠膀胱灌注给予RU803，每周给药1次（共5次），剂量设置为0.2、0.4、0.8 mg/只，恢复期四周。试验期间，各剂量组未见与供试品相关的一般观察、体重、摄食量、眼科检查、临床病理学检测及组织病理学异常。因此，在本试验条件下，SD大鼠膀胱灌注给予RU803未见不良反应剂量（NOAEL）为0.8 mg/只，D29给药后雌性动物暴露量$AUC_{(0-t)}$为1400±1230 hr*ng/mL。

关键词：细胞因子；膀胱灌注；安全性评价

通讯作者：姜 静，E-mail：jing.jiang@remegen.com

T03-0006

三氧化二砷治疗妊娠期APL患者的砷胎盘渗透特征及母婴结局分析

刘昱彤，郝杨熠，李龙禹，范莉莉*，海 鑫*
（哈尔滨医科大学附属第一医院，哈尔滨市 150000）

摘要：目的 急性早幼粒细胞白血病（acute promyelocytic leukemia，APL）是由骨髓中早幼粒细胞异常增生而导致的一种恶性疾病。妊娠期APL患者的管理是具有挑战性的。三氧化二砷（ATO）已成功应用于APL的治疗。ATO可转化为不同的砷形态[亚砷酸盐（As^{III}）、单甲基砷（MMA，由MMA^{III}和MMA^{V}组成）、二甲基化砷（DMA，由DMA^{III}和DMA^{V}组成）和砷酸盐（As^{V}）]，产生不同的毒性作用。本研究旨在阐明妊娠期患者血浆中砷形态的差异、砷化合物在羊水和母体血浆中的分布以及砷向羊水的渗透。

方法：纳入接受ATO治疗的APL患者（妊娠组3例，非妊娠组5例），采用高效液相色谱-氢化物发生-原子荧光光谱法（HPLC-HG-AFS）分析血浆及羊水中无机砷（iAs，$iAs = As^{III}+As^{V}$）、MMA和DMA的含量，计算甲基化指数[PMI：初级甲基化指数（MMA/iAs），SMI：次级甲基化指数（DMA/MMA）]，并追踪妊娠结局。

结果：妊娠组和非妊娠组血浆中砷浓度、百分比和甲基化指数无统计学差异（$P > 0.05$）。羊水/母体血

浆平均比值显示iAs渗透率最高(2.09),其次为DMA(1.04),tAs(0.98),MMA最低(0.49)。确诊孕周与胎儿结局显著相关:早期妊娠流产率达100%,中期67%,晚期未见流产。孕妇年龄、ATO积累剂量和胎儿宫内暴露时间对胎儿结局无明确关联。

结论:ATO及其代谢物可以很容易地穿过胎盘,其中iAs的胎盘渗透能力最强。妊娠早期疾病诊断是导致不良妊娠结局的关键风险因素。建议临床加强妊娠早期APL患者的治疗决策评估。

关键词:三氧化二砷;急性早幼粒细胞白血病;妊娠;胎儿砷暴露

通讯作者:海　鑫,E-mail:hai_xin@163.com

T03-0007

mRNA- LNP药物的非临床安全性评价创新策略:聚焦协同毒性及转化相关性

董　雪,李　梅,朱　齐,姜欣蓓,冷　杰,郭航呈,李瑾瑜,龙　娜*
(上海泰楚生物科技有限公司,上海　201300)

摘要:mRNA-LNP药物作为疫苗学和肿瘤治疗领域的革命性平台,其非临床安全性评价需深入解析脂质纳米颗粒(LNP)与mRNA分子的协同作用机制。本文综述了近期在种属选择、免疫原性、组织分布及病理学分析等关键安全性终点的研究进展,并提出通过双参数免疫表型分析和器官特异性清除模型等创新方法,区分LNP载体毒性及mRNA免疫激活效应。此外,整合补体激活检测和细胞因子风暴生物标志物等机制毒理学终点,可显著提升非临床数据的转化预测价值。本研究为优化新一代mRNA-LNP疗法的非临床评价范式提供了理论框架。

mRNA-LNP疗法在COVID-19疫苗中的成功凸显了其临床应用潜力,但其快速开发也暴露了传统非临床安全性评价体系的不足。既往研究常忽视LNP辅料与mRNA免疫刺激的协同效应,导致转化失败风险增加。本文结合最新实证研究,提出针对性的创新评价策略,旨在通过多维机制解析提升非临床数据的临床预测价值。

种属选择需优先模拟LNP在人体内的靶向递送特性及mRNA表达动力学。非人灵长类动物的脾靶向递送效率更接近人类,而啮齿类动物因载脂蛋白E(ApoE)介导的肝靶向偏好可能导致数据偏差。然而,啮齿类模型在急性炎症反应评估中仍不可或缺,如系统性IL-6升高可有效预测临床免疫毒性。此外,LNP组分(如聚乙二醇化脂质)可能诱导抗PEG抗体,导致重复给药后加速血液清除。双参数流式细胞术可区分T细胞耗竭(PD-1+/TIM-3+亚群)与过度活化,为免疫毒性评估提供新方向。

生物分布研究表明,mRNA-LNP易在肝脏和脾脏蓄积,引发肝酶升高或脾增生风险。肌肉注射后超过70%的mRNA-LNP被肝巨噬细胞摄取,与短暂转氨酶升高相关。为减少脱靶效应,开发具有pH响应特性的肝靶向性降低LNP是当前热点。同时,通过心肌肌钙蛋白I监测和MRI心肌炎成像,可应对临床中罕见但严重的心肌炎信号,增强安全性评价的全面性。

病理学评价需超越传统H&E染色,整合空间转录组学以定位器官特异性mRNA表达。高剂量LNP可诱导肾小球COX-2上调,提示前列腺素介导的毒性机制。联合传统生物标志物(CRP、IL-6)与新兴技术(如外泌体miRNA分析),可增强毒性机制的解析能力。这一策略不仅提升了毒性表征的精度,还为临床前至临床转化的标志物筛选提供了新思路。

mRNA-LNP疗法的非临床安全性评价需构建涵盖种属特异性模型、免疫毒性机制解析、靶向递送优化及多组学生物标志物整合的创新框架。通过强化机制毒理学研究(如补体激活检测和细胞因子风暴预测),可显著提升从动物到临床的转化预测性。未来研究需进一步探索LNP组分代谢动力学及长期毒性效应,为下一代mRNA-LNP药物的开发奠定科学基础。

关键词:mRNA-LNP;非临床安全性评价;脂质纳米颗粒;免疫原性

通讯作者:董　雪,E-mail:xue.dong@taichubio.com

T03-0008

山豆根毒性及其配伍减毒作用的研究进展

才子航[1]，张香玉[1]，张小龙[1]，高 洁[1]，玄振玉[1,2*]
（1. 上海中医药大学中药学院，上海 200120；2. 苏州玉森新药开发有限公司，江苏 苏州 215028）

摘要：山豆根（Sophora tonkinensis Gapnep。）作为豆科植物越南槐的干燥根和根茎，是中医临床常用的清热解毒、清喉利咽要药，主治咽喉肿痛、牙龈肿痛、口舌生疮等症，其生物碱提取物还具有保肝作用，可用于慢性肝炎和肝癌的治疗。然而，随着临床应用增多，其毒性问题日益凸显，1985年版《中华人民共和国药典》已明确将其列为有毒药材。本文通过系统分析224例临床不良反应报告及相关实验研究，阐述了山豆根的毒性特征及其配伍减毒方法。

在毒性表现方面，山豆根的不良反应主要累及神经系统和消化系统。毒性机制研究表明，山豆根中的苦参碱型生物碱（如苦参碱、氧化苦参碱）和金雀花型生物碱（如金雀花碱）是主要毒性物质基础。神经毒性方面，这些生物碱可特异性蓄积于基底节区，通过干扰胆碱能神经元功能，破坏GABA能与胆碱能神经元的平衡，抑制Na^+/K^+-ATP酶和Ca^{2+}/Mg^{2+}-ATP酶活性，导致神经细胞内外离子失衡。肝毒性机制则涉及多个方面：抑制Nrf2/ARE通路导致抗氧化能力下降；诱导线粒体功能障碍和滑面内质网扩张；干扰PPARs信号通路引起脂质代谢紊乱；影响CYP450酶活性改变药物代谢。此外，山豆根还能降低胃动素含量，抑制胃肠平滑肌收缩，导致胃肠道功能紊乱。

在配伍减毒方面，临床最常与甘草配伍，实验证实甘草能通过以下途径减毒：①降低水煎剂中苦参碱和氧化苦参碱总量；②激活Nrf2/ARE通路，增强SOD、GSH等抗氧化酶表达；③调节多巴胺与乙酰胆碱平衡。与射干、升麻共煎可使总生物碱含量降低，LD_{50}从19.6 g/kg升至31.7 g/kg。此外，配伍清热养阴药（如地黄、麦冬）可缓解苦寒伤阴之弊，配伍健脾药可减轻胃肠道反应。此外，煎煮工艺对毒性有重要影响，单独煎煮时氧化苦参碱会转化为毒性更强的苦参碱，而配伍煎煮可抑制这一过程。

综上所述，山豆根具有确切的临床价值，但其毒性问题不容忽视。通过严格控制用量（药典规定≤6g）、合理配伍（尤其与甘草配伍）以及优化煎煮工艺，可有效降低其毒性风险。未来研究应着重于：①阐明毒性成分的体内代谢特征；②揭示配伍减毒的分子互作机制；③建立基于“量-毒-效”关系的精准用药方案，为临床安全应用提供更充分的科学依据。

关键词：山豆根；毒性；不良反应；配伍减毒

通讯作者：玄振玉，E-mail：xuanzhenyu@163.com

T04-0001

哺乳动物细菌感染性乳腺炎恶化关键靶点解析与抗病育种应用

冯 瑞，张 涌*，刘 旭*，刘 军*
（西北农林科技大学）

摘要：目的 乳腺炎严重影响自身免疫平衡和新生儿免疫系统，极大地破坏了全球畜牧业和乳品行业的可持续性发展。该病主要的发病因素是致病菌感染，激活乳腺内先天免疫系统，造成机体损伤，甚至死亡。目前，抗生素仍然是首选药物，但这会导致药物残留和细菌耐药性增加，提高病原菌传播给人类的可能性。因此，为了解决这一问题，本研究解析细菌感染造成乳腺炎的关键恶化途径作为治疗靶点，开发新型基因编辑抗病育种策略用于新种质创制，以此来促进畜牧业、乳品业和人类健康可持续性发展。

材料和方法：使用RAN-seq、Proteomics-seq、ATAC-seq和CHIP-seq等联合分析和鉴定炎性调控序列（IRS），以及解析细菌感染期间乳腺内的关键生物学过程。收集形态良好卵丘-卵母细胞复合体，进行体细胞克隆。通过ISDra2-TnpB系统获得基因编辑细胞。使用RT-qPCR、Western-blot、ELISA、IF、HE、

TEM、分子动力学模拟和类器官等技术检测炎症和PANoptosis相关基因表达，组织损伤、关键蛋白互作和细胞定位等情况，以及花青苷提取物治疗效果。

结果：本研究使用奶牛、奶山羊和小鼠为模式动物，证明矢车菊素-3-O-半乳糖苷通过抑制PANoptosis激活和调节Gasdermin D N端结构域活性，进而缓解乳腺炎和血乳屏障损伤。基于此，本研究提出将“IRS”靶向整合到溶菌酶（LYZ）启动子区域的基因编辑育种策略，使用ISDra2-TnpB系统成功创制抗乳腺炎的基因编辑奶山羊，仅在E. coli感染期间，乳腺内LYZ显著增加，抑制PANoptosis通路激活，从而提高了抗乳腺炎能力，并提高了生物安全性。

结论：乳腺炎疾病的根治不仅要消除乳腺内病原菌还要维持免疫平衡，否则会加剧乳腺炎恶化，甚至机体死亡。本研究首创性提出了PANoptosis激活是细菌感染性乳腺炎疾病恶化的关键途径，Gasdermin D激活是乳腺炎期间血乳屏障损伤的关键因素。此外，提出的基因编辑育种策略避免了外来基因的引入，与传统转基因方法相比，显著提高了其生物安全性，推动基因编辑动物产业化。

关键词：细菌感染；乳腺炎；PANoptosis；基因编辑抗病育种策略；可持续性发展

通讯作者：冯　瑞，E-mail：fengrui961204@163.com；刘　军，E-mail：liujun2013@nwsuaf.edu.cn

T04-0002

茯苓多糖通过抗氧化作用和调节菌群稳态减轻玉米赤霉烯酮诱导的肠损伤

李　环，戴德嘉，黄康萍，梁园茜，卢　可，胡　昊，朱树馨，李　涵，赵　喆，何家康*，梁正敏*
（广西大学动物科学技术学院，广西 南宁　530004）

摘要：目的　玉米赤霉烯酮（Zearalenone，ZEA）是一种常见的霉菌毒素，经口进入体内，首先影响肠道屏障功能，导致肠道损伤。茯苓多糖（Poria cocos polysaccharide，PCP）是一种药食同源的天然药物，具有抗氧化、免疫调节和改善肠道菌群的作用。本研究旨在探究PCP对ZEA诱导小鼠肠道损伤是否具有保护作用，为PCP在霉菌毒素中毒防治中的应用提供理论依据。

方法：本实验分别设计了低剂量和高剂量ZEA染毒试验，低剂量ZEA染毒试验：将25只BALB/C雌性小鼠随机分成正常对照组、10% MDSO溶剂组、PCP组、20 mg/kg ZEA组和PCP+20 mg/kg ZEA组。高剂量ZEA染毒试验：24只BALB/C雌性小鼠随机分成正常对照组、PCP组、40 mg/kg ZEA组和PCP+40 mg/kg ZEA组。PCP（100 mg/kg）灌胃一周后再灌胃ZEA（20或40 mg/kg）一周，ZEA处理期间也进行PCP给药，末次给药24 h后采样进行结肠长度、抗氧化物酶水平和肠道菌群检测，采用HE染色法观察空肠组织的病理学变化，并测量空肠绒毛长度和隐窝深度。

结果：与正常对照组相比，20 mg/kg ZEA组小鼠血清中总超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase，SOD）和过氧化氢酶（Catalase，CAT）水平降低（P<0.05），空肠绒毛断裂，肠上皮细胞发生变性坏死，结肠显著增长（P<0.001），肠道微生物埃希氏菌属-志贺氏菌属富集；与ZEA组相比，PCP使血清中CAT水平显著升高（P<0.05），空肠上皮结构较完整，结肠显著缩短（P<0.05），肠道微生物中产生短链脂肪酸的Paramuribaculum属和Colidextribacter属显著富集（P<0.05）。与正常对照组相比，40 mg/kg ZEA组小鼠空肠绒毛结构严重受损，空肠绒毛长度以及绒毛长度与隐窝深度比值显著减少（P<0.01和P<0.05），空肠组织中SOD和CAT水平降低（P<0.01），经PCP干预后，空肠绒毛完整、排列整齐，空肠绒毛长度以及绒毛长度与隐窝深度比值显著升高（P<0.05和P<0.01），空肠组织中CAT水平显著升高（P<0.05）。以上结果表明PCP可通过提高全身和肠道的抗氧化能力、促进有益菌增殖、抑制有害菌生长和维持肠道屏障完整性进而改善ZEA诱导的肠损伤。

结论：PCP对ZEA诱导小鼠肠道损伤具有保护作用，PCP具有防治临床上ZEA中毒的潜力。

关键词：玉米赤霉烯酮；茯苓多糖；肠损伤；抗氧化；肠道菌群稳态

基金项目：广西重点研发计划项目（桂科AB23026082）；国家大学生创新创业训练计划项目（202410593405）

作者简介：李 环，E-mail：2878355034@qq.com
通讯作者：何家康，E-mail：jkhe@gxu.edu.cn；梁正敏，E-mail：liangzm@gxu.edu.cn

T04-0003

黄连素通过影响三羧酸循环改善镉暴露诱导的肾毒性

曾子康[1,2]，乔卫栋[1,2]，汤树生[1,2*]
（1. 中国农业大学动物医学院，兽医公共卫生安全全国重点实验室，北京 100193；2. 中国农业大学三亚研究院，海南省食品安全监测及检测技术创新中心，三亚 572025）

摘要：镉（Cd）作为典型的重金属环境污染物，其暴露引发的肾毒性机制尚未完全阐明，且临床缺乏特异性干预策略。本研究采用代谢组学揭示Cd致肾毒性机制，并首次阐明黄连素的肾脏保护作用。体外实验表明，5～20 μM浓度梯度硫酸镉（$CdSO_4$）可剂量依赖性诱导HEK293细胞死亡，而黄连素联合处理能显著逆转该细胞毒性。动物模型进一步证实，口服黄连素（25，100 mg/kg·bw）可有效缓解Cd暴露引发的肾脏组织病理损伤，同时显著降低血清肌酐（CREA）和肾组织丙二醛（MDA）水平（$P<0.05$）。代谢组学分析显示，与对照组相比，$CdSO_4$暴露后，小鼠肾脏组织中有59个差异代谢物，富集于嘧啶代谢、D-氨基酸代谢、支链氨基酸代谢、果糖和甘露糖代谢及三羧酸循环等通路；与$CdSO_4$暴露组相比，黄连素和$CdSO_4$联合处理后，富集到109个差异代谢物，富集的关键调控通路扩展至嘌呤代谢、核黄素代谢、精氨酸生物合成及丙酮酸代谢等。值得注意的是，黄连素能逆转Cd诱导的三羧酸循环关键酶基因及蛋白表达异常。通过整合分析，研究首次揭示黄连素能够重塑三羧酸循环有效改善Cd所致肾毒性作用，为干预Cd致肾毒性提供了策略。

关键词：镉；黄连素；代谢组学；肾毒性

通讯作者：汤树生，E-mail：tssfj@cau.edu.cn

T04-0004

产气荚膜梭菌Beta1毒素通过钙稳态失调引起炎性程序性死亡机制的研究

张思雨[1,2]，曾 瑾[1,2*]，王玉炯[1,2*]
（1. 宁夏大学西部特色生物资源保护与利用教育部重点实验室，银川 750021；2. 宁夏大学生命科学学院，银川 750021）

摘要：产气荚膜梭菌是一种厌氧性革兰氏阳性细菌，广泛存在于人和动物的胃肠道中。菌体产生的多种外毒素是其主要的致病因子，其中Beta1毒素是一种致死性的成孔毒素，可诱发人和动物的坏死性肠炎。目前，针对Beta1毒素的细胞毒性和致病机理的研究不够深入，因此本研究旨在探索Beta1毒素造成细胞损伤乃至机体炎性损伤的毒理机制，为产气荚膜梭菌病的病理机制研究提供理论基础。为此，本研究首先将分泌了大量Beta1毒素的C型菌株培养上清感染BALB/c小鼠，并进行RNA-seq分析，被感染小鼠肠道的KEGG分析结果聚焦至钙信号、细胞焦亡、铁死亡等细胞信号通路。进一步表达并纯化获得重组Beta1毒素蛋白，深入研究Beta1毒素的毒理机制；鉴于Beta1毒素诱导细胞的RNA-seq结果与上清感染小鼠肠道的基本一致，故建立细胞模型分别对Beta1毒素诱导细胞焦亡和铁死亡导致胞内炎性水平升高的机理进行了研究。深入挖掘发现，钙稳态失调导致线粒体损伤会触发ROS过度积累，且高水平ROS能够同时激活细胞焦亡和铁死亡；因此对能够引起Ca^{2+}内流激增的Beta1毒素导致钙稳态失调触发线粒体损伤、ROS过度积累，从而相继诱导细胞焦亡和铁死亡，最终导致胞内炎性水平升高的可能机制进行了研究。在此基础上，将钙蛋白酶抑制剂PD151746灌胃并经Beta1毒素处理BALB/c乳鼠，检测分析了空肠和血清中炎性细胞因子的变化，在动物机体水平探究了钙稳态失调在Beta1毒素造成机体炎性损伤中的作用。本研究表

明，Beta1毒素能够导致肠道固有层巨噬细胞出现钙稳态失调，触发线粒体结构和功能障碍，进而造成ROS过度积累，脂质过氧化反应过度发生，促使细胞相继发生细胞焦亡和铁死亡，从而导致胞内炎性水平升高；过度释放的炎性因子造成炎性微环境，导致肠道固有层炎性损伤，最终引发坏死性肠炎。

关键词：产气荚膜梭菌Beta1毒素；细胞焦亡；铁死亡；钙稳态失调；炎性损伤

通讯作者：曾　瑾，E-mail：zengjin@nxu.edu.cn；王玉炯，E-mail：wyj@nxu.edu.cn

T04-0005

不同浓度锑暴露对雪域白鸡雏鸡肝脏的影响

王　洋，舒　刚*

（四川农业大学，四川 成都　611100）

摘要：目的　随着锑（Sb）在现代社会越来越广泛的应用，锑矿产量急剧上升并已经成为全球第九大矿产。西藏锑矿产量位于全国前列，雪域白鸡作为藏区的本土鸡种，与锑矿接触的风险大大增加。锑进入动物机体后，会损害肝肾功能，引起肝酶升高，同时也会造成活性氧的蓄积，诱发氧化应激。本试验以酒石酸锑钾为锑源，探究锑剂对雪域白鸡雏鸡肝脏的影响。

材料与方法：用240只1日龄健康的雪域白鸡雄性雏鸡随机分为4组，分别为对照组，锑剂Ⅰ组1/45 LD50，锑剂Ⅱ组1/15 LD50，锑剂Ⅲ组1/5 LD50，每组4个重复，每个重复35只，试验期42天，在42天时采集肝脏组织进行锑含量的测定，总抗氧化能力（T-AOC）、总超氧化物歧化酶（T-SOD）活性、谷胱甘肽（GSH）和丙二醛（MDA）含量检测，同时通过流式细胞术检测细胞凋亡率、活性氧（ROS）水平以及线粒体膜电位去极化率。（LD50已于前期实验得出）。

结果与讨论：与对照组相比，锑剂Ⅱ组与锑剂Ⅲ组的锑含量极显著升高（P<0.01），表明肝脏是参与锑代谢的重要器官，高浓度的锑会在雏鸡肝脏大量富集。

与对照组相比，锑剂Ⅱ组与锑剂Ⅲ组的ROS水平极显著升高（*P*<0.01），锑剂Ⅲ组的GSH含量极显著升高（*P*<0.01），各试验组的MDA含量极显著升高（*P*<0.01）。大量激增的ROS会与细胞内的蛋白质、脂质等发生氧化反应，产生大量的MDA，破坏细胞的结构与功能，导致机体发生氧化应激。GSH作为细胞内最重要的抗氧化剂之一，则会代偿性地升高以减轻氧化应激对细胞的损伤。因此，本试验结果可表明高浓度锑暴露会导致雏鸡发生严重的氧化应激反应。

与对照组相比，锑剂Ⅰ组与锑剂Ⅱ组的细胞线粒体膜电位去极化率显著升高（*P*<0.05），锑剂Ⅱ组的细胞凋亡率极显著升高（*P*<0.01）。线粒体作为细胞内产生ROS的主要场所之一，大量ROS的蓄积会损伤其膜结构，导致膜电位下降，去极化率升高，破坏其主要功能。细胞能量合成障碍，ATP供需失衡，细胞发生凋亡。因此，本试验结果可表明中高浓度的锑暴露会导致雏鸡肝脏细胞线粒体损伤，发生细胞凋亡。

结论：中高浓度的锑暴露会在雏鸡肝脏大量蓄积，同时诱发严重的氧化应激反应，导致细胞发生凋亡。

关键词：锑暴露；雏鸡；氧化应激；细胞凋亡

通讯作者：舒　刚，E-mail：dyysg2005@sicau.edu.cn

T04-0006

玉米赤霉烯酮通过PDE4D-cAMP-PKA-CREB通路诱导TM4细胞炎症损伤

宝力格，胡家齐，吴志勇，李继昌*

（东北农业大学动物医学学院，黑龙江　哈尔滨　150030）

摘要：目的　玉米赤霉烯酮（Zearalenone，ZEA）是一种由镰刀菌属真菌所产生的非甾体类雌激素霉菌

毒素，广泛存在于谷物、饲料、食品、动物及其制品中，对人类和动物健康构成严重威胁。PDE水解酶作为哺乳动物体内唯一的cAMP水解酶，尤其在睾丸支持细胞内PDE4D又是主要的PDE水解酶。已有大量的研究证实，cAMP是一种信号传导信使，其最经典的下游效应因子就是PKA，其会进一步磷酸化细胞核内转录因子CREB。cAMP-PKA-CREB信号通路除了是经典的抗炎途径外，大量研究发现，cAMP-PKA-CREB信号通路在雄性生殖方面也扮演着重要的角色。故此，本试验拟探究ZEA是否可以通过调控PDE4D来介导cAMP-PKA-CREB信号通路从而导致TM4细胞发生炎症反应。**材料和方法** 选用小鼠睾丸支持细胞（TM4）用于本研究，确定细胞ZEA使用剂量后，将细胞分为空白对照组（Con组）、10 μM ZEA（ZEA10组）、20 μM ZEA（ZEA20组）和30 μM ZEA（ZEA30组）攻毒组，同时在TM4细胞中构建PDE4D敲低模型。利用Western Blot法检测PDE4D-cAMP-PKA信号通路及炎症相关蛋白表达水平。通过ELISA试剂盒检测敲低PDE4D后TM4中cAMP表达水平。**结果** Western Blot结果显示，与Con组相比，ZEA攻毒组显著下调PDE4D-cAMP-PKA信号通路相关蛋白CREB、P-CREB、PKA Cβ、PKA IIβ和P-PKA IIβ的蛋白水平（$P<0.05$），显著上调PDE4D的蛋白表达水平（$P<0.05$），而PDE4D敲低处理后，显著恢复了以上相关蛋白的下调（$P<0.05$）；同时与Con组相比，ZEA显著上调TM4细胞中IL-6、IL-10、IL-1β、TNF-α和COX-2的蛋白表达水平（$P<0.05$），而PDE4D敲低处理后，显著恢复了炎症相关蛋白的下调（$P<0.05$）。ELISA结果显示，ZEA显著下调了TM4细胞匀浆液中的cAMP的含量（$P<0.05$），且PDE4D敲低后显著恢复cAMP的含量（$P<0.05$）。**结论** 根据试验结果推测ZEA处理可以显著抑制cAMP-PKA-CREB信号通路，而将PDE4D敲低处理后，发现能有效恢复由ZEA导致的cAMP-PKA-CREB通路相关蛋白的下调；同时结合ZEA可导致TM4细胞炎症指标的上调结果。故此，推断ZEA可以通过上调PDE4D的表达水平从而抑制cAMP-PKA-CREB信号通路，引起TM4细胞炎症损伤。

关键词： 玉米赤霉烯酮；cAMP-PKA-CREB信号通路；PDE4D；炎症

第一作者： 宝力格，E-mail：baolige1992@163.com

通讯作者： 李继昌，E-mail：lijichang@neau.edu.cn

T04-0007

食品中交链孢酚诱导肝脏毒性的分子机制及毒性干预研究

于 松[1*]，邹连蓬[1]，黄艳秋[2]，沈 夏[2]，杨 阳[2*]

〔1. 上海市疾病预防控制中心（上海市预防医学研究院），上海 201107；2. 上海交通大学医学院，公共卫生学院，上海 200025〕

摘要： 作为一种在全球食品供应链中普遍检测到的真菌毒素，交链孢酚（AOH）因其记录在案的健康风险而备受关注。然而，真实世界中食品污染水平下的AOH长期暴露对肝脏的毒性影响仍鲜为人知，也缺乏AOH毒性的干预方法。

目的： 本研究旨在通过体内和体外研究模型，探究长期暴露（90天）于食品污染水平下的AOH（5～20 μg/kg）对小鼠肝脏的不利影响，关键的信号转导事件以及毒性干预方法。

方法： 本研究利用H&E染色、免疫组化染色、血清生化分析、Elisa分析、流式细胞分析等实验方法评估了AOH对小鼠肝脏的毒性。并且，应用转录组学分析、蛋白免疫印迹技术和实时定量荧光PCR技术等实验手段揭示了AOH诱导肝脏毒性的分子机制。

结果： AOH的暴露会明显诱发剂量依赖性肝脏毒性，其特征是肝脏损伤、炎症细胞浸润和肝脏纤维化。转录组学分析结果进一步表明，AOH诱导肝脏毒性效应的关键分子机制是内质网（ER）应激介导的PERK/ATF4/CHOP信号级联诱导的细胞凋亡。体外模型证实了在原代小鼠肝细胞和人类肝细胞系THLE-2中，AOH（20～80 μM，48 h）促进了PERK/ATF4/CHOP信号的激活和随后的细胞凋亡。药物干预研究表明，TUDCA（ER应激抑制剂，300 μM）和GSK2606414（PERK抑制剂，0.5 μM）可有效减轻AOH诱导的肝脏细

胞毒性。值得注意的是，服用TUDCA（500 mg/kg，body weight）对AOH诱导的小鼠肝脏病理变化具有缓解作用。此外，本研究还发现食品中经常与AOH同时出现的交链孢单甲醚（AME）和细交链孢菌酮酸（TeA）也能够激活PERK/ATF4/CHOP信号并诱导肝脏细胞的凋亡，当AOH、AME和TeA混合暴露时，其毒性作用呈协同效应。

结论：本研究揭示了食品污染水平下的AOH长期暴露能够通过内质网应激介导PERK/ATF4/CHOP信号通路诱导肝脏毒性，并验证了PERK级联抑制是一种可行的毒性干预策略。这些发现从根本上完善了真菌毒素暴露的风险评估框架，同时提出了针对食品源肝脏毒物进行治疗干预的新分子靶点。

关键词：真菌毒素；肝脏毒性；联合毒性；内质网应激；毒性干预

通讯作者：于　松，E-mail：yusong@scdc.sh.cn

T04-0009

茯苓多糖对玉米赤霉烯酮诱导小鼠氧化性肾损伤的保护作用

梁园茜，胡　昊，卢　可，李　环，戴德嘉，黄康萍，蒋　静，赵　喆，田永峰，叶俊杰，何家康*，梁正敏*

（广西大学动物科学技术学院，南宁　530004）

摘要：目的　玉米赤霉烯酮（Zearalenone，ZEA）是自然界中常见的霉菌毒素之一，广泛存在于霉变的谷类作物中，具有遗传毒性、细胞毒性、免疫毒性、肝肾毒性和生殖毒性等多种毒性。茯苓多糖（Poria cocos polysaccharides，PCP）是从茯苓中分离出的生物活性物质，具有免疫调节、抗炎作用、抗氧化作用、抗肿瘤作用、保肝作用、和保肾作用等药理活性，还具有无毒、易化学改性、化学性质稳定等优点。本试验旨在探究PCP对缓解ZEA诱导小鼠肾脏氧化损伤的保护作用，聚焦天然药物PCP的开发和临床应用，为ZEA中毒提供安全有效的候选方案，为解决ZEA污染问题提供新思路。

方法：将18只BALB/c雌性小鼠随机分为空白对照组，ZEA组和PCP+ZEA组。PCP+ZEA组连续7天灌胃PCP溶液（100 mg/kg），随后灌胃7天ZEA溶液（40 mg/kg），ZEA组小鼠灌胃7天ZEA溶液（40 mg/kg），空白对照组小鼠灌胃等体积无菌水。末次灌胃12 h后采样检测脏器指数、肾功能指标、肾组织抗氧化酶指标，采用HE染色法观察肾脏的病理学变化。

结果：ZEA染毒导致小鼠肾脏发生氧化损伤。与空白对照组相比，ZEA处理后小鼠肾脏组织中的过氧化氢酶（Catalase，CAT）、总超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase，SOD）与总谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione peroxidase，GSH-Px）水平显著降低，丙二醛（Malondialdehyde，MDA）显著升高，血清中的尿酸（Uric acid，UA）水平显著升高。经PCP干预后，CAT、GSH-Px与SOD水平显著升高，MDA和UA水平显著降低。HE染色结果显示，ZEA染毒后小鼠肾小球萎缩，肾小管上皮细胞可见变性坏死，PCP处理后可明显缓解ZEA诱导的肾脏损伤，肾小球结构恢复正常，肾小管上皮细胞变性坏死程度明显减轻。以上结果表明，PCP可能通过提高抗氧化能力缓解ZEA诱导的小鼠肾脏组织的氧化损伤。

结论：PCP对ZEA诱导的小鼠肾脏氧化损伤具有保护作用，其机制可能与抗氧化作用有关，提示PCP具有预防临床上ZEA导致的肾脏氧化损伤的潜力，为解决ZEA污染提供了新的解决思路。

关键词：玉米赤霉烯酮；茯苓多糖；氧化肾损伤

基金项目：广西重点研发计划项目（桂科AB23026082）；国家大学生创新创业训练计划项目（202410593405）

作者简介：梁园茜，E-mail：2245267517@qq.com

通讯作者：何家康，E-mail：jkhe@gxu.edu.cn；梁正敏，E-mail：liangzm@gxu.edu.cn

T04-0010

氧化铜纳米颗粒介导铜死亡-铁死亡协同效应触发肝细胞损伤及肠-肝轴依赖性肝毒性

陈 淳[1]，李道稳[1*]
（天津农学院动物科学与动物医学学院，天津 300392）

摘要：目的 氧化铜纳米颗粒（CuO NPs）靶向肝细胞，然而，现有研究对CuO NPs肝脏中的转化过程和存在形式不够清晰，肝细胞死亡的机制研究还不够完全。因此，还需进一步阐明CuO NPs诱导肝毒性的相关分子机制。

材料和方法：通过TEM、拉曼光谱、Zeta电位、流体力学参数以及石墨炉原子吸收光谱仪对CuO NPs进行纳米性状表征。8～10周龄C57BL/6雄性小鼠随机分4组（*n*=6）：对照组、100/200/400 mg/kg CuO NPs组（均以0.1% SCMC溶剂），连续灌胃28天。末次给药24 h后采集粪便（0.2 g/只），处死取血液及肝组织样本，分别用于血液生化、肝组织病理、WB检测，并通过肝脏非靶代谢组学及肠道菌群16S rRNA测序分析肠肝轴相互作用。HepG2细胞通过CCK-8法检测不同浓度（2～16 μg/mL）CuO NPs的细胞毒性；8 μg/mL处理组行RNA-seq转录组分析；另设对照组及2/4/8/16 μg/mL组，培养24 h后完成细胞染色、氧化应激试剂盒检测及WB验证。

结果：CuO NPs呈不规则球棍状（40 nm），其Zeta电位绝对值随浓度升高而降低，流体力学粒径大于原始尺寸。浓度达4 μg/mL时Cu^{2+}释放量趋于稳定。小鼠实验显示：肝脏脏器系数呈剂量依赖性下降，血清AST/ALT升高，肝内铜、铁蓄积并同步激活铜死亡与铁死亡通路。肠道方面，CuO NPs导致肠壁变薄、绒毛结构破坏、黏蛋白MUC2及紧密连接蛋白（Occludin/ZO-1）表达降低，引发菌群紊乱（拟杆菌属/脱硫杆菌/变形菌增加，厚壁菌门/疣微生物群减少）。非靶代谢组学揭示碳代谢、胆固醇、谷胱甘肽代谢及铁死亡等通路异常，差异代谢物与Muribaculaceae等有益菌负相关，与Clostridia_UCG-014等有害菌正相关。细胞实验证实CuO NPs通过降低GSH、诱导氧化应激，形成铜-铁互作循环：铜蓄积直接引发铜死亡，同时通过铜介导的铁稳态失衡加剧铁死亡。WB验证两种死亡通路协同激活机制。

结论：CuO NPs诱导肠道菌群紊乱和肝脏代谢紊乱，破坏肠道屏障，进而通过肠-肝轴的相互作用导致肝损伤加重。CuO NPs诱导肝细胞诱导HepG2细胞发生氧化应激，造成抗氧化系统失衡，脂质过氧化物的积累，线粒体膜电位降低，内源性铜和铁离子富集，并诱导铜死亡和铁死亡同时发生。

关键词：氧化铜纳米颗粒；铜死亡；铁死亡；肠肝轴；肝损伤

基金项目：国家自然科学基金（32302926）；天津市自然科学基金（24JCQNJC01290）

通讯作者：李道稳，E-mail：lidaowen@tjau.edu.cn

T04-0011

基于过氧化物酶受体亲和质谱联用法的非靶向分析揭示北京地区母乳中具有生物活性的污染物

曹文凯[1,2]，牛宇敏[1,2]，李 会[1,2*]，邵 兵[1,2*]
（1.首都医科大学公共卫生学院 北京，100069；2.北京市疾病预防控制中心食物中毒诊断与溯源技术北京市重点实验室，北京，100013）

摘要： 人类普遍暴露于多种环境化学物质，其中部分代谢干扰物（metabolic disruptors，MDs）已被证实能够干扰正常代谢过程，通过影响内分泌系统，促发包括糖尿病和肥胖等在内的代谢性疾病。MDs可以通过影响多种核受体（如过氧化物酶体增殖物激活受体，PPARs）的信号通路，改变人类和动物的发育模式

和生殖功能。迄今为止，共鉴定出PPARs三种亚型：PPARα、PPARβ/δ和PPARγ。其中，PPARγ作为一种配体激活型转录因子，调控脂质和葡萄糖代谢、能量稳态、炎症反应以及细胞增殖和分化等代谢过程。大量研究表明，PPARγ在生殖系统中均有功能性表达，提示PPARγ在整个生殖过程中可能发挥重要作用。母乳作为婴儿早期暴露环境化学物的主要途径，具有重要的生物监测意义，本研究首次利用核受体蛋白亲和作用与HRMS相结合的新型分析方法筛查生物样本中新污染物。通过采集北京地区母乳样本，利用带有His标签的PPARγ重组蛋白可以特异性地与Ni2+磁珠载体结合，并且可以与具有生物活性的小分子亲和结合的原理，从复杂的母乳样本中捕获具有PPARγ结合活性的物质，再通过超高效液相色谱-四级杆静电场轨道阱高分辨质谱技术（UHPLC-QE-MS/MS）进行高通量、生物活性效应物质的非靶向分析，成功从10种母乳样本中筛查出78种具有潜在活性的物质，包括48种内源性物质（如油酸、α亚麻酸等），7种PPCPs、8种化工原料、3种天然产物、2种增塑剂、1种OPFR、1种紫外吸收剂、1种表面活性剂、1种药物以及4种数据库中无信息的物质。筛查出4-苯基丁酸（4-PBA）、双酚A、2，4-二硝基苯酚、4-十二烷基苯磺酸（DBSA）和己二酸二（2-乙基己）酯（DEHA）等具有PPARγ激动活性的新型污染物。通过分子对接模拟小分子与蛋白的结合位点，结果显示所有小分子活性物质均在PPARγ的活性口袋处形成了氢键结合，进一步证明这些小分子能够以特异性方式结合并激活PPARγ受体，具有潜在的生物学活性。与传统的效应导向分析方法相比，本方法弥补了效应导向的多步分离以造成的目标活性物质损失，以及低通量的缺陷，提高了生物效应物质鉴定的特异性和效率，能够实现于母乳样本中快速筛查能与核受体结合的效应物质。

关键词： 核受体；蛋白-亲和质谱；非靶向分析；新型污染物

基金项目： 国家重点研发计划（Grant No. 2023YFF0612600）；首都卫生发展科研专项（Grant No. 首发2024-2G-3018）

作者简介： 曹 文凯，在读博士，E-mail：speaktowk@163.com

通讯作者： 李 会，研究员，E-mail：lihui@bjcdc.org；邵 兵，教授，E-mail：shaobingch@sina.com

T04-0012

天然产物松萝酸对黏菌素的减毒增效作用及分子机制研究

陈春红[1,2]，汤树生[1,2*]，代重山[1,2*]

（1. 中国农业大学三亚研究院，海南省食品安全监测及检测技术创新中心，三亚 572025；
2. 中国农业大学 动物医学院，北京 海淀 100193）

摘要：目的 本研究通过体内外试验评价了天然产物松萝酸对黏菌素的减毒增效作用及其潜在的分子机制。**材料和方法** 基于棋盘法及转录组学探究了松萝酸对黏菌素抗菌活性的增效作用；通过细胞模型评价了松萝酸黏菌素诱导细胞炎症的改善作用；通过小鼠模型评价了松萝酸对黏菌素的减毒增效作用。**结果** 通过联合药敏试验、抑菌生长曲线以及时间杀菌曲线等试验发现，松萝酸能够显著增强黏菌素对大肠杆菌的抗菌活性，MIC从8 μg/mL降低到0.03125 μg/mL，增效黏菌素MIC至4～64倍；抑菌生长曲线及体外时间-杀菌曲线试验证实当黏菌素与松萝酸联合剂量为1∶10时，24 h内就可抑制细菌生长，联合为1∶20时，1～12 h即可完全杀菌；通过转录组学分析，松萝酸显著影响大肠杆菌氧化磷酸化、丙酮酸代谢以及糖酵解等相关基因的表达，影响细菌呼吸链的电子传递，破坏细菌能量代谢，刺激细菌发生氧化应激，从而导致细菌死亡。在Raw264.7细胞模型，证实松萝酸对黏菌素诱导的细胞炎症具有显著的抑制作用，其机制为通过抑制NF-κB信号通路，降低iNOS、IL-1β等促炎因子的表达而发挥抗炎作用。在皮肤创伤感染模型中，松萝酸与黏菌素联合使用时，显著促进皮肤的愈合率和细菌清除率，同时明显改善大肠杆菌通过皮肤创口渗入体内引发的肝脾肿大。**结论** 松萝酸与黏菌素联合使用能够显著提高黏菌素的抗菌活性，同时显著降低黏菌素诱导的细胞炎症反应。我们的发现为黏菌素/松萝酸复方制剂的开发提供了重要的理论依据和数据支持。

关键词： 黏菌素；炎症反应；松萝酸；NF-κB通路；减毒增效

通讯作者： 汤树生，，E-mail：tssfj@cau.edu.cn；代重山，E-mail：daichongshan@cau.edu.cn

T04-0013

氧化铜纳米颗粒介导铜死亡-铁死亡协同效应触发肝细胞损伤及肠-肝轴依赖性肝毒性

陈 淳，李道稳*
（天津农学院动物科学与动物医学学院，天津 300392）

摘要：目的 氧化铜纳米颗粒（CuO NPs）靶向肝细胞，然而，现有研究对CuO NPs肝脏中的转化过程和存在形式不够清晰，肝细胞死亡的机制研究还不够完全。因此，还需进一步阐明CuO NPs诱导肝毒性的相关分子机制。**材料和方法** 通过TEM、拉曼光谱、Zeta电位、流体力学参数以及石墨炉原子吸收光谱仪对CuO NPs进行纳米性状表征。8-10周龄C57BL/6雄性小鼠随机分4组（*n*=6）：对照组、100，200和400 mg/kg CuO NPs组（均以0.1% SCMC溶剂），连续灌胃28天。末次给药24 h后采集粪便（0.2 g/只），处死取血液及肝组织样本，分别用于血液生化、肝组织病理、WB检测，并通过肝脏非靶代谢组学及肠道菌群16S rRNA测序分析肠肝轴相互作用。HepG2细胞通过CCK-8法检测不同浓度（2-16 μg/mL）CuO NPs的细胞毒性；8 μg/mL处理组行RNA-seq转录组分析；另设对照组及2/4/8/16 μg/mL组，培养24 h后完成细胞染色、氧化应激试剂盒检测及WB验证。**结果** CuO NPs呈不规则球棍状（40 nm），其Zeta电位绝对值随浓度升高而降低，流体力学粒径大于原始尺寸。浓度达4 μg/mL时Cu^{2+}释放量趋于稳定。小鼠实验显示：肝脏脏器系数呈剂量依赖性下降，血清AST/ALT升高，肝内铜、铁蓄积并同步激活铜死亡与铁死亡通路。肠道方面，CuO NPs导致肠壁变薄、绒毛结构破坏、黏蛋白MUC2及紧密连接蛋白（Occludin/ZO-1）表达降低，引发菌群紊乱（拟杆菌属/脱硫杆菌/变形菌增加，厚壁菌门/疣微生物群减少）。非靶代谢组学揭示碳代谢、胆固醇、谷胱甘肽代谢及铁死亡等通路异常，差异代谢物与Muribaculaceae等有益菌负相关，与Clostridia_UCG-014等有害菌正相关。细胞实验证实CuO NPs通过降低GSH、诱导氧化应激，形成铜-铁互作循环：铜蓄积直接引发铜死亡，同时通过铜介导的铁稳态失衡加剧铁死亡。WB验证两种死亡通路协同激活机制。**结论** CuO NPs诱导肠道菌群紊乱和肝脏代谢紊乱，破坏肠道屏障，进而通过肠-肝轴的相互作用导致肝损伤加重。CuO NPs诱导肝细胞诱导HepG2细胞发生氧化应激，造成抗氧化系统失衡，脂质过氧化物的积累，线粒体膜电位降低，内源性铜和铁离子富集，并诱导铜死亡和铁死亡同时发生。

关键词： 氧化铜纳米颗粒；铜死亡；铁死亡；肠肝轴；肝损伤
基金项目： 国家自然科学基金（32302926）；天津市自然科学基金（24JCQNJC01290）
通信作者： 李道稳，E-mail：lidaowen@tjau.edu.cn

T04-0014

大环内酯类抗生素的优化改造进展

陈俊成，闻德峰，邬佳莉，胡嗣祎，王 旭
〔华中农业大学国家兽药残留基准实验室（HZAU），武汉 430070〕

摘要： 大环内酯类抗生素是一类通过抑制细菌蛋白质合成发挥广谱抗菌作用的重要药物，其核心结构为14元或16元内酯环。然而，随着细菌耐药性问题的加剧，尤其是针对红霉素等经典药物的耐药基因广泛扩散，传统大环内酯的临床效力显著下降。如何设计新一代的大环内酯类抗生素成为研究热点。

近年来，通过化学修饰、生物合成技术及联合用药等主题及设计思路中以结构修饰增强抗菌活性与耐药规避为主，以14元环和16元环为基础，通过C3/C5位糖基取代、C6位羟基甲基化、C11/C12位引入扩展环等策略，优化药物与核糖体结合能力。第三代酮内酯类（泰利霉素）通过C3位去克拉定糖基化及C11/C12位酮基-恶唑烷环扩展，显著降低erm基因介导的核糖体甲基化耐药影响。针对口服生物利用度低、半

衰期短的问题，则通过前药设计（罗红霉素酯化）、脂溶性基团引入（阿奇霉素氮杂环）改善组织渗透性与长效性。克拉霉素的C6位羟基甲基化改造使其胃酸稳定性提高，成为口服制剂的典范。靶向多重耐药菌的创新设计则针对多重耐药革兰氏阳性菌，开发兼具核糖体抑制与细菌膜破坏作用的多功能衍生物。赛红霉素通过C2位氟代及C11/C12位双环扩展，对erm B阳性菌的MIC值降低至传统药物的1/16。对于关键改造技术路径，则是通过计算机辅助药物设计配合化学合成，基于核糖体-大环内酯复合物晶体结构，通过分子对接与动力学模拟预测耐药突变体的结合模式，指导关键位点改造。AI驱动的生成式模型用于设计低耐药倾向的候选分子。基于天然大环内酯母核，通过选择性保护-脱保护、亲核取代及环氧化等反应实现定向修饰。

当前大环内酯改造仍面临耐药性持续演化、复杂结构合成成本高等挑战。未来研究需聚焦于开发基于AI的多参数优化平台，平衡抗菌活性、耐药规避与安全性；探索非核糖体靶点的多功能化设计；利用生物共培养技术挖掘新型大环内酯前体分子。通过跨学科技术融合，有望推动下一代大环内酯药物的临床转化，为抗感染治疗提供更优解决方案。

关键词： 大环内酯类抗生素；结构优化；耐药性；深度生成网络

通讯作者：王旭，教授，博士，博士生导师，E-mail：wangxu@mail.hzau.edu.cn

T04-0015

桑葚水提物对四氯化碳诱导的肝肾损伤的保护作用及其机制

陈婷婷，魏媛媛，郝智慧*
（中国农业大学动物医学院，北京　100193）

摘要：目的　桑葚作为一种传统中药已被使用了数千年，具有健肝补肾的功能。然而，其缓解肝肾损伤的内在机制尚不清楚。本研究通过探究桑葚水提物（MFAEs）对肝肾损伤的影响及其潜在分子机制，为临床上肝肾保护剂的开发提供支撑。

材料和方法　分别建立四氯化碳（CCl4）诱导的肝、肾损伤模型。试验选择8周龄雄性ICR小鼠（18 g±2 g），每组8只，分别进行肝损伤（对照组、10 % CCl4、100 mg/kg MFAEs、200 mg/kg MFAEs，4周）和肾损伤（对照组、10 % CCl4、100 mg/kg MFAEs、200 mg/kg MFAEs，4周）研究，在给药结束采集血液，用戊巴比妥钠处死所有小鼠，取肝脏、肾脏等组织和盲肠内容物进行检测。

结果　在小鼠肝损伤试验中，发现MFAEs可有效阻断肝纤维化并显著抑制肝脏炎症。MFAEs激活Nrf2/HO-1途径，促进GSH、SOD和GSH- px的合成，降低CCl4诱导的氧化应激分子水平；同时，通过调节酰基辅酶a合成酶长链家族成员4（ACSL4）、溶质载体家族7成员11（SLC7A11）和谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）的表达来抑制肝脏铁死亡，从而减少肝纤维化的发生；在肾损伤试验中，发现MFAEs能降低小鼠肾脏指数，恢复CCl4引起的肾脏结构病理改变，降低胱抑素C、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）、肾损伤分子1（Kim-1）、血尿素氮和血清肌酐含量，促进Nrf2的核转运，提高HO-1、GPX4、SLC7A11、ZO-1和Occludin的表达，抑制Keap1、HMGB1、ACSL4和TXNI的表达。上调Akkermansia、Anaerotruncus、Clostridium_sensu_stricto，下调Clostridium cluster XIVa、Helicobacter、Paramuribaculum等菌群。

结论　MFAEs通过激活Nrf2信号通路抑制肝脏氧化应激、铁凋亡和炎症发挥对CCl4诱导的肝损伤的保护作用；MFAEs通过促进Nrf2的核转运来改善CCl4诱导的肾损伤。同时，肠道菌群，特别是Anaerotruncus、Akkermansia和Clostridium cluster XIVa A可能在MFAEs对肾病抑制中起关键作用。

关键词： 桑葚水提物；肝损伤；肾损伤；Nrf2

作者简介： 陈婷婷，E-mail：1034101945@qq.com；魏媛媛，E-mail：vyyhebeia@163.com

通讯作者： 郝智慧，教授，博士生导师，E-mail：haozhihui@cau.edu.cn

T04-0016

结合网络毒理学、计算机模拟与细胞实验方法，探索千里光中吡咯里西啶生物碱的潜在肝毒性机制

方奕焯[1,2,3]，倪 选[1,2,3]，郭 健[1,2,3]，朱晓林[1,2,3]，徐江韩[1,2,3]，张晓松[1,2,3*]，郝智慧[1,2,3*]
（1. 中兽医药研究中心，中国农业大学，北京 100193；2. 兽医公共卫生安全全国重点实验室，中国农业大学动物医学院，北京 100193；3. 农业农村部中兽医生物学重点实验室（中国农业大学），北京 100193）

摘要：目的 兽用中药千里光中的吡咯里西啶生物碱（PAs）具有肝毒性，但其导致肝损伤的确切机制尚不明晰。研究探索千里光中PAs的毒性机制对千里光的安全使用及配伍减毒具有重大意义。**材料和方法** 利用网络毒理学手段构建蛋白互作网络并对基因进行功能与通路富集分析。使用分子对接、分子动力学方法探索PAs对靶点的结合能力，通过细胞试验验证阿多尼弗林碱对凋亡与氧化应激指标及相关基因表达的调控作用。**结果** 构建了千里光中PAs致肝损伤的潜在靶点与核心靶点的蛋白互作网络。富集分析表明，千里光的PAs通过氧化应激，炎症和癌症等诸多相关通路及影响 *TP53*，*TNF*，*EGFR* 和 *BCL2* 等靶点导致肝损伤。阿多尼弗林碱处理降低了原代小鼠肝细胞活力，并导致凋亡和ROS产生。qPCR结果表明，*MDM2*，*TRP53*，*BAX*，*CASP9*，*CASP9*，*BCL2*，*KEAP1* 和 *HMOX1* 的mRNA表达显著增加，*NFE2L2* 表达量降低。**结论** 千里光中的PAs诱导肝损伤与凋亡和氧化应激过程有关。本研究为挖掘并验证未鉴别的潜在有毒兽用中药成分毒性机制提供了思路，并为千里光的安全使用及减毒思路提供了理论基础。

关键词： 吡咯里西啶生物碱；网络毒理学；肝毒性；阿多尼弗林碱

通讯作者： 张晓松，E-mail：zhangxsgs@163.com；郝智慧，E-mail：haozhihui@cau.edu.cn

T04-0017

阿司匹林丁香酚酯缓解主动脉内皮炎症及氧化应激作用研究

冯 基，陶 琦，张治杰，李剑勇*，杨亚军*
（中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所，农业农村部兽用药物创制重点实验室，甘肃省新兽药重点实验室，兰州 730050）

摘要：目的 主动脉疾病的发生发展与氧化应激-炎症失衡密切相关。活性氧蓄积可诱导内皮功能障碍，通过激活炎症通路引发血管慢性损伤，二者恶性循环，最终导致主动脉僵硬度增加、结构重塑等病理改变。前期研究表明，阿司匹林丁香酚酯（Aspirin eugenol ester，AEE）具有多种药理学活性，如抗炎、抗氧化和降血脂等。本研究通过构建体内外主动脉内皮损伤模型，系统评价AEE对不同应激源所致主动脉氧化应激和炎症反应的预防效果。**材料和方法** 体外实验中，牛主动脉内皮细胞（Bovine aortic endothelial cells，BAEC）被随机分为3组：空白对照组、H_2O_2处理组（500 μM H_2O_2刺激24 h）、H_2O_2+AEE预处理组（8 μM AEE预处理24 h），检测相关指标。体内实验中，50只Wistar大鼠随机分为5组，正常对照组：连续7天灌胃0.5% CMC-Na，第7天腹腔注射生理盐水；κ-Car模型组：灌胃0.5% CMC-Na 7天，第7天腹腔注射20 mg/kg κ-Car；κ-Car+AEE低/中/高剂量组：分别灌胃9、18、36 mg/kg AEE（溶于0.5% CMC-Na）7天，第7天注射κ-Car。造模后24 h采集血浆及主动脉组织，检测相关因子。**结果** 在主动脉细胞损伤模型中，AEE预处理改善H_2O_2引起的细胞活性下降和LDH释放（P<0.05）；AEE抑制H_2O_2诱导的BAEC细胞MDA和GSH水平的变化（P<0.05）；AEE抑制H2O2引起的 *IL-6*、*Nrf2*、*HO-1* 和 *SLC7A11* mRNA表达紊乱（P<0.05）。相比于模型组，各剂量AEE组均显著抑制了大鼠体内IL-6、TNF-α、ET-1、VCAM-1和MDA在血浆和主动脉组织中水平上调以及GSH水平的下降（P<0.05），其中AEE中剂量效果最佳；AEE（18 mg/kg）给药组抑制κ-Car引起的主动脉组织内 *IL-6*、*Nrf2*、*HO-1*、*SLC7A11* 的mRNA水平变化（P<0.05）。**结论** AEE通过多靶点调

控机制，有效干预不同应激源诱发的主动脉内皮氧化应激反应，提示其作为主动脉保护剂的潜在应用价值。

关键词： 阿司匹林丁香酚酯；氧化应激；炎症；

通讯作者： 李剑勇，E-mail：lijy1971@163.com；杨亚军，E-mail：yangyue10224@163.com

T04-0018

银耳多糖缓解小鼠便秘的机制研究

顾芳玮，林悦暖，杨雅玉，谢婷婷，郑明锋，李灼坤*
（福建农林大学食品科学学院）

摘要：目的 便秘不仅影响食欲，阻碍肠道对营养物质的正常吸收，还会延长毒性物质在肠道内的滞留时间从而引发毒理作用，甚至可能造成急性心肌梗塞或脑中风威胁患者生命安全。相比传统便秘治疗药物，银耳多糖等天然活性多糖可缓解便秘并具有无药物依赖性、食用安全性高等优点，然而银耳多糖缓解便秘的作用机制尚不明确。

材料和方法 首先探究银耳多糖（TFP）的体外抗氧化活性并用SEM、FTIR、Zeta电位和刚果红试验表征其形貌和结构；然后用洛哌丁胺对小鼠进行便秘造模实验，并分为便秘模型组、空白组、阳性对照组以及50 、75、100 和150 mg/kg•bw四个银耳多糖剂量组，并观察小鼠一般生理状态、粪便性状、首粒排便时间及药效学功能；然后用16S rRNA高通量测序分析所有小组肠道微生物的组成结构和多样性分析；最后使用LC-MS/MS非靶向代谢组学测定筛选出与便秘紧密相关的肠道小分子差异代谢物，同时揭示其中关键的代谢通路，并基于Pearson相关系数深入探究肠道微生物与这些代谢物之间的相关性。总之本研究综合运用药效学、组织病理学、代谢组学以及生物信息学等研究方法。

结果 银耳多糖经鉴定属于阴离子多糖，具有独特的三螺旋结构并展现出一定的抗氧化能力。通过药效学研究证实75 mg/kg•bw剂量组银耳多糖能显著缓解小鼠便秘引起的结肠病理学损伤，提高胃排空率和缩短便秘小鼠的首粒排便时间，降低血清炎症因子（IL-1β、IL-6与TNF-α）水平和5-HT含量，增加SP、VIP水平，并增加六种主要短链脂肪酸含量，同时便秘小鼠结肠组织杯状细胞数量增加，隐窝缩短且炎症细胞浸润有不同程度的恢复。16S rRNA高通量测序表明，银耳多糖干预后肠道菌群多样性指数明显增加，拟杆菌门、Muribaculaceae、Lachnospiraceae-NK4A136-group、阿克曼菌属等有益微生物丰度增加，厚壁菌门、病原菌节线菌属等有害微生物数量降低，从而缓解便秘症状。LC-MS/MS非靶代谢组学表明，银耳多糖的干预能够通过提升肠道内氨基酸的水平，促进胆汁酸的合成，并降低体内胆碱等主要代谢物含量，调控涉及氨基酸和胆汁酸的代谢通路等来缓解便秘症状。

结论 银耳多糖可通过调控肠道拟杆菌属、阿克曼菌等优势菌属以及O-磷酸-L-丝氨酸、柠檬酸、5-HT等代谢物，调节肠道相关神经递质释放，促进肠动力和保护肠道机械屏障功能和免疫屏障功能等来发挥润肠通便缓解便秘的作用机制。

关键词： 银耳多糖；便秘；肠道菌群；高通量测序；非靶向代谢组学

基金项目：福建省自然科学基金面上项目（2021J01111）

T04-0019

复方胡桃醌伊维菌素搽剂的研制及其抗螨虫活性和安全性研究

黄星汝，王　雪，邓礼颖，陈晓欣，苏金阳，孙永学*
（华南农业大学兽医学院，广东省兽药研制与安全评价重点实验室，广东　广州　510642）

摘要：目的 动物螨病是严重危害畜禽养殖及宠物健康的主要寄生虫病之一。胡桃醌（Juglone，5-羟基-

1,4-萘醌)为核桃叶中萘醌类特征成分,具有抑菌、杀虫、抗肿瘤及抗氧化等多重生物活性。伊维菌素(Ivermectin,IVM)属十六元环大环内酯类抗生素,对体内外寄生虫尤其是节肢动物具有显著驱杀作用。本研究旨在研发一种胡桃醌与伊维菌素复方新型抗螨虫透皮搽剂并评价其对兔螨虫感染治疗的有效性与安全性。**材料和方法** 以新疆核桃叶中主要醌类成分胡桃醌、伊维菌素为主要成分,选用氮酮、薄荷醇、肉豆蔻酸异丙酯为促渗透剂等辅料,基于单因素和正交实验优化复方各成分最佳配比获得最优工艺处方。从自然感染痒螨病兔耳部碎屑中分离活体螨虫,经离体试验计算复方制剂、胡桃醌单方搽剂等体外杀螨率和LT_{50}。体内试验中将40只患皮肤螨虫病兔随机分为4组(n=10),分别为自然感染阳性对照组、复方搽剂组、胡桃醌单方搽剂组和市售伊维菌素单方溶液组。各组试验兔均按试验药物0.1 mL/cm2/kg的剂量经患部涂擦给药,每天1次,连用5天,在给药后两周后刮取各患病兔耳道内痂皮进行螨虫体镜检,分别计算试验前后虫体减少率、活螨率、转阴率等,在给药期间与治疗结束后观察各试验组病临床状态,并检测其血液学指标及血液生化指标指标,考察各组药物的有效性和安全性。**结果** (1)复方胡桃醌伊维菌素搽剂最佳处方中胡桃醌含量为0.5%,伊维菌素含量为0.5%,其余各组分为辅料和中链甘油三酸酯,该搽剂对试验兔皮肤使用安全,无红斑、水肿等刺激性反应产生;该制剂在40℃、湿度75%±5%中稳定性良好;(2)在离体体外杀螨试验中复方搽剂组在10 min内对螨虫的致死率达到100%,其LT_{50}为4.72 min,市售伊维菌素溶液组致死率达到100%的时间至少在35 min以上,LT_{50}为24.16 min,复合辅料溶剂组对螨虫无杀灭作用;(3)在体表体内杀螨试验中,复方搽剂组在给药后第2天时活螨率降至0.5%,虫体减少率达到99.5%±1.2%,第4天时的活螨率已降为0%,14天转阴率为100%,直至试验结束未出现复发感染,复方搽剂组与市售伊维菌素溶液组在虫体减少率指标存在极显著差异(P<0.01);(4)各治疗组之间试验兔体重与各血液学指标及血液生化指标指标均差异不显著(P>0.05)。**结论** 本研究成功制备一种新型胡桃醌伊维菌素复方抗螨虫透皮搽剂,效果优于市售伊维菌素制剂,胡桃醌和伊维菌素联用具有协同增效作用。该复方搽剂临床使用安全性高。

关键词: 胡桃醌; 伊维菌素; 螨虫病; 复方搽剂

通信作者: 孙永学, E-mail: sunyx@scau.edu.cn

T04-0020

玉米赤霉烯酮激活JS-1细胞TGF-β/Smad通路的机制研究

黄永泽, 宝力格, 李继昌

(东北农业大学动物医学学院, 黑龙江 哈尔滨 150030)

摘要:目的 玉米赤霉烯酮(Zearalenone,ZEA)是一种广泛存在于粮食作物及其副产物的非甾体雌激素霉菌毒素,可被各类畜禽代谢成许多其他衍生物,对动物机体造成损伤。TGF-β/Smad信号通路是影响肝纤维化进展的关键通路,且受炎症因子调控。目前已有报道称ZEA会引起肝纤维化,但是否激活小鼠肝脏TGF-β/Smad信号通路并无报道,故本研究旨在探究ZEA激活JS-1细胞TGF-β/Smad通路的作用机制,为治疗ZEA所引起的肝损伤提供重要的理论依据。**材料和方法** 将小鼠肝星状细胞(JS-1 cells)暴露于ZEA(10、20、30 μM)中处理12 h后,利用qPCR法检测IL-6、TNF-α、Smad7的mRNA表达量,Western Blot法检测促炎因子以及TGF-β/Smad信号通路关键蛋白表达量(IL-6、TNF-α、TGF-β1、Smad2/3、p-Smad2/3、Smad7)。**结果** qPCR结果显示,与Con组相比,ZEA攻毒组IL-6、TNF-α的mRNA表达水平显著上升(P<0.05),Smad7的mRNA表达水平显著下降(P<0.05)。Western Blot结果显示,与Con相比,ZEA处理后IL-6,TNF-α蛋白表达及Smad2、3蛋白磷酸化水平显著上升(P<0.05),Smad7蛋白表达水平显著下降(P<0.05)。**结论** 根据试验结果推测ZEA可导致小鼠肝星状细胞JS-1释放促炎因子,并激活TGF-β/Smad信号通路。在肝纤维化发生的过程中,TGF-β/Smad信号通路是肝纤维化进程的关键信号传递途径。ZEA攻毒组JS-1细胞中TGF-β1蛋白表达、Smad2/3蛋白磷酸化水平显著上升,Smad7的mRNA和蛋白表达显著下降表明ZEA激活TGF-β/Smad信号通路。同时有研究表明,促炎因子可激活静止状态的TGF-β1,进而影

响下游Smad蛋白的表达。因此试验进一步探究了ZEA对小鼠肝星状细胞促炎因子表达的影响。ZEA处理导致小鼠肝星状细胞促炎因子*IL-6*、*TNF-α*的mRNA及蛋白表达水平显著上调，故ZEA可以诱导小鼠肝星状细胞JS-1分泌促炎因子进而激活TGF-β/Smad信号通路。然而ZEA所引起的小鼠肝星状细胞炎症及TGF-β/Smad信号通路之间的更加密切的联系，有待进一步探究。

关键词：玉米赤霉烯酮；肝星状细胞；TGF-β；促炎因子

第一作者：黄永泽，E-mail：1519235070@qq.com

通讯作者：李继昌，E-mail：lijichang@neau.edu.cn

T04-0021

消毒剂残留对环境微生物多样性影响及其与耐药性关联性分析

李馥琳，吴怡孝，孙永学*

〔华南农业大学兽医学院，国家兽药安全评价（环境评估）实验室（华南农业大学），广东 广州 510642〕

摘要：目的 苯扎氯铵（Benzalkonium chloride，BAC）与戊二醛（Glutaraldehyde，GD）是畜禽养殖场广泛使用的两种消毒剂，其在多种介质环境中的次级生态效应以及可能诱导细菌耐药性在环境中的传播风险仍亟待阐明。本文通过构建水体与底泥模型研究了两种消毒剂在环境中的降解规律及对环境微生物多样性的影响，并分析消毒剂残留与细菌耐药性传播的关联性。**材料和方法** 首先通过构建水体降解与底泥吸附降解模型，采用HPLC法分析在环境中的残留降解和吸附特征。基于环境残留胁迫暴露试验，通过氮素指标检测、微生物多样性分析、氮循环功能基因（nirS、nifH、nosZ）与耐药基因（*tetA*、*floR*、*qacE*、*qacEΔ1*）荧光定量检测，从表观和基因水平上解析消毒剂残留对环境的生态效应影响。通过开展消毒剂与金霉素、氟苯尼考联合应用对大肠杆菌亚抑菌浓度的胁迫试验分析表型检测和基因水平（*tetA*、*floR*、*emrE*、*mdfA*、*sugE*（c）、*ydgE*、*ydgF*），探究了大肠杆菌的响应特征与细菌耐药性相关性分析。**结果** BAC和GD在水体降解模型中具有较高稳定性，低浓度BAC（20 mg/L）在暴露72 h后才开始出现显著降解，而较高浓度GD（100 mg/L）在暴露14 d后才降至检测限以下；在底泥吸附降解模型中BAC（20 mg/L）在24 h内达到吸附平衡，在底泥中具有良好稳定性，而GD在底泥中吸附率较低且未呈现明显的衰减规律。消毒剂残留能显著降低底泥中微生物多样性和抑制氮循环进程，显著影响氮素相应指标变化与功能基因的表达。消毒剂抗性基因与抗生素耐药基因之间存在一定关联性，多种耐药基因丰度在BAC和GD环境残留下呈现同步变化趋势，消毒剂亚抑菌浓度胁迫能显著提高大肠杆菌的耐药性水平，氟苯尼考在与GD联合胁迫后对大肠杆菌的MIC上升2~256倍同时导致大肠杆菌耐药基因表达上调，消毒剂与抗生素联合胁迫下耐药基因的相对丰度低于单独胁迫丰度，表明消毒剂残留胁迫可能促进抗生素耐药性的发生与转移，并诱导交叉耐药的产生。**结论** 消毒剂BAC和GD在环境中的低浓度残留暴露能对环境底泥中微生物多样性产生影响，可显著改变底泥中氮循环生化指标及其相关功能基因表达。值得注意的是，消毒剂与抗生素在环境中的联合暴露胁迫可显著提高其耐药性的传播风险。本研究为评估消毒剂使用后的次级环境生态效应及其诱导的耐药性风险预警提供了科学的依据。

关键词：消毒剂；环境残留；氮循环；微生物多样性；耐药性关联性

通讯作者：孙永学，E-mail：sunyx@scau.edu.cn）

T04-0022

SU3327增强黏菌素对耐药副溶血性弧菌的抑菌活性及机制研究

李 甜[1,2], 陈 欣[1,2], 周洁宏[1,2], 沈建忠[1,2], 代重山[1,2*]
（1. 中国农业大学三亚研究院,海南省食品安全监测及检测技术创新中心, 三亚 572025;
2. 中国农业大学 动物医学院, 北京 海淀 100193）

摘要:目的 近年来,由于抗生素滥用导致副溶血性弧菌耐药性问题日渐突出,寻找具有抗副溶血性弧菌感染的新型抗菌药物或抗菌增效药物,对其防控和治疗均具有重要的意义。**材料和方法** 利用棋盘微量肉汤稀释法评估黏菌素与SU3327对副溶血性弧菌的体外协同效果,时间-杀菌曲线探究联合用药的杀菌效果,通过扫描电镜、荧光探针、氧化应激指标测定解析联合用药的作用机制。**结果** SU3327能恢复副溶血性弧菌对黏菌素的敏感性,使黏菌素的最小抑菌浓度(MIC)由4~16 μg/mL降至0.25~2 μg/mL,MIC降低8-32倍,协同指数FICI为0.094~0.375,具有良好的协同效果;时间-杀菌曲线结果表明SU3327联合黏菌素对副溶血性弧菌作用12 h后活菌数降至0 CFU/mL,与单药组相比活菌数显著降低,表明该组合具有良好的杀菌效果;初步机制研究发现,SU3327联合黏菌素后引起副溶血性弧菌细胞形态变形、皱缩;SU3327作用后不影响副溶血弧菌细胞膜完整性,但会导致细菌活性氧含量积累,抗氧化酶SOD含量降低,SU3327通过破坏氧化还原平衡发挥协同抗菌作用。**结论** SU3327可以有效增强黏菌素对副溶血性弧菌的抗菌活性,其分子机制与SU3327引起的氧化还原失衡有关,本研究为临床SU3327/黏菌素复方制剂的研发提供了重要的数据支持,为治疗耐药副溶血性弧菌感染提供了新的解决方案。

关键词: 副溶血性弧菌; 黏菌素; SU3327; 协同抗菌

通讯作者: 代重山, E-mail:daichongshan@cau.edu.cn

T04-0023

柠檬酸协同增效SU3327抗菌活性的作用机制研究

李 甜[1,2], 郝智慧[1,2], 汤树生[1,2], 代重山[1,2*]
（1. 中国农业大学三亚研究院,海南省食品安全监测及检测技术创新中心, 三亚 572025;
2. 中国农业大学 动物医学院, 北京 海淀 100193）

摘要:目的 本研究通过体内外试验探究了柠檬酸补充对SU3327抗副溶血弧菌的作用及其分子机制研究。**材料和方法** 基于棋盘法评价柠檬酸与SU3327的协同抗副溶血弧菌的作用;通过活性氧染色、细胞膜通透性评价、ATP含量检测及分子对接等技术手段探究柠檬酸协同增效SU3327的作用机制。**结果** 通过联合药敏试验、抑菌生长曲线以及时间杀菌曲线等试验发现,柠檬酸使SU3327对副溶血弧菌的MIC降低4~8倍。进一步研究发现,柠檬酸能够显著增强SU3327诱导的氧化应激损伤及膜电位损伤,显著降低ATP含量,最终导致细菌死亡;通过分子对接研究发现柠檬酸对顺乌头酸酶A(acnA)及顺乌头酸酶A(acnB)具有一定的亲和力,结合能分别为-5.2 kcal/mol和-7.4 kcal/mol。**结论** 柠檬酸能够感染三羧酸循环介导的能量代谢协同增效SU3327对副溶血弧菌的活性。我们的发现为柠檬酸/SU3327复方制剂的开发提供了重要的理论依据和数据支持。

关键词: SU3327; 柠檬酸; 能量代谢; 复方制剂

通讯作者: 代重山, E-mail:daichongshan@cau.edu.cn

T04-0024

甜叶菊提取物的致畸毒性研究

李雨婷[1]，蒋利民[1]，朱理平[2]，何冬生[2]，方　玲[2]，汤树生[1]*
（中国农业大学 动物医学院/兽医公共卫生全国重点实验，北京　海淀　100193；
2. 诸城市浩天药业有限公司，山东　诸城　262200）

摘要：目的　甜叶菊是一种多年生菊科草本植物，叶片可提取一类天然高倍甜味剂—甜菊糖，广泛应用于医药、食品、饲料等领域。提取甜菊糖后的甜叶菊废渣仍富含绿原酸类物质，诸城市浩天药业有限公司利用新工艺对其进行再次提取，获得的一种富含绿原酸类物质的新型甜叶菊提取物，相关研究表明其具有提高动物生产性能、改善肠道健康的效果。为明确该产品是否具有致畸性，本文开展了该产品的致畸试验研究。**材料与方法**　本研究按农业部（第1247号公告）公布的兽药大鼠传统致畸试验指导原则，以SPF大鼠为实验动物，开展了兽药大鼠传统致畸试验。**结果**　大鼠致畸毒性试验结果显示，甜叶菊提取物在5000、1250及312.5 mg/kg体重三个剂量水平下对妊娠大鼠连续染毒10天，未引起孕鼠中毒症状或明显异常表现。与阴性对照组比较，高、中、低剂量组胎鼠的外观畸形、骨骼畸形及内脏畸形发生率均无显著性差异（$P>0.05$）。此外，孕鼠体重增长、卵巢重、平均着床数、子宫重、平均活胎数、吸收胎率及活胎率等胚胎发育相关指标，与对照组相比亦无显著性差异（$P>0.05$）。**结论**　甜叶菊提取物在312.5~5000 mg/kg体重剂量范围内未见明显致畸作用，亦无明显生殖毒性和胚胎毒性，其在本试验中对大鼠的最大无作用剂量为5000 mg/kg体重，表明该产品对怀孕动物及其子宫内的胚胎和胎儿具有较好的安全性。

关键词：甜叶菊提取物；致畸性

作者简介：李雨婷，在校研究生，E-mail：lytingm@163.com
通讯作者：汤树生，教授，Tel：13520539145，E-mail：tssfj@163.com

T04-0025

牛大力全提粉改善雌雄生殖功能的多效应机制研究

梁晓欢，艾庆林，张　可，周子怡，李真如，陈映霓，孙永学*
（华南农业大学兽医学院，广东　广州　510642）

摘要：目的　牛大力（民间俗称）是我国南方地区的一种药食同源中药，属豆科崖豆藤属美丽崖豆藤（Millettia speciosa Champ. Leguminosae），具有补虚润肺、强筋活络等功效。本研究旨在系统开展牛大力在改善雌/雄生殖功能障碍效果及其多靶点作用机制研究，以揭示其对雌/雄生殖功能损伤的调控规律，为其在生殖功能领域的转化应用提供理论依据。**材料和方法**　通过构建雌性小鼠卵巢早衰、多囊卵巢综合征、反复超排等雌性生殖障碍模型，以及应用环磷酰胺诱导雄性小鼠睾丸损伤和无精症雄性小鼠模型，系统评价了牛大力全提取粉（400 mg/kg.b.w.和800 mg/kg.b.w.）灌服给药对雌/雄小鼠生殖功能障碍的干预效应。应用组织学染色评价组织结构变化、检测卵泡发育分级，Masson染色检测纤维化程度；运用ELISA定量FSH、LH、AMH、T等生殖内分泌激素水平和SOD、MDA等血清氧化应激状态指标；采用免疫荧光、原位杂交技术，定位巨噬细胞MHCII/CD206亚型分布，以及生殖细胞增殖与凋亡、精子发生、睾酮合成及血睾屏障相关蛋白等关键分子指标；同时利用CASA辅助分析精子质量等系统分析美丽崖豆藤对生殖的多效应调控机制。**结果**　结果显示，牛大力能够较明显的减轻早衰卵巢炎症反应，恢复血管生成因子的表达，抑制颗粒细胞凋亡，从而缓解卵巢早衰小鼠卵泡异常发育现象，延缓卵巢早衰；在多囊卵巢综合征小鼠模型中牛大力能够改善激素水平紊乱，逆转卵巢病理纤维化，促进卵泡发育功能的恢复；在反复超排模型中牛大力可缓解卵巢中M1型巨噬细胞的异常募集，改善卵母细胞中线粒体分布不均以及纺锤丝形态异常，恢复卵母细胞数量和质量，提升卵巢的卵子储备功能。在环磷酰胺损伤睾丸模型中牛大力通过恢复睾丸间质细胞的睾酮合成功

能，提高损伤睾丸小鼠的睾酮水平，降低其氧化应激分子水平并重建出血睾屏障中紧密连接、缝隙连接、外质特化结构的完整性，挽救精子质量；此外牛大力经重启减数分裂进程，在生精过程多个阶段抑制生精细胞凋亡，恢复无精症小鼠中受损的精子发生启动过程。**结论** 牛大力在多种雌雄动物生殖功能损伤中通过对激素水平、纤维化、炎症效应、细胞凋亡、配子发生等过程发挥多途径效应，有效改善雌雄生殖功能，为其在生殖功能改善领域的应用提供了理论支持与实验依据。

关键词： 美丽崖豆藤；卵泡发育；卵巢纤维化；血睾屏障；精子发生

通讯作者： 孙永学，E-mail：sunyx@scau.edu.cn

T04-0026

盐酸氯苯胍通过PERK通路致HepG2细胞发生细胞凋亡

梁云涛，张瑞琛，汤树生*

（中国农业大学动物医学院兽医公共卫生全国重点实验室，北京 100193）

摘要：目的 盐酸氯苯胍是一种人工合成的抗球虫药，因具有功能性良好且生产成本较低的优势，长期应用于畜禽养殖行业。养殖规模的扩大使得盐酸氯苯胍的残留和耐药问题日益突出，严重威胁人类健康。肝脏作为代谢和解毒的主要器官，是盐酸氯苯胍的靶器官，其肝毒性机制尚不明确，但因此，阐明盐酸氯苯胍诱导肝脏损伤的分子机制具有重要科学意义。**材料与方法** 本研究以人肝癌细胞（HepG2 cells）为研究对象，分别用10~40 μmol/L盐酸氯苯胍处理24 h，采用Cell Counting Kit-8（CCK-8）法检测细胞活力，Hoechst 33342染色观察凋亡形态，DCFH-DA探针检测ROS水平，Western blot分析凋亡及内质网应激相关蛋白（BAX、Bcl-2、cleaved-PARP1、p-PERK、p-eIF2α、ATF4、CHOP）的表达。同时，采用4-苯基丁酸（4-PBA）预处理验证内质网应激的作用。**结果** 盐酸氯苯胍剂量依赖性抑制HepG2细胞活力，并诱导细胞核皱缩、染色体聚集等凋亡特征。Western blot显示BAX/Bcl-2比率和cleaved-PARP1蛋白表达上调，表明凋亡被激活。此外，ROS水平显著升高，且内质网应激标志物（p-PERK、p-eIF2α、ATF4、CHOP）表达量增加。4-PBA预处理可逆转上述蛋白变化，抑制凋亡。**结论** 本研究证实盐酸氯苯胍通过ROS-内质网应激-PERK/ATF4/CHOP通路诱导肝细胞凋亡，而4-PBA可通过抑制该通路减轻毒性。这一发现为盐酸氯苯胍的毒理机制提供了新见解。

关键词： 盐酸氯苯胍；HepG2；凋亡；PERK/ATF4/CHOP信号通路

作者简介： 梁云涛，在校研究生，E-mail：liangyt@cau.edu.cn

通讯作者： 汤树生，教授，Tel：13520539145，E-mail：tssfj@163.com

T04-0027

NAD^+/Sirt1驱动糖酵解代谢在福美双诱导软骨细胞发育障碍中的机制研究

刘 凯，吴晓梅，孙永学，张 辉

（华南农业大学兽医学院，广东 广州 510642）

摘要：目的 福美双作为二硫代氨基甲酸酯类杀菌剂，广泛应用于谷物储存以抑制真菌病害，但其残留物被发现与肉鸡软骨细胞发育障碍的发生显著相关。现有研究表明软骨细胞主要通过糖酵解途径供能，但其在肉鸡胫骨软骨病理发育过程中的分子调控机制尚未明确。本研究通过构建福美双诱导的体外软骨细胞模型，系统探讨NAD^+/Sirt1信号通路通过调控葡萄糖转运体1（Glut1）驱动糖酵解代谢的分子机制，旨在揭示福美双干扰肉鸡胫骨软骨发育的代谢调控新靶点。**材料与方法** 本研究通过构建福美双（10 μM）诱导的肉鸡软骨发育障碍体外模型，解析糖酵解代谢异常在软骨细胞损伤中的调控作用。首先，采用Glut1基因干扰/过表达技术建立软骨细胞模型，通过Sirt1基因编辑与Glut1表达调控的联合干预试验，揭示NAD^+/

Sirt1信号轴通过糖酵解途径调控软骨细胞代谢的分子机制。为验证NAD^+代谢的关键作用，试验采用烟酰胺单核苷酸（NMN）处理联合Sirt1表达调控，探讨NAD^+/Sirt1通路对软骨细胞发育的影响。**结果** 在福美双诱导的软骨细胞发育障碍模型中，Aggrecan等软骨基质合成基因与Glut1等糖酵解关键基因显著下调，Runx2和Glut1等蛋白表达显著下调，提示能量代谢缺陷直接损害软骨分化能力。Glut1过表达通过激活TGF-β等基因表达，显著上调PKM2和ALP蛋白表达。进一步研究发现，Sirt1干扰联合Glut1过表达导致Glut1和Sox9的mRNA显著上调，Runx2和Col2A1的相对蛋白表达水平显著上调，明确Sirt1通过介导Glut1驱动糖酵解紊乱参与软骨细胞发育损伤。同样NMN处理后，过表达Sirt1软骨细胞的Runx2和TGF-β等的mRNA显著上调，乳酸脱氢酶细胞毒性显著升高。**讨论** 本研究基于福美双暴露的肉鸡胫骨软骨发育障碍模型，发现NAD^+/Sirt1通路通过介导Glut1驱动糖酵解损害肉鸡软骨细胞发育，阐明了能量代谢紊乱与软骨发育缺陷的关系。进一步揭示环境毒物干扰能量代谢诱发骨骼畸形的分子机制，为家禽养殖中骨病防控提供了精准的干预靶点。

关键词： 福美双；NAD^+/Sirt1；糖酵解；肉鸡胫骨软骨细胞

基金项目：国家自然科学基金项目（32273073）；西藏自然科学基金（XZ202501ZR0025）

通讯作者：孙永学，教授，博士，博士生导师，E-mail：sunyx@scau.edu.cn；张　辉，副教授，博士，硕士生导师，E-mail：hz236@scau.edu.cn

T04-0028

拟除虫菊酯类致神经退行性疾病：毒性效应、作用机制与防治策略

刘雅楠[1,2]，邬佳莉[1,2]，闻德锋[1,2]，王　旭[1,2]

（1. 华中农业大学动物医学院，湖北　武汉　430070；2. 华中农业大学国家兽药残留基准实验室，农业部兽药残留检测重点实验室，湖北　武汉　430070）

摘要：作为全球使用量第三大的杀虫剂品类，拟除虫菊酯类化合物（Pyrethroids）因其高效的杀虫特性被广泛应用于农业和家居环境。早期研究认为该类物质对哺乳动物具有快速代谢特性，因此对非靶生物具有相对较低的毒性作用。然而，随着流行病学研究的深入，美国国立卫生研究院（NIH）2018年发布的队列研究显示，长期接触拟除虫菊酯的农场工人患神经退行性疾病的风险较对照组增加45%。这一发现促使研究者们重新审视此类化合物的神经毒性机制及其潜在的防治策略。本文深入探讨了拟除虫菊酯引起神经退行性疾病的几种主要机制，一方面拟除虫菊酯可导致线粒体氧化应激，其代谢产物可抑制复合体III电子传递链，导致活性氧生成量大大增加；另一方面拟除虫菊酯还能导致生物体自噬调控异常，主要表现为LC3-II/LC3-I比值显著下降，引发错误折叠蛋白堆积；除此之外，拟除虫菊酯还能导致钙离子稳态失衡，这些病理改变与神经退行性疾病的发生均存在显著正相关。作为神经系统的“守门人”，血脑屏障（BBB）在拟除虫菊酯毒性中呈现矛盾特性，一方面，其紧密连接蛋白occludin的表达下调可使杀虫剂渗透量增加，另一方面，过强的屏障作用又阻碍了98%的治疗药物进入脑实质。针对上述困境，一些天然活性成分展现出独特优势，因此本文系统梳理了常见天然植物提取物的种类及其通过穿越血脑屏障防治神经退行性疾病的潜在有效性。最后，探讨了拟除虫菊酯引发的神经退行性疾病中线粒体氧化应激、自噬、炎症与离子通道状态改变的关系，以及利用天然植物提取物防治神经退行性疾病所面临的挑战和未来方向。本文为揭示拟除虫菊酯诱导神经退行性疾病的关键作用提供了新见解，并为神经退行性疾病的防治提供了有价值的信息。

关键词： 拟除虫菊酯；神经退行性疾病；血脑屏障；天然植物

通讯作者：王　旭，教授，博士，博士生导师，E-mail：wangxu@mail.hzau.edu.cn

T04-0029

去氢钩藤碱对黏菌素肾毒性的保护作用

刘 月[1,2]，汤树生[1,2*]，代重山[1,2*]
（1. 中国农业大学三亚研究院，海南省食品安全监测及检测技术创新中心，三亚 572025；
2. 中国农业大学 动物医学院，北京 海淀 100193）

摘要：目的 肾毒性是黏菌素治疗危及生命的多重耐药肠杆菌科细菌感染的主要毒副作用。本研究通过使用小鼠模型研究了天然生物碱类化合物去氢钩藤碱对黏菌素引起的肾毒性的保护作用。**材料和方法** 将小鼠随机分为对照组、去氢钩藤碱对照组（20 mg/kg/d，腹腔注射）、黏菌素模型组（20 mg/kg/d，腹腔注射，分2次完成）、黏菌素+去氢钩藤碱（5和20 mg/kg/d）保护组；所有小鼠连续给药7天。**结果** 20 mg/kg/d的黏菌素练血给药7 d显著增加了血清尿素氮（BUN）和肌酐（CRE）水平，导致肾小管上皮细胞变性及脱落；去氢钩藤碱以5 mg/kg/d或20 mg/kg/d的剂量联合使用显著改善黏菌素诱导的小鼠肾功能失调及肾脏组织病理学损伤。进一步探究发现，去氢钩藤碱补充显著减轻了黏菌素诱导的肾脏氧化损伤和细胞凋亡。此外，去氢钩藤碱补充显著降低了肾脏中TGF-β和NOX4蛋白以及NF-κB、iNOS、IL-1β和TNF-αmRNA的表达，同时显著增加了Nrf2和HO-1蛋白的表达。**结论** 去氢钩藤碱可以通过抑制氧化应激和炎症，显著改善黏菌素诱导的肾毒性，其机制可能涉及激活Nrf2/HO-1通路和抑制TGF-β/NOX4和NF-κB通路。

关键词： 黏菌素；肾毒性；Nrf2/HO-1通路；TGF-β/NOX4通路；NF-κB通路

通讯作者： 汤树生，E-mail: tssfj@cau.edu.cn；代重山，E-mail：daichongshan@cau.edu.cn

T04-0030

基于“AI”算法的智能峰积分模块助力多兽药残留数据的自动化处理

骆 丹，李 强，黄涛宏
（岛津企业管理（中国）有限公司，湖北 武汉 430060）

摘要： LC-MS/MS进行多兽药残留分析时，数据通常涉及上百个MRM通道。但在数据处理时，如遇到拖尾、前延峰等异常峰型的情况，常常需要大量的人工核对和修正工作，不利于分析效率的提高。本文介绍了基于“AI”算法的Peakintelligence ™数据解析模块的特点及其在多兽残数据自动化处理中的应用。与传统数据处理机的积分方式相比，无需设置半峰宽、斜率等积分参数，无需耗费时间进行参数调整，即可得到令人满意的积分结果，尤其在遇到色谱峰前延、拖尾、响应低等复杂多变情况时，操作人员无需丰富的经验，也可获得科学合理的积分结果。

关键词： 人工智能 AI算法 Peakintelligence 兽残

T04-0031

微塑料紫外老化对耐药质粒水平转移的影响及机制探究

邵 昱，肖 霞*，王志强*
（扬州大学兽医学院，江苏 扬州 225000）

摘要： 近年来，微塑料作为目前研究最热门的新兴环境污染物，其表面会由于紫外线（UV）辐射、热降解、生物降解或发生氧化反应等原因变得粗糙，比表面积增加，从而提高对抗生素耐药基因载体的亲和力，增加其转移到受体细菌的效率从而造成环境风险。微塑料根据原料可降解能力的不同，可分为石油基难降

解微塑料和生物基可降解微塑料，多种方式均能导致微塑料的老化，而其中紫外老化被认为微塑料是最重要的老化方式之一。因此，本研究以生活中最常见的石油基微塑料聚苯乙烯微塑料（PS-MPs）和生物基微塑料聚乳酸微塑料（PLA-MPs）作为研究对象，通过模拟自然界中紫外老化的过程，探究微塑料紫外老化后对于耐药基因水平转移的影响。首先通过接合转移实验明确了原始和紫外老化后PS-MPs和PLA-MPs显著提高RP4-7质粒和临床分离含有不同复制子类型的多重耐药质粒的接合转移频率，且质粒的接合转移频率随着紫外老化天数的增加而提高。接着通过荧光探针、透射电镜、Py-GCMS、qPCR等方法阐明了紫外老化后的PS-MPs和PLA-MPs暴露下促进质粒接合转移的潜在机制包括：紫外老化的微塑料提高了细菌细胞膜通透性，破坏了膜完整性，并且紫外老化可使细菌细胞内产生过量ROS，激起抗氧化系统发挥作用；PS-MPs和PLA-MPs紫外老化作用下促进细菌电子传递链来促进细菌细胞内ATP合成；PS-MPs和PLA-MPs紫外老化还可以通过增加接合转移相关基因的转录水平从而促进质粒的接合转移。最后在小鼠肠道感染模型的基础上，评估紫外老化微塑料在体内对多重耐药质粒水平转移的影响。结果表明紫外老化后的PS-MPs依然增强了质粒在体内的接合转移频率，并且紫外老化PS-MPs比原始PS-MPs加重了小鼠结肠炎和炎症因子水平，以及造成了更加严重的氧化应激。总的来说，紫外老化PS-MPs和PLA-MPs会促进耐药基因的水平转移，且紫外老化时间越久，其促进耐药基因水平转移的能力越强。提示了紫外老化的石油基和生物基微塑料通过促进质粒的接合转移而加速耐药基因的传播的详细影响，以加深对不同种类微塑料的环境行为以及与抗生素耐药基因相关的综合风险的理解。

关键词：紫外老化；石油基微塑料；生物基微塑料；接合转移

作者简介：邵　昱，硕士研究生，E-mail: 19850508191@163.com；

通讯作者：肖　霞，副教授，博士，E-mail: xiaoxia@yzu.edu.cn；王志强，男，教授，博士，E-mail: zqwang@yzu.edu.cn.

T04-0032

AEE缓解无水乙醇诱导的大鼠胃损伤

陶　琦，张治杰，冯　基，范丽萍，李剑勇*，杨亚军*

（中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所/农业农村部兽用药物创制重点实验室/甘肃省新兽药重点实验室，甘肃　兰州　730050）

摘要：目的　胃溃疡是一种常见的胃肠道疾病，伴有氧化应激增加、炎症和胃壁黏膜破坏。与幽门螺杆菌感染、非甾体抗炎药的使用和饮酒等因素密切相关。阿司匹林（Aspirin，ASP）对胃肠道的副作用以及丁香酚（Eugenol，EUG）的刺激性和不稳定性限制了其使用。根据前药原理，通过酯化反应合成了阿司匹林丁香酚酯（Aspirin eugenol ester，AEE）。前期研究表明，创新药物AEE不仅保留了原药的活性，还克服了相关缺点。本研究采用无水乙醇（EtOH）诱导的大鼠胃损伤，探究AEE是否对其具有保护作用。**材料与方法**　将SD大鼠随机分5组，分别为正常对照组（Control组），无水乙醇（EtOH）组，AEE低剂量给药组（54 mg/kg/d（L）），AEE中剂量给药组（108 mg/kg/d（M）），AEE高剂量给药组（216 mg/kg/d（H））和奥美拉唑给药组（Omeprazole，30 mg/kg/d）即阳性对照组，每组8只。Control组灌喂等体积的0.5% CMC-Na。EtOH组灌喂等体积的0.5% CMC-Na，每组每天灌服一次药物，连续14天。在实验的第15天，所有大鼠禁食12小时后，每组大鼠灌喂EtOH 5 ml/kg，1小时后处死。血液样本是通过腹主动脉收集的。**结果**　与Control组相比，EtOH组大鼠体温显著上升（$P<0.05$）；与EtOH组相比，AEE低中高剂量组大鼠体温均显著下降（$P<0.05$），Omeprazole组大鼠体温无显著差异（$P>0.05$）。HE染色结果显示，EtOH组大鼠胃黏膜出现广泛坏死，伴腺体萎缩及血管渗漏。AB-PAS染色进一步证实，EtOH组黏液分泌量显著减少（$P<0.05$），AEE低剂量组表现出显著保护作用，且效果优于奥美拉唑组。与Control组相比，EtOH组大鼠胃组织MDA、P53、P65和Nrf-2水平显著升高（$P<0.05$），SOD、GPX4水平显著下降（$P<0.05$）。与EtOH组相比，AEE组大鼠

胃组织MDA、P53、P65和Nrf-2水平显著下降（*P*<0.05），SOD、GPX4水平显著上升（*P*<0.05）。与Control组相比，EtOH组大鼠胃组织ZO-1、EGF和MUC2水平显著下降（*P*<0.05），ALOX15、COX-1、COX-2、IL-1β和TNF-α水平显著上升（*P*<0.05）。与EtOH组相比，AEE组大鼠胃组织ZO-1、EGF和MUC2水平显著上升（*P*<0.05），ALOX15、COX-1、COX-2、IL-1β和TNF-α水平显著下降（*P*<0.05）。**结论** AEE可以缓解无水EtOH诱导大鼠胃损伤，其通过抗炎、抗氧化、保护粘膜屏障和凋亡抑制发挥作用。

关键词： 阿司匹林丁香酚；无水乙醇；胃损伤

通讯作者： E-mail：李剑勇，E-mail: lijy1971@163.com；杨亚军，E-mail: yangyue10224@163.com

T04-0033

重组全长抗体识别金黄色葡萄球菌肠毒素C1、C2和C3机制的结构解析

魏春豪，刘丽强，胥欣欣，徐丽广，胥传来，匡 华*
（江南大学食品学院）

摘要： 金黄色葡萄球菌（*S. aureus*）及其肠毒素（SEs）引发的食物中毒事件全球频发，严重威胁公众健康。本研究通过基因工程重组表达了SEC1、SEC2和SEC3三种亚型，免疫小鼠后利用杂交瘤技术筛选出一对广谱单抗16E12-9B7。通过分子克隆技术，从9B7和16E12杂交瘤细胞中提取抗体基因，经PCR扩增后构建重组表达载体，成功制备了重组抗体。亲和力测定结果表明，重组抗体保持了与腹水抗体相当的抗原亲和力。基于这对重组抗体，开发了金标免疫层析试纸条检测系统，在牛奶基质中对SEC1、SEC2和SEC3的视觉检测限分别达到2、0.5和2 ng/mL。通过分子对接和定点突变分析，首次揭示了抗原−抗体相互作用的分子机制：9B7抗体的关键结合位点是位于互补决定区的ASN28和SER31残基；16E12抗体的关键结合位点是轻链可变区的的SER32，以及重链可变区的ARG100、SER101和TYR102。这些发现不仅阐明了氢键和盐桥在抗原−抗体特异性识别中的关键作用，更为后续通过理性设计筛选高亲和力突变抗体提供了重要的结构生物学依据。

关键词： 金黄色葡萄球菌肠毒素C；重组抗体；分子对接；胶体金免疫层析

通讯作者： 匡 华，E-mail: kuangh@jiangnan.edu.cn

T04-0034

多靶点药物设计的构象整合策略及其应用展望

闻德锋，徐晓庆，陈俊成，胡嗣祎，王 旭
〔华中农业大学国家兽药残留基准实验室（HZAU），武汉 430070〕

摘要： 随着复杂疾病机制研究的深入，单靶点药物开发的局限性日益凸显。阿尔兹海默症、恶性肿瘤、慢性炎症等疾病通常由多个信号通路、蛋白网络共同驱动，单一靶点干预往往难以实现系统性治疗效果，且易因靶点突变诱发耐药。即使在传统的抗菌和抗病毒领域，单靶点策略也常因靶标适应性变化而失效。基于此背景，多靶点药物设计逐步兴起，强调通过一个小分子同时调控多个蛋白靶点或通路节点，提升治疗效果、延缓耐药形成并简化用药方案。然而，多靶点药物的设计远比“多个活性位点拼接”更为复杂，需系统考虑构象动态、靶点互作、成药性等多重因素。

本综述提出一种融合蛋白质构象动态与小分子构象预组织的新型多靶点设计策略。在蛋白层面，强调构象选择（conformational selection）与诱导契合（induced fit）机制的结合，指出高能态构象与别构口袋在多靶点识别中的关键作用；在小分子层面，引入“构象预组织”概念，通过骨架刚性化、环化、内氢键等方式，使

配体在游离态趋近结合态，显著降低熵代价并增强靶点兼容性。本文系统探讨了该策略在先导化合物筛选、结合模式优化、焓-熵补偿调控、分子量与ADME平衡等方面的实践路径，并结合ensemble docking、高级采样算法、NMR/X射线晶体学/SPR等手段，实现对多靶点结合机制的深度解析。

本文进一步以多激酶抑制剂、神经退行性疾病一药多效分子、炎症与代谢共调控药物为典型案例，展示了“蛋白构象结合小分子预组织”策略在实际研发中的可行性与有效性。同时指出多靶点药物开发仍面临选择性难题、构象空间采样成本高、临床验证机制复杂等挑战，未来亟需整合AI辅助设计、结构生物学与系统药理学方法，推动多靶点药物在临床应用中的高效转化。

关键词： 多靶点药物设计；蛋白质构象动态；构象预组织；AI辅助设计

通讯作者： 王 旭，教授，博士，博士生导师，E-mail：wangxu@mail.hzau.edu.cn

T04-0035

IL-17A in toxicology: linking environmental pollutants to immune-mediated tissue injury

Qing Xiang[1], Yunxiao Zhou[1], Xiang Li[1], Shu Liu[1], Lijuan Zhang[2*], Jianhai Zhang[1*]

(1. College of Veterinary Medicine, Shanxi Agricultural University, Jinzhong, Shanxi 030800, China; 2. Shanxi Eye Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030002, China)

Abstract: Interleukin-17A (IL-17A) has emerged as a pivotal pro-inflammatory cytokine. Originally characterized for its role in host defense against extracellular pathogens, IL-17A is increasingly recognized as a central figure in the pathological responses induced by environmental toxicants. This study focuses on the multifaceted role of IL-17A in mediating the adverse effects of toxic elements such as fluorine (F) and arsenic (As), which are prevalent in the environment due to industrial, agricultural, and mining activities. These elements, though chemically distinct, share the common feature of being non-essential and harmful upon bioaccumulation in animal and human tissues. Chronic exposure, often through contaminated food and water, can result in long-term damage to organs and immune homeostasis. Recent evidence has revealed that IL-17A is significantly upregulated in tissues affected by toxic element exposure and may serve both protective and pathogenic functions, depending on the context. The dual role of IL-17A—exacerbating inflammation in some cases while potentially alleviating damage in others—makes it a compelling target for therapeutic modulation. Understanding the nuanced functions of IL-17A in these toxicological contexts not only advances our mechanistic understanding but also opens the door to targeted interventions using anti-IL-17 agents, antioxidants, or microbial therapies. This review highlights the necessity of further research into IL-17A as a mediator of toxicity and a potential biomarker for exposure severity. Future studies should aim to elucidate its cell-specific functions, dose-response dynamics, and interactions with other inflammatory pathways in different animal models and clinical scenarios.

Key words: IL-17A; Toxic element; Poisoning; Inflammation; Fluorine; Arsenic

Corresponding Author: Lijuan Zhang, E-mail: zhanglj2004@163.com, Jianhai Zhang, E-mail: jianhaiz@163.com

T04-0036

基于纳米酶增强的AFB_1-Lys免疫检测技术开发及其在食管癌预防中的应用

许晓昕
（卫生检验与检疫学系，福建医科大学公共卫生学院，福建 福州 350122）

摘要：目的 黄曲霉毒素B_1（AFB_1）是我国食品安全监管重点污染物，但传统依赖食品检测和消费数据的风险评估方法存在样本偏差、忽略毒代动力学差异及吸入暴露等局限。人类生物监测（HBM）通过分析体液中AFB_1暴露生物标志物（AFB_1-Lys），可更精准反映个体实际暴露水平。此外，流行病学等研究证实AFB_1高暴露与食管癌（HEC）风险显著相关（尤其在福建等高发区），因此开发基于HBM的AFB_1-Lys新型检测技术，可为AFB1精准风险评估和癌症早期预防提供支持。**材料与方法** 本研究通过AFB_1与间氯过氧苯甲酸（MCPBA）的环氧化反应生成中间体AFB1-8，9-环氧化物，随后在水相中与L-赖氨酸反应制得AFB_1-Lys。基于博士课题组前期AFB1半抗原的合成方法，进一步制备AFB_1-Lys半抗原，并通过蛋白偶联，小鼠免疫，血清筛选，细胞融合等一系列步骤制备AFB_1-Lys的mAb。为提高基于HBM的AFB_1-Lys新型快检技术的灵敏度，采用溶剂热方法合成了具备优秀过氧化物酶（POD）活性的非晶态Mn掺杂CeO_2纳米酶（CeO_2@Mn）替代传统免疫分析方法中的辣根过氧化物酶（HRP）。**结果** 研究成功合成了AFB1暴露生物标志物AFB1-Lys及其半抗原，并在小鼠免疫中取得初步成果。成功构建并系统表征了CeO_2@Mn纳米酶，其中Mn原子由于其强氧化还原性质、多氧化态以及与CeO_2的协同效应，展现出了对邻苯二胺（OPD）良好的催化活性。结论：本研究CeO_2@Mn纳米酶开发了具有高效POD酶样活性的新型检测体系，通过多价态Ce/Mn双活性中心的协同作用，增加了氧空位浓度，并稳定了Mn-O-Ce结构，高灵敏检测了多巴胺（LOD=6.61 nm）以及人体血清样本中的碘离子（LOD=0.085 μg/L），不仅为AFB_1监测提供了新的科学技术支持，还为食管癌早筛早治提供了有力保障。

关键词： AFB_1；AFB1暴露生物标志物；CeO_2@Mn；免疫检测

通讯作者： 许晓昕，E-mail：xuxiaoxin139976@fjmu.edu.cn

T04-0037

芽孢杆菌源细菌素poyA-2的分离纯化及作用机制研究

杨影影，谢诗育，何方静，罗行炜，王 旭
（华中农业大学国家兽药残留基准实验室，湖北 武汉 430070）

摘要：目的 由于商业抗生素的频繁使用，耐药性已成为一个主要威胁，迫切需要解决这一问题。抗菌肽（AMPs）具有广谱、不易产生耐药的优点，被认为是治疗由耐药细菌引起感染的潜在候选药物。本研究主要寻找一种天然的，具有广谱抗菌活性的抗菌肽物质细菌素，从而为寻找抗生素替代品提供新的思路。

材料和方法 对实验室现有的178株菌株进行抗菌活性物质筛选，在一株多粘芽孢杆菌中发现一种新的抗菌活性物质。选用DEAE-琼脂糖凝胶柱HP强阴离子交换柱、葡聚糖G75层析柱及C18柱，利用蛋白纯化仪和高效液相色谱对粗提细菌素进行纯化。最后利用Tricine-SDS-PAGE凝胶电泳和二级质谱对纯化后的细菌素进行鉴定和分子量确定。通过试剂盒检测细菌素的溶血活性和细胞毒性。

结果

3.1 细菌素的鉴定

本研究从多粘芽孢杆菌的次级代谢产物中纯化分离出的细菌素具有广谱抗G-菌的活性，命名为poyA-2。通过DEAE-HP阴离子交换柱和葡聚糖G75层析柱纯化，发现在Tricine-SDS-PAGE凝胶电泳条带中，发现条带在6.5~10 kDa之间，最后通过HPLC和质谱解确定该细菌素的分子量在8.8 kDa，由78个氨基酸组成。

3.2 细菌素的稳定性

细菌素poyA-2在不同温度下处理后，抑菌活性出现较大差异，随着温度升高在100 ℃以下时，poyA-2的抑菌活性几乎没有任何干扰，在100 ℃时仍有（99±0.5）%的抑菌活性，表现出对高温的耐受性。同样的，对pH的耐受性范围较广，pH值在2~12的范围内。细菌素对α-凝乳蛋白酶的稳定性较差，其他蛋白酶对poyA-2的抗菌活性几乎没有明显的影响。表面活性剂Tris对poyA-2的影响非常显著，此外，乙腈和甲醇对poyA-2的活性也有部分影响，其它表面活性剂和试剂对poyA-2的抑菌活性没有产生显著影响。溶血活性和细胞毒性检测发现在128 μg/mL的浓度下，安全性较好。

3.3 细菌素poyA-2的抑菌活性研究

通过对多重耐药（MDR）细菌的最小MIC检测发现，细菌素poyA-2具有抗广谱G-阴性菌的活性，尤其是对大肠杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌均具有较好的抑菌效果，其效果可与多粘菌素效果相当，进一步和其他家族的抗菌药物相比发现，poyA-2对大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的MIC要远远低于大环内酯类、酰氨醇类、头孢类及沙星类的抗菌药物，说明该细菌素具有较好的抗菌效果。更重要的是，该细菌素poyA-2对鲍曼不动杆菌的MIC值可达到1 μg/mL，因此对poyA-2进行开发具有替代抗菌药物的巨大潜力。

3.4细菌素poyA-2的作用机制

经poyA-2处理后，会破坏细菌的内、外膜的完整性导致细菌的膜流动性下降，这种损坏会随着poyA-2浓度的增加而增加，具有浓度依赖性。不同浓度的药物处理后细胞内三磷酸腺苷（ATP）和呼吸酶的水平随着poyA-2浓度的升高而先升高后降低，同时细胞外ATP水平持续升高，表明细胞内内容物渗漏。此外，poyA-2浓度增加的情况下，细菌的活性氧（ROS）产量显著增加。这些结果表明，poyA-2进入细菌细胞后和LPS或POPG强烈的结合，必然会破坏细菌的膜完整性，而膜完整性被破坏后，导致膜电位丧失、ATP泄漏和ROS积累。

讨论 本研究创新发现在多粘芽孢杆菌菌种中分离出一种具有较强抗菌活性的细菌素，该细菌素具有很好地稳定性，且该细菌素对鲍曼不动杆菌的抗菌活性能达到1 μg/mL优于大量的临床中正在使用的抗菌素，其次，该细菌为两亲性的核糖体合成的7.8 kDa的细菌素对温度和酸碱具有很好的稳定性和安全性，从而为替抗产品的开发提供了新的思路。

作者简介：杨影影，E-mail：2445565239@qq.com

通讯作者：王 旭，教授，博士，博士生导师，E-mail：wangxu@mail.hzau.edu.cn

T04-0038

细菌内毒素处理后MUC2和E-cadherin中的O-聚糖相互作用对Caco2/HT29共培养细胞黏膜屏障的修复功能

余澳航，张梦然，周梦茹，柏佳玥，吴晨晨*

（西北农林科技大学动物医学院，陕西 杨凌 712100）

摘要：革兰氏阴性菌死亡或溶解后释放内毒素，在环境中广泛存在，并伴随着空气和食物通过呼吸和消化接触途径进入到机体内，首先接触的第一道天然免疫屏障即为呼吸道和消化道的黏液层。黏蛋白-2（MUC2）是黏液层的主要组成成分，由杯状细胞分泌释放后聚集并覆盖在上皮细胞的表面形成黏液层。那么MUC2在肠道的黏膜免疫屏障中行使什么样的功能还尚不明确？基于此我们应用细菌内毒素的主要毒性成分脂多糖对Caco2/HT29共培养细胞的黏液层进行干预，深入分析MUC2对黏液层的结构和屏障功能的作用机制。结果发现：脂多糖干预Caco2/HT29共培养细胞后，调控杯状细胞以胞吐形式分泌MUC2的关键因子水平显著性降低，MUC2不能释放至上皮细胞顶端，而是聚集和黏附在上皮细胞间质的紧密连接处。我们想进一步分析释放至细胞紧密连接处的MUC2的功能，随后我们分析了MUC2的O-聚糖的所有

糖肽结构，发现LPS可导致MUC2的O-聚糖糖链结构发生显著性改变，较短的O-聚糖糖链结构占据主导地位，其丰度较高，较长的O-聚糖糖链结构丰度显著性降低；LPS（+）组细胞O-聚糖糖链上的Core-3 和 Core-4 糖基化位点发生了变化，说明MUC2的O-聚糖糖链结构和功能也发生了改变。最后我们沉默和过表达了O-聚糖糖基化修饰改变的MUC2，结果发现沉默MUC2后LPS移位至细胞的量显著性增加；过表达O-聚糖糖基化修饰改变的MUC2可以与 E-cadherin 紧密结合并促进其表达，我们推测其原因之一是E-cadherin可通过Hippo信号通路由HexNAc O-聚糖修复和再生。另一个原因是MUC2 和 E-cadherin 的 O-糖基化改变可使它们的细胞结合成簇，进一步加强共培养细胞黏膜免疫屏障的形成，更有效的阻止脂多糖移位进入到上皮细胞内。后期将进一步的深入研究MUC2如何促进E-cadherin的表达和加强细胞黏附连接的机制，为今后研究肠道黏膜免疫屏障的功能奠定了科学基础。

关键词： 黏蛋白-2；Caco2/HT29共培养细胞；紧密连接蛋白；O-聚糖糖基化修饰；脂多糖

通讯作者： 吴晨晨，Tel：18292176859，E-mail：wucen95888@163.com

T04-0039

抗隐孢子虫新化合物毒性初步评价

张永祥，卢嘉璇，左贝妮，胡悦莹，马明浪，曾振灵，曾东平
（华南农业大学兽医学院/国家兽药安全评价（环境评估）实验室/广东省兽药研制与安全评价重点实验室，广州 510642）

摘要：目的 隐孢子虫病防控亟需新型药物。本研究基于新型药物靶标，利用AI技术虚拟筛选设计苯吡唑衍生物LN002，其抗虫活性显著，经毒理学验证安全性，为后续研发奠定基础。**方法** 本试验参照《兽用化药中药研究技术指导原则汇编（2022版）》有关要求设计试验。研究一，采用5 000 mg/kg高剂量组，按照3倍递减方式确定3个剂量组，以探寻4/4致死剂量与0/4致死剂量。研究二，依据急性毒性试验结果，按照1/10 LD50、1/50 LD50、1/100 LD50进行30天亚慢性毒性试验，从而为药物或毒物的长期安全性提供重要科学依据。研究三，依据急性毒性试验结果，将高剂量组的剂量设定为5 000 mg/kg，按照2倍数递减方式确定2个剂量组，开展小鼠精子畸形试验与骨髓细胞微核试验。研究四，在5～0.06 mg/皿剂量范围内，使用平板掺入法测定受试物LN002诱导细菌回复突变的能力。按“细菌回复突变试验（GB15193.4-2014）”方法，为充分覆盖安全评估所需的浓度范围，第二次试验以5倍剂量间距进行实验，初步判断受试物对是否存在致突变和致癌风险。**结果** 研究一，急性毒性试验表明，大鼠内服化合物LN002的半数致死量（LD_{50}）大于5000 mg/kg，表明该化合物属于实际无毒级。研究二，30天亚慢性毒性试验结果表明：以1/10 LD_{50}（500 mg/kg）、1/50 LD_{50}（100 mg/kg）、1/100 LD_{50}（50 mg/kg）剂量连续给药30天，各剂量组均未出现死亡及中毒症状，体重增长与脏器系数与对照组无显著差异。血液学及血液生化指标均处于正常范围，组织病理学显示心、肝、脾、肺、肾、脑等主要脏器结构完整、无异常病变，表明受试物未引发毒性反应。研究三，在骨髓细胞微核试验中，各试验组与阴性对照组的PCE/NCE比值无显著差异，而阳性对照组与各剂量组和阴性对照组的PCE/NCE比值具有极显著差异（$P<0.01$），说明LN002无体内致突变性。小鼠精子畸形试验结果表明，各剂量组精子畸形率与阴性对照组相比无显著差异，而阳性对照组精子畸形率显著高于各剂量组及阴性对照组，差异具有统计学意义（$P<0.01$），说明LN002对生殖细胞无致突变作用。研究四，细菌回复突变实验的两次试验结果均在正常范围之内，且未见剂量-反应关系，表明原料LN002在有或无S9的情况下均无诱变活性。**结论** 综上所述，在本试验设置的剂量范围内，未发现受试物LN002具有急性毒性作用、亚慢性毒性作用和致突变作用。

关键词： 隐孢子虫病；急性毒性试验；亚慢性毒性试验；Ames试验；小鼠精子畸形试验；骨髓细胞微核试验

T04-0040

基于细胞转录组学探究AEE对酒精性肝损伤的保护作用

张治杰[1,2]，陶　琦[2]，冯　基[2]，范丽萍[2]，李剑勇[1,2*]，杨亚军[2*]
（1. 甘肃农业大学动物医学院，甘肃　兰州　730070；2. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所/农业农村部兽用药物创制重点实验室/甘肃省新兽药重点实验室，甘肃　兰州　730050）

摘要：目的　酒精性肝病是世界范围内最常见的慢性肝病之一，其发病机制包括肝脏脂肪变性、氧化应激、乙醛介导的毒性作用及炎症反应等。持续的慢性肝损伤和炎症会导致肝脏纤维化和肝硬化，进一步发展可能会引起肝细胞癌的发生。阿司匹林丁香酚（Aspirin eugenol ester，AEE）具有多种药理活性，如抗炎、抗氧化应激等，在防治酒精性肝病中具有良好的潜力。本研究通过乙醇诱导小鼠肝实质细胞（Alpha Mouse Liver 12，AML-12），建立酒精性肝损伤细胞模型，探究AEE对其的保护作用。

材料与方法　将AML-12细胞随机分为3组，空白对照组（Control组）、模型组（Model组）和AEE预处理组（AEE组）。AEE组预先加入AEE（64 μM）处理24 h，然后加入乙醇（6%）作用3h；Model组加入乙醇（6%）作用3h。观察AML-12细胞形态变化，检测各组细胞活性、SOD和MOD水平。采用转录组学分析AEE处理前后基因表达的变化，预测AEE可能作用的相关通路。

结果　AEE可明显改善乙醇导致的AML-12细胞皱缩和死亡，维持AML-12细胞的正常形态；AEE预处理显著逆转了乙醇导致的AML-12细胞活力下降（$P<0.05$）；AEE预处理可显著降低乙醇诱导的AML-12细胞的MDA水平，显著升高SOD水平（$P<0.05$）；在Model组和AEE组之间共鉴定出296个差异表达基因，其中112个上调，184个下调。差异基因主要富集于炎症、花生四烯酸代谢、铁死亡、乙醇分解代谢以及脂质代谢过程等；GSEA分析显示AEE处理抑制了炎症反应、花生四烯酸代谢及铁死亡等相关通路。

结论　AEE能够明显改善乙醇诱导的AML-12细胞损伤和死亡，其可能是通过减轻炎症反应、缓解氧化应激、加速乙醇的分解代谢和抗铁死亡等多途径、多通路和多靶点发挥作用。

关键词：阿司匹林丁香酚；酒精性肝病；转录组学；炎症反应；铁死亡

通讯作者：李剑勇，E-mail：lijy1971@163.com；杨亚军，E-mail：yangyue10224@163.com

T04-0041

天然产物葛根素对家畜的胃肠道的营养调控作用及分子机制的研究进展

周洁宏[1,2]，李　甜[1,2]，郝智慧[1,2]，汤树生[1,2]，代重山[1,2*]
（1. 中国农业大学三亚研究院，海南省食品安全监测及检测技术创新中心，三亚　572025；
2. 中国农业大学 动物医学院，北京　海淀　100193）

摘要：目的　本文系统综述了天然产物葛根素补充对家畜胃肠道的营养调控作用及分子机制。**材料和方法**　通过Pubmed、Web of Science及中国知网数据库搜索关于葛根素补充对家畜（包括牛、鸡、猪、鸭和羊）胃肠道的调控作用，并进一步归纳总结其分子机制。**结果**　葛根素是一种来自葛根的天然异黄酮，具有多方面的生物活性，包括抗氧化、抗炎、抗菌和免疫调节特性。最新研究发现，葛根素通过三种关键机制增强农场动物肠道健康的能力：1）通过隐窝绒毛结构重塑优化肠道形态，2）通过Nrf2/ARE通路激活增强全身和粘膜抗氧化防御，3）通过调节紧密连接蛋白（如ZO-1、occludin）、粘蛋白分泌、肠粘膜免疫屏障、微生物群组成和衍生的有益代谢物来增强肠道屏障功能。**结论**　葛根素补充能够有效的提高农场动物的肠道生理功能，有效防御环境毒素对肠道的损伤作用，其作用机制涉及TLR4/NF-κB、MAPK和PI3K/Akt等信号通路，葛根素具有进一步开发为饲料或营养补充剂的潜力。

关键词：葛根素；肠道；农场动物；营养补充剂

通讯作者：代重山，E-mail：daichongshan@cau.edu.cn

T04-0042

千里光黄酮提取物对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠免疫稳态和肠道菌群的调节作用

朱晓林，张璐璐，郝智慧
（中国农业大学 动物医学院，北京 海淀 100193）

摘要：目的 探讨千里光黄酮提取物（SSF）通过调控免疫和肠道菌群缓解环磷酰胺（CTX）诱导的免疫抑制的分子机制，为天然黄酮类成分的免疫增强应用提供科学依据。**材料和方法** 采用UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS分析SSF的体内外化学成分及入血原型成分；构建CTX诱导的免疫抑制小鼠模型，通过免疫器官指数测定、脾淋巴细胞增殖实验、流式细胞术（CD4+/CD8+ T细胞分型）及细胞因子/免疫球蛋白（ELISA）评估SSF的免疫调节功能；结合网络药理学筛选核心靶标，利用荧光素酶报告基因实验和Western blot验证NF-κB通路激活效应；通过免疫组化（IHC）、阿尔新蓝-过碘酸雪夫（AB-PAS）染色及16S rRNA测序评估肠道屏障完整性及菌群重塑作用。**结果** SSF含19种黄酮类成分，6种主要原型成分（包括异槲皮素、芦丁、山奈酚-3-O-芸香糖苷）可入血发挥活性。SSF显著改善CTX小鼠体重下降，增加脾脏/胸腺指数，上调脾脏CD4+ T细胞比例及CD4+/CD8+比值，并显著增强CTX处理小鼠的T淋巴细胞和B淋巴细胞增殖。ELISA结果显示，SSF纠正了CTX引起的细胞因子失衡，显著上调IL-2、IL-6、IL-10、TNF-α、IFN-γ水平，同时恢复CTX处理小鼠体内降低的IgM和IgG含量。网络药理学预测NF-κB为核心靶点，Western blot证实SSF通过激活NF-κB信号通路相关蛋白表达（p-IKKa/β、IκBα、p-NF-κB p65）调控免疫应答。同时，SSF修复肠道屏障功能，上调紧密连接蛋白（ZO-1、Occludin和Claudin-1）表达，并使sIgA分泌水平显着增加。此外，肠道菌群分析显示，SSF治疗重塑免疫抑制小鼠的肠道菌群结构，在属水平上，SSF较模型组富集Lachnospiraceae_NK4A136_group、norank_f__Muribaculaceae、Odoribacter和Akkermansia菌属，减少Lactobacillus、Alistipes和Rikenella的相对丰度。**结论** 综上，本研究揭示SSF通过激活NF-κB信号与调控“肠-免疫轴”稳态缓解CTX诱导的免疫抑制作用，为开发天然免疫调节剂提供理论支持。

关键词： 千里光黄酮；环磷酰胺；免疫抑制；肠道菌群

通讯作者： 郝智慧，E-mail：haozhihui@cau.edu.cn

T05-0001

Safe and Efficient Precision Delivery System Based on Guanidinyl Macromolecules

Meng Qin*, Qiuhong Ouyang, Xiaobo Cen
(Center for Preclinical Safety Evaluation of Drugs, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Guanidinyl compounds hold significant application in the biomedical field due to its excellent transmembrane biological effects. Guanidinyl cationic polymers demonstrate high loading capacity and exhibit considerable potential for the delivery of nucleic acids and protein-based therapeutics. However, the high cytotoxicity associated with cationic polymers has remained a major limitation for their clinical application. In recent years, our research team has successfully modulated the positive charge effects of guanidinylated macromolecular materials through coordinated regulation of charge density, chemical modification, and electrostatic assembly strategies. This approach has effectively balanced the transmembrane efficiency and biocompatibility of guanidinyl macromaterials, addressing the

critical issue of high cytotoxicity that has hindered the clinical translation of cationic polymers. The following advancements have been achieved: ① Development of a controllably degradable guanidinyl cationic polymer platform. To mitigate the cytotoxicity of cationic materials, we reduced their positive charge density through chemical grafting and electrostatic assembly. This innovation overcame the limitations of traditional cationic carriers, which are plagued by high cytotoxicity and metabolic inefficiency, enabling efficient and safe transmembrane delivery of nucleic acids and protein drugs. ② Design of guanidyl polypeptide polymers targeting vascular inflammation. Leveraging the "molecular recognition-transmembrane enhancement" effect, polypeptide polymers rich in guanidyl amino acid sequences can be designed for the targeted delivery to vascular inflammation. These agents significantly enhanced the accumulation rate of probes and drugs in lesion sites and elucidated their mechanisms for crossing the vascular barrier. This work provides novel tools for the precise diagnosis and treatment of solid tumors and cerebrovascular diseases. ③ Construct inhalable guanidyl polysaccharide complexes. By optimizing the topological structure of guanidinyl-polysaccharide chain, we investigated their mechanisms for penetrating the mucus barrier. This strategy improved the effective deposition of drugs in the lungs, facilitating rapid diffusion and penetration of the carrier within pulmonary tissues. Through the delivery of antibiotics via guanidinyl polysaccharide complexes, we achieved targeted drug accumulation at inflammatory sites, enhancing their antibacterial efficacy.

Key words: guanidine-based macromolecules; precision delivery; targeted diagnostics; biotoxicity

Corresponding author: Meng Qin, E-mail: qinmeng212@scu.edu.cn

T05-0002

纳米石墨烯致小鼠肺组织纤维化与铜死亡标志物表达时序观察

唐晓龙，夏佳蕊，郝长付，姚 武*
（郑州大学公共卫生学院，郑州 450001）

摘要：目的 纳米石墨烯的生产应用日益增多，职业和环境暴露潜在风险引起关注。不同特性的纳米石墨烯诱导肺纤维化的观察结果不尽一致，机制尚不清楚。近年来大量研究发现，多种细胞程序性死亡方式存在于肺纤维化过程中。纳米石墨烯可通过氧化应激破坏线粒体呼吸链功能，新近发现的细胞铜死亡的核心靶点硫辛酰化酶恰是位于线粒体中。铜死亡在纳米石墨烯导致的肺纤维化发生发展中是否存在且具有调控效应，尚未见报道。通过构建纳米石墨烯暴露的小鼠模型，动态观察其诱导肺纤维化过程与铜死亡生物标志物时序表达的关联性，可为进一步阐明其潜在的呼吸毒性作用和机制、及早制定针对性预防控制措施提供新的思路和参考依据。

材料和方法：①使用透射电子显微镜（TEM）和动态光散射（DLS）表征纳米石墨烯的尺寸。②体内实验选用5周龄雄性C57BL/6N小鼠，随机分为对照组和石墨烯低、中、高剂量组，气管滴注3、7、14、28天后检测小鼠肺组织纤维化和铜死亡相关指标的表达情况。③体外实验选用小鼠肺泡巨噬细胞系（MH-S），分为对照组和实验组，检测铜死亡相关指标的表达情况。

结果：①检测纳米石墨烯横向尺寸在400-600 nm之间。②病理结果显示：滴注3天后，滴注组小鼠肺组织肺泡完整性被破坏、炎性细胞浸润伴有细胞结节和纤维性结节形成，肺组织胶原含量增加。肺组织中FN1、COL1A1、α-SMA、CTGF的蛋白表达水平升高。③小鼠肺组织铜离子含量有升高趋势，铜转运体ATP7A、ATP7B mRNA水平明显下调。肺组织中FDX1、LIAS和HSP70蛋白表达水平升高，DLAT、DLST、LIP-DLAT、LIP-DLST蛋白表达水平降低。④纳米石墨烯体外刺激MH-S细胞后，FDX1、DLAT、DLST、LIP-DLAT、LIP-DLST蛋白表达水平降低，HSP70蛋白表达水平升高。⑤滴注纳米石墨烯后，各时间点小鼠肺组

织中CU^{2+}含量与纤维化指标（FN1、α-SMA、CTGF）呈现显著正相关关系，FDX1、HSP70蛋白与纤维化指标的相关性呈进行性增加，显示出正相关关系，DLAT、LIP-DLAT与FN1呈负相关关系，LIP-DLST与COL1A1呈负相关关系。

结论：纳米石墨烯经呼吸道滴注小鼠体内，能够在肺组织沉积并导致肺纤维化病理表现，其发生发展过程中伴随有肺组织铜离子浓度增高和细胞铜死亡现象。细胞程序性死亡方式之一铜死亡与纳米石墨烯诱导的肺纤维化具有关联性。

关键词：肺纤维化；细胞程序性死亡；石墨烯；铜；铜死亡

作者简介：唐晓龙，E-mail：15775212078@163.com

通讯作者：姚 武，E-mail：yaowu@zzu.edu.cn

T05-0003

山茱萸提取物对小鼠造血系统辐射损伤的作用研究

李文璇

（中国医学科学院 北京协和医学院放射医学研究所 天津放射医学与分子核医学重点实验室，天津 300192）

摘要：目的 为了研究山茱萸提取物对辐射诱导的造血系统损伤的防护作用，并对其作用机制进行初步探讨。

方法：分离小鼠骨髓细胞，给予山茱萸提取物，孵育30min后给予1 Gy照射，18 h后观察骨髓细胞的细胞活力、细胞凋亡以及活性氧水平。将15只C57BL/6J雄性小鼠按照区组随机法分为对照组、照射组和山茱萸+照射组，其中照射组和山茱萸+照射组小鼠给予2Gy 全身照射，对照组小鼠予以假照射（0Gy）。山茱萸+照射组小鼠于照射前1 h灌胃给药，给药剂量为400 mg/kg，每只0.2 mL，连续给药7 d，对照组和照射组给予等量溶剂。取小鼠外周血和骨髓细胞，检测外周血和单侧股骨骨髓细胞计数，流式检测造血祖细胞（HPC）和造血干细胞（HSC）数量及其活性氧和DNA损伤水平。采用student t-text对数据进行统计学分析，P<0.05表示差异有统计学意义。

结果：与对照组相比，照射组骨髓细胞活力显著下降、凋亡率以及活性氧水平显著升高（P<0.05）；与照射组相比，山茱萸+照射组骨髓细胞活力提高，凋亡和活性氧水平显著降低（P<0.05）。在动物实验中，与对照组相比，照射可引起小鼠外周血白细胞、红细胞和血小板计数明显降低（P<0.05），HPC和HSC数量减少（P<0.05），细胞内活性氧和DNA损伤水平升高（P<0.05）；与照射组相比，山茱萸+照射组小鼠红细胞计数、HPC数量明显增多（P<0.05），HPC和HSC的DNA损伤显著降低（P<0.05）。

结论：山茱萸提取物对造血系统辐射损伤具有一定的治疗作用。

关键词：电离辐射；山茱萸提取物；造血系统；骨髓细胞；活性氧；DNA损伤

通讯作者：李文璇，E-mail：blanche_pumc@163.com

T05-0004

细胞内钙稳态失衡参与石墨烯量子点致肝巨噬细胞炎症反应的机制研究

丁晓萌，刘 晴，张 婷*

（东南大学公共卫生学院，环境医学工程教育部重点实验室，南京 210009）

摘要：目的 石墨烯量子点（Graphene quantum dots，GQDs）因其光致发光特性、高稳定性和优秀的生物相容性等优点，在生物医学领域具有极高应用潜力，亟待评估其安全性和潜在健康风险推动其临床转化。

肝巨噬细胞（Kupffer cells，KCs）是外来物质进入肝脏后首先接触到的免疫细胞之一，也是肝脏免疫的重要组成部分，但不同类型GQDs对肝巨噬细胞的毒性缺乏系统研究。因此，本研究以现阶段应用广泛的三种不同类型的GQDs（OH-GQDs、N-GQDs和NH_2-GQDs）为研究对象，从材料理化性质与重要毒效应结局入手，探讨其引起毒性差异的原因，为未来合理利用和制备安全GQDs提供依据。

方法：在材料理化性质表征的基础上，我们首先明确了三种GQDs对KCs的细胞毒性特征及其差异，进一步通过转录组测序对上游相关调控通路进行挖掘，并在此基础上结合材料的本征性质，探究GQDs介导KCs炎症反应的关键机制。

结果：在6.25 ~ 100 μg/mL的浓度范围内，三种GQDs导致细胞生存率呈浓度依赖性降低和LDH释放呈浓度依赖性升高；同浓度下，三种GQDs对KCs的毒性水平排序为OH-GQDs > N-GQDs > NH_2-GQDs，并且炎症是其毒性作用的主要形式，这也是GQDs诱导的钙稳态破坏的后果。具体而言，GQDs引起的细胞质钙失衡导致线粒体Ca^{2+}超载、线粒体功能障碍和mtROS生成，进而激活NLRP3炎症小体依赖性炎症。至关重要的是，我们确定了每一种GQDs引起的钙稳态破坏的上游机制差异，其中仅毒性最强的OH-GQDs会诱导内质网应激介导的Ca^{2+}释放，这与氧自由基（·OH和$O_2^{\cdot-}$）生成导致的GSH耗竭密切相关。

结论：通过追踪Ca^{2+}稳态，本工作全面映射了GQDs诱导的肝巨噬细胞炎症的上下游机制，为GQDs的毒性作用机制提供了新的见解。此外，结合GQDs的内在特性，我们确定了OH-GQDs介导KCs过度炎症的分子起始事件，为以含氧官能团含量和自由基生成能力为靶点的GQDs从头安全设计提供策略，这对开发安全、无毒、高效的GQDs用于临床诊断和治疗具有重要意义。

关键词：石墨烯量子点；肝脏巨噬细胞；炎症；钙稳态；线粒体功能障碍

通讯作者：张　婷，E-mail：zhangting@seu.edu.cn

T06-0001

Quercetin ameliorates Cr (VI)-induced brain damage by inhibiting programmed cell death in new ways in rats

Jiarui XIA[a], Shiyu LI[a.b], Zeming NIU[a.c], Youliang ZHAO[a], Xiaolong TANG[a], Shuqi LI[a], Ke TANG[a], Chengpeng ZHANG[a], Changfu HAO[a]*, Wu YAO[a]*

(a. Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, Henan, China; b. School of medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China; c. National Center for Occupational Safety and Health, NHC, 102308, Beijing, China)

Abstract: Cr (VI) is a recognized environmental carcinogen that can cause neurological damage. Cr (VI) crosses the blood-brain barrier through the hypothalamus and induces oxidative stress imbalance, inflammation, and apoptosis of brain cells. The effects of autophagy and ferroptosis, which are closely related to oxidative stress, on neurological damage have attracted attention recently. The antioxidant quercetin can significantly reduce the level of oxidative stress in brain tissue. Therefore, this study aimed to investigate whether Cr (VI) can cause other forms of programmed cell death (PCD) and whether quercetin can intervene with the associated damage. We established a Cr (VI)-exposed rat model and used ICP-MS, HE staining, Nissl staining, TEM, ELISA, Western blotting, and a kit method to observe the neurological damage in brain tissues, apoptosis, autophagy, and ferroptosis after Cr (VI) exposed at different doses and the intervention effect of quercetin. Our results indicated the presence of ferroptosis and autophagy-dependent cell death in addition to apoptosis in Cr (VI)-caused brain damage. Quercetin may inhibit cellular ferroptosis and apoptosis through anti-oxidative stress and inflamma-

tion, and thus alleviate rat brain neurological injury. In brief, our study offers new perspectives to further elucidate the mechanism of Cr (VI)-induced brain neurological damage.

Key words: Cr (VI); Fe; autophagy; ferroptosis; quercetin; apoptosis

Corresponding author: Jiarui XIA, E-mail address: 2507608764@qq.com

T06-0002

Impact of prenatal mixed exposure to phthalates on neurodevelopment in children aged 2-3 years

Hong CHENG[a,b], Longman LI[a,b], Yuan ZHENG[a,b], Yu BAO[a,b], Chaoqun LIU[a], Zengnan MO[b], Xiaobo YANG[a,b]*

(a. School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; b. Center for Genomic and Personalized Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: Objectives Phthalates (PAEs) have been demonstrated to exert adverse effects on neurodevelopment. In addition, prenatal exposure to PAEs has been shown to affect maternal thyroid hormone levels, which play a crucial role in fetal brain development. Based on the Guangxi Birth Cohort, we conducted a comprehensive evaluation of the association between prenatal PAEs exposure and child neurodevelopment, as well as the mediating role of thyroid hormone levels.

Materials and methods: A total of 750 mother-child pairs were included in this study, prenatal serum PAEs concentrations were determined using a triple quadrupole tandem mass spectrometer. Thyroid hormone levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay: thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3) and free tetraiodothyronine (FT4). The neurodevelopment of children aged 2-3 years was assessed using the Gesell developmental assessment scale.

Results: Among boys, mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate (MEHHP) had adverse effects on gross motor [odds ratio (OR): 7.38, 95% confidence interval (CI): 1.42, 38.46], and joint effect was discovered between mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) and MEHHP. We did not find statistically significant relationships in girls. In the 1st trimester, adverse effects were identified between mono-2-ethyl-5-oxoyhexyl phthalate (MEOHP) and adaptation, and monomethyl phthalate (MMP) with social area (P< 0.05). In the 2nd trimester, MEHHP had adverse effects on social area (P<0.05). FT3 was negatively associated with MEHHP, the association between MEHHP and gross motor was mediated by maternal FT3 (P<0.05).

Conclusions: In summary, maternal PAEs had adverse effects on children´s neurodevelopment, and the effects were gender- and trimester-specific. Maternal thyroid hormones mediated the association between prenatal PAEs and children´s neurodevelopment.

Key words: Phthalates; Prenatal mixed exposure; Neurodevelopment

Acknowledgement: Project supported by the National Natural Science Foundation of China (grants numbers U22A20404, 82160604, 82073504, and 82404313)

Corresponding author: Xiaobo YANG, E-mail: yangx@gxmu.edu.cn

T06-0003

5′-甲硫腺苷代谢重编程驱动H3K79me1介导的PAK2上调通过阻断自噬流促进镉诱导的乳腺癌进展

李经典[1]，邓　平[1]，余争平[1]，周　舟[2]，皮会丰[1]*
（1. 陆军军医大学军事预防医学系军队劳动卫生学教研室，重庆　400038；2. 重庆大学医学院，重庆　400030）

Abstract: OBJECTIVE Cadmium (Cd) is a heavy metal with strong carcinogenic properties that promotes breast cancer (BC) progression. Autophagic flux dysfunction is attributed to the pathogenesis of Cd-induced BC progression, but the underlying molecular mechanisms remain unclear. This study aims to elucidate the molecular mechanisms underlying the dysfunction of autophagy in Cd-induced BC progression, focusing on the metabolic and epigenetic changes that drive this process.

METHODS: We systematically explored the effects of Cd exposure on BC cells through cell proliferation, migration, and invasion assays. Autophagy flux was detected using western blotting and the RFP-GFP-LC3B autophagy tandem sensor. Subsequently, we integrated metabolomics and proteomics data, employing ingenuity pathway analysis (IPA) to construct a comprehensive metabolic-to-protein regulatory network. Additionally, we performed quantitative histone methylation proteomics to assess the methylation status of histone tail residues, followed by a combined CUT&Tag and ChIP-Seq approach to identify potential downstream target genes. An MMTV-ErbB2 transgenic mouse model was also developed, and the impact of Cd on autophagy and epigenetic regulation in vivo was evaluated through tumor dynamics, immunofluorescence staining, and transmission electron microscopy. Finally, fresh BC tissue specimens from 50 patients were collected to provide clinical evidence.

RESULTS: We found that autophagic flux impairment and metabolic reprogramming are notable features of Cd-induced proliferation, migration, and invasion in BC cell lines, including T47D and MCF7. IPA recognizing that 5′-Methylthioadenosine (MTA) metabolic recoding occupied a core regulatory position on the epigenetic-cellular process axis of Cd-induced autophagic flux impairment and BC malignancy. Mechanistically, Cd-induced MTA depletion specifically inhibited DOT1L methyltransferase activity and upregulated H3K79me1 levels in the PAK2 promoter region, facilitating the expression of PAK2, which contributed to autophagic flux blockage required for BC progression in Cd-exposed BC cells and transgenic MMTV-ErbB2 mice. Clinically, we also verified a significant correlation between the level of MTA and TNM stages in BC patients, with higher stage of BC showing notably lower MTA levels.

CONCLUSION: Our study provides insights into the MTA metabolism-H3K79 monomethylation cross-talk in Cd-induced BC progression, and emphasized the importance of considering environmental factors in cancer research and healthcare.

Key words: Cadmium; Breast cancer progression; Autophagy; 5′-Methylthioadenosine; H3K79me1

Foundation item: This study was funded by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 82173473 and 82173468); Chongqing Medical Scientific Research Project (Joint Project of Chongqing Health Commission and Science and Technology Bureau) (2023DBXM006); and Chongqing Talents: Excellent Scientist Project (cstc2024ycjh-bgzxm0069)

Corresponding author: PI huifeng, E-mail: pihuifeng2010@163.com

T06-0004

乳酸调控CREB/BDNF通路损害海马神经可塑性参与蓝光致抑郁样行为

王 滢[1,2,3]，邹新慧[1,2,3]，李音函[1,2,3]，程佳玘[1,2,3]，马 颖[1,2,3]，程梓龙[1,2,3]，李煌元[1,2,3*]，胡 红[1,2,3*]
（1. 中国福建省福州市福建医科大学公共卫生学院预防医学系，福州 350122；2. 中国福建省福州市福建医科大学公共卫生学院环境与健康重点实验室，福州 350122；3. 中国福建省福州市福建医科大学公共卫生学院福建省环境因素与癌症重点实验室，福州 350122）

摘要：目的 近年来，夜间人造光源（ALAN）污染加剧，其中蓝光因其短波长特性对情绪的影响尤为突出。流行病学证据显示，夜间蓝光暴露与抑郁症发病率呈正相关，但其神经生物学机制尚未完全阐明。本研究聚焦海马神经可塑性损伤，探索蓝光暴露是否通过调控乳酸代谢介导CREB-BDNF信号通路功能障碍。

材料与方法：选用4周龄雄性SD大鼠，构建睡眠期蓝光暴露模型（BLS组，6：00～10：00补充200 lux蓝光，持续8周），以活动期蓝光暴露组（BLA组）及正常光照组（Ctrl组）为对照。通过蔗糖偏好测试（SPT）、强迫游泳实验（FST）和旷场实验（OFT）评价抑郁样行为；高尔基染色分析海马齿状回树突棘密度；Western blot检测BDNF、总CREB及磷酸化CREB（p-CREB）蛋白表达；ELISA检测海马乳酸及cAMP水平。为验证乳酸的作用，设置睡眠期乳酸腹腔注射组（30/60 mg/kg，持续30天），之后进行各项指标检测。

结果：行为学分析显示，BLS组大鼠蔗糖偏好率较Ctrl组下降32.6%（P<0.05），FST不动时间延长41.8%（P<0.05），OFT中央区域停留时间减少57.3%（P<0.05）。组织学检测表明，BLS组海马齿状回树突棘密度降低至Ctrl组的64.2%（P<0.05），BDNF蛋白表达量下降48.7%（P<0.05），同时海马乳酸水平升高2.1倍（P<0.05）。睡眠期注射60 mg/kg乳酸可致抑郁样行为，且p-CREB/总CREB比值降低39.4%（P<0.01）。

结论：本研究揭示蓝光暴露通过诱导海马乳酸积累，抑制CREB-BDNF信号通路，导致神经可塑性改变，最终致抑郁样行为。该发现为光污染致抑郁的机制提供了新视角，并提示乳酸代谢调控可能是潜在干预靶点。

关键词：蓝光；乳酸；BDNF；海马可塑性；CREB

作者简介：王 滢，E-mail：1153674497@qq.com

通讯作者：李煌元，E-mail：fmulhy@163.com；胡 红，E-mail：huhong1009@fjmu.edu.com

T06-0005

孕期邻苯二甲酸盐暴露干预神经干细胞命运轨迹

崔凤针[1]，盛 夏[2*]，汤耀辉[3*]
（1. 广东医科大学公共卫生学院，东莞 523808；2. 海南大学海南大学环境科学与工程学院，海口 570228；3. 上海交通大学生物医学工程学院，上海 200031）

摘要：目的 流行病学研究提示孕期邻苯二甲酸盐暴露与儿童认知发育呈显著负相关，然而分子机制尚不清楚。本研究旨在揭示孕期邻苯二甲酸一丁酯（monobutyl phthalate，MBP）暴露对子代海马区神经干细胞（neural stem cells，NSCs）分化谱系的影响。

方法：参考人群暴露水平，C57BL/6孕鼠通过饮用水暴露于对照、低（0.1 mg/kg/day）、环境相关染毒剂量（1 mg/kg/day）、高剂量（10 mg/kg/day）MBP，对成年子代进行行为学测试（水迷宫、T迷宫、新物体识别），评估孕期MBP暴露对子代认知功能的影响。同时，利用NSCs谱系追踪模型鼠，通过免疫荧光染色观察孕期MBP暴露对子代海马区NSCs分化命运的影响。其次，分离胎鼠海马区NSCs并进行体外分化染毒，随后进行转录组测序，筛选出MBP染毒后变化最大的基因、富集最显著的信号通路并进行验证和机制探索。最后，通过特异性敲除小鼠NSCs中XBP1以及人源类脑器官模型，进一步验证XBP1介导的MBP对海马区NSCs命运的影响。

结果：研究人员发现妊娠期暴露于环境相关剂量的MBP会损伤子代小鼠的海马区发育和认知功能。通过对NSCs谱系追踪发现，MBP暴露促进了小鼠海马区NSCs向高表达C3和LCN2的反应性星形胶质细胞分化，同时减少向神经元分化。进一步研究发现C3+和LCN2+的星形胶质细胞可促进突触吞噬。转录组测序等分析发现，MBP暴露激活NSCs中内质网应激反应IRE1α/XBP1s信号。细胞和分子生物学实验表明，XBP1s在转录水平直接激活了参与星形胶质细胞分化（SOX9和ATF3）和激活（C3和LCN2）的关键基因。条件性敲除XBP1或使用IRE1α核酸内切酶抑制剂靶向抑制IRE1α/XBP1s通路可显著缓解NSCs向星形胶质细胞的分化以及星形胶质细胞的反应性，减弱突触吞噬作用，并改善认知功能。

结论：孕期MBP暴露诱导星形胶质细胞的分化和激活，促进突触吞噬，从而损害子代神经发育。本研究在小鼠和人源脑类器官模型中明确了MBP生命早期暴露对海马区和认知功能发育的损伤效应，揭示了以IRE1α/XBP1s通路和星形胶质细胞发育重编程为核心的损伤机制，为深入理解并有效预防邻苯二甲酸盐的神经发育毒性提供了新的科学参考。

关键词：邻苯二甲酸盐；孕期暴露；IRE1α/XBP1；神经干细胞；突触吞噬

项目资助：本研究得到国家重点研发计划资助（2022YFA0807000）

通讯作者：崔凤针，E-mail：fzcui@gdmu.edu.cn

T06-0006

碳量子点通过代谢紊乱与肺-脑轴协同介导神经炎症诱发帕金森病样退行性病变

陈思远，邢鹏程，杨家富，刘珂含，叶宗建，夏洁仪，何　静，陈　敏，吴添舒*

（环境医学工程教育部重点实验室，东南大学公共卫生学院，南京　210009）

摘要：碳量子点（carbon quantum dots，CQDs）因其独特的理化性质在生物医学领域应用广泛，但其环境和医学暴露引发的神经毒性机制尚不明确。本研究系统评估了鼻内暴露CQDs对C57BL/6小鼠中枢神经系统的毒性效应及其分子机制。采用AFADESI-MSI空间代谢组学技术结合16S rRNA测序、组织病理学及分子生物学分析，揭示了CQDs通过鼻腔-嗅神经-脑通路蓄积于嗅球、皮层、海马等脑边缘区域，引发多维度神经损伤。研究结果显示，CQDs暴露通过影响关键代谢酶，引起小鼠大脑区域特异性代谢紊乱，涉及精氨酸和脯氨酸代谢、不饱和脂肪酸生物合成、以及谷氨酰胺和谷氨酸代谢失衡，诱发GSH耗竭和MDA含量显著增高、神经炎症、以及多模式程序性细胞死亡，包括凋亡、焦亡、铁死亡、坏死性凋亡、铜死亡、自噬死亡、双硫死亡等。并且，行为学测试显示CQDs暴露小鼠表现出明显的帕金森病样症状，如运动协调性降低、空间记忆障碍等，组织病理学检测也证实小鼠大脑黑质TH阳性神经元减少、神经元空泡样变性等。由于鼻内暴露CQDs的第一靶器官为肺脏，我们进一步探索CQDs对肺部的影响如何损伤神经系统。研究结果显示特异性扰乱肺微生物群，通过菌群-肺-脑轴触发全身和神经炎症，协同谷胱甘肽和半胱氨酸代谢重编程，加剧神经元铁死亡与双硫死亡，进而导致小鼠神经行为损伤。本研究阐明了CQDs神经毒性的双重机制：直接脑区特异性代谢扰动与肺微生物群介导的神经炎症级联反应，揭示了SMS、ACOT2等代谢酶活性异常和肺部菌群失调作为神经毒性生物标志物的潜在价值，为量子点纳米颗粒的环境健康风险评估及潜在干预措施提供了重要科学依据。

关键词：神经行为损伤；铁死亡；双硫死亡；代谢重编程；肺-脑轴

基金项目：国家自然科学基金项目（82373617）；国家自然科学基金项目（82103884）

通讯作者：吴添舒，E-mail：ninatswu@seu.edu.cn

T06-0007

糖酵解酶棕榈酰化介导细胞衰老在PFOS致心脏损伤中的作用

王婧宇[1]，高 艾[2*]
（1. 华北理工大学公共卫生学院，河北 唐山 063210；2. 首都医科大学公共卫生学院，北京 100069）

摘要：目的 全氟辛烷磺酸（PFOS）作为典型持久性新污染物，具有显著心脏毒性。棕榈酰化修饰在调控心脏功能中发挥重要作用。本研究旨在通过构建PFOS染毒小鼠模型，探讨PFOS对心脏结构和功能的影响，并应用棕榈酰修饰组学分析PFOS致心脏损伤的机制。

材料和方法：将6周龄SPF级雄性C57BL/6J小鼠随机分为对照组和PFOS染毒组，每组8只，以灌胃方式，分别对小鼠进行0和5 mg/kg剂量浓度的PFOS染毒30天，之后对小鼠进行超声心动图检测，评估PFOS染毒对小鼠心脏结构和功能的影响；采用HE染色和Masson染色观察小鼠心脏组织的病理学改变；通过qPCR检测心肌损伤标志物（BNP，α-SMA和α-actinin-2）、细胞衰老标志物（p53和p21）、促纤维化和肥大衰老相关分泌表型（SASP）产物（TGFβ2，GDF15和EDN3）表达；采用棕榈酰修饰组学分析PFOS染毒对小鼠心脏组织中蛋白棕榈酰水平的影响。

结果：超声心动图结果显示，对照组锯齿波的轮廓规则平滑，上下血流频谱之间的中间空间稳定均匀。与对照组相比，PFOS暴露小鼠的锯齿波和中间空间距离发生了明显变化，PFOS暴露增加了左心室收缩末期内径（LVIDs）和左心室舒张末期内径（LVIDd），但显著降低了每搏输出量（SV）、射血分数（EF）和缩短分数（FS），表明PFOS暴露导致左心室发生向心性重构，并伴有收缩功能障碍。HE染色结果显示，PFOS暴露导致心肌细胞横截面积增加，Masson染色结果显示，心肌纤维化区域增加。qPCR结果显示，PFOS暴露导致心肌肥大标志物BNP和纤维化标志物α-SMA表达升高，心肌收缩功能标志物α-actinin-2表达下降，细胞衰老标志物p53和p21表达升高，促纤维化和肥大SASP产物TGFβ2，GDF15和EDN3表达也升高。以上结果表明，PFOS暴露导致心肌细胞衰老，进而促进心肌肥大和纤维化。文献显示糖酵解可参与调控细胞衰老过程。心脏蛋白棕榈酰修饰组学结果显示，PFOS暴露导致糖酵解关键酶GAPDHS棕榈酰修饰水平异常降低，且其所在的NAD结合和糖酵解/葡萄糖生成途径被显著富集。提示PFOS可能通过调控GAPDHS棕榈酰化，激活糖酵解，促进心肌细胞衰老。

结论：PFOS通过降低GAPDHS棕榈酰修饰，促进糖酵解异常激活，继而诱导心肌细胞衰老及SASP分泌，最终导致心脏损伤。

关键词：全氟辛烷磺酸；棕榈酰化；心脏损伤；细胞衰老；糖酵解

作者简介：王婧宇，E-mail：wangjy316@foxmail.com

通讯作者：高 艾，E-mail：gaoai428@ccmu.edu.cn

T06-0008

邻苯二甲酸酯增塑剂诱发孤独症谱系障碍的神经毒性机制

孙 瑶，刘昱彤，海 鑫*，范莉莉*
（哈尔滨医科大学，哈尔滨市 150000）

摘要：目的 孤独症谱系障碍（ASD）是一类神经发育障碍性疾病，环境因素在发病机制中起重要作用。增塑剂是常见环境污染物，与ASD发病关系密切，但机制未明。本研究旨在阐明常见增塑剂（包括邻苯二甲酸二乙酯（DEP）、邻苯二甲酸二甲酯（DMP）和邻苯二甲酸二辛酯（DOP））与ASD的关联及潜在靶点。为ASD临床靶向干预提供新思路。

方法：采用网络毒理学和分子对接的方法筛选出增塑剂诱导ASD发病的关键靶点（FAAH、CYP2C9、CYP24A1、ACHE、CYP11B1、TSPO、PTGS2、MIF、ADORA1和ALDH3A1）。通过孟德尔随机分析，确定

与ASD相关的致病基因(FAAH和ADORA1)。将四周龄的C57小鼠分为五组进行药物处理(玉米油对照组、DMP组、DOP 组、DEP组和混合组),并进行行为分析。行为学试验后,提取小鼠的海马组织进行RT-PCR分析。

结果:行为学实验结果显示,与对照组相比,染毒组表现出显著的自闭症样行为。RT-PCR结果表明混合比例的增塑剂可能通过上调FAAH基因的表达影响小鼠ASD样表型,而DEP则可能通过上调ADORA1基因的表达来实现这一影响。

结论:增塑剂与ASD发病高度相关,其潜在靶点为FAAH和ADORA1。该研究为环境中的增塑剂在ASD发病机制中的作用提供了重要的理论见解,为ASD病理及机制研究提供新思路。

关键词:增塑剂; 网络毒理学; 分子对接; 孤独症谱系障碍

通讯作者:范莉莉,E-mail:102337@hrbmu.edu.cn

T06-0009

KN93长时间处理引起神经元超兴奋性的机制

梁洪玥[1], 孟雨露[2], 佟　欣[2], 李美旋[2], 郭　凤[2,3*]

(1. 中国医科大学药学院临床药理学教研室, 辽宁 沈阳 110122; 2. 中国医科大学药学院药物毒理学教研室, 辽宁 沈阳 110122; 3. 中国医科大学附属第四医院药学部, 辽宁 沈阳 110032)

摘要:目的 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ(Calcium/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ, CaMKⅡ)是一种由Ca^{2+}或钙调蛋白(Calmodulin,CaM)激活的多功能蛋白激酶,在大脑中高表达。既往研究表明,CaMKⅡ是神经元形成和认知功能的主要调节因子,在包括癫痫在内的神经元超兴奋性相关疾病中发挥重要作用,其特异性抑制剂KN93短时间处理(≤1小时)发挥保护神经元的作用,然而KN93长时间处理(≥24小时)的作用尚不清楚。本研究通过探究KN93对神经元兴奋性的影响,为神经元超兴奋性疾病发病机制的研究提供新思路与新方向。

材料和方法:① 应用脑电图技术检测侧脑室注射CaMKⅡ特异性抑制剂KN93长时间处理(24小时)的正常Wistar大鼠和遗传性癫痫动物震颤(Tremor, TRM)大鼠的脑电波。② 应用膜片钳技术检测KN93长时间处理或CaMKⅡ shRNA慢病毒感染的培养原代海马神经元的动作电位。③ 应用微电极阵列技术检测KN93长时间处理的培养人诱导多能干细胞(Human induced pluripotent stem cell, hiPSC)分化皮层神经元的自发放电活动。④ 分别应用免疫共沉淀和免疫荧光染色检测KN93处理或CaMKⅡ shRNA慢病毒感染的大鼠海马组织和培养原代海马神经元$Na_v1.2$和CaM的相互作用。⑤ 应用pull-down技术检测新型多肽ACNp对CaM与$Na_v1.2$"IQ"结构域结合的影响。⑥ 分别应用脑电图和膜片钳技术检测新型多肽ACNp对KN93处理诱导的神经元超兴奋性的影响。

结果:① KN93长时间处理诱导正常Wistar大鼠和TRM大鼠出现癫痫样脑电波。② KN93长时间处理和CaMKⅡ基因干扰均导致培养原代海马神经元兴奋性增加。③ KN93长时间处理引起培养hiPSC分化皮层神经元自发放电活动增强。④ KN93长时间处理和CaMKⅡ基因干扰均引起培养原代海马神经元$Na_v1.2$和CaM的相互作用增强。⑤ 新型多肽ACNp在体外拮抗CaM和$Na_v1.2$"IQ"结构域的结合。⑥ 新型多肽ACNp减少KN93长时间处理引起的体内外神经元超兴奋性。

结论:本研究阐明持续性抑制CaMKⅡ引起神经元超兴奋性,这可能是包括癫痫在内的神经元超兴奋性相关疾病的重要发病机制之一,为研究持续性抑制CaMKⅡ与神经元兴奋性之间的关系奠定新的理论与实践基础。

关键词: CaMKⅡ; KN93; CaM;兴奋性

通讯作者:郭　凤,E-mail:blueforest611@hotmail.com

T06-0010

Attenuation of Arsenic Trioxide-Induced Endothelial Injury: Unveiling the Protective Role of Ginkgolic Acid through Inhibition of TRPM4 SUMOylation - Evidence from Raman Cellular Imaging

Tingting TONG[1*], Yadong XUE[2*], Yuyao ZHANG[3*], Chunxiao YU[4], Xinyu YAO[5],Yuxuan HAN[1], Kai ZHANG[1], Meimei SHEN[1], Yu ZHAO[1], Yunfeng CUI[1], Ziyue MA[1], Yuyang FU[1], Yongzhen WANG[1], Jing JIN[1], Ke TANG[1], Yang LIU[1], Yang LI[5#], Rong HUO[1#], Tao BAN[1, 6, 7#]

[1. Department of Pharmacology (State Key Laboratory of Frigid Zone Cardiovascular Diseases), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Baojian Road, Nangang District, Harbin, 150081, China; 2. Pharmacy Department, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, 750004, Ningxia, China; 3. Department of Anatomy, Histology, and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heping Road, Xiangfang District, Harbin 150024, China; 4. TaiKang Medical School (School of Basic Medical Sciences), Wuhan University, Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, China; 5. Department of Pharmaceutical Analysis and Analytical Chemistry (Research Center for Innovative Technology of Pharmaceutical Analysis), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Baojian Road, Nangang District, Harbin 150081, China; 6. Department of General Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, and Department of Pharmacology (State Key Labratoray -Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics of China, Key Laboratory of Cardiovascular Research, Ministry of Education), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Baojian Road, Nangang District, Harbin 150081, China; 7. Heilongjiang Academy of Medical Sciences, Baojian Road, Nangang District, Harbin 150081, China]

Abstract: Arsenic trioxide (ATO), though therapeutically valuable, induces severe endothelial injury via unclear mechanisms, particularly involving TRPM4 and its SUMOylation, limiting effective therapeutic development. Here, we demonstrate that SUMOylation of TRPM4 is a key mechanism driving ATO-induced endothelial injury. Using ginkgolic acid (GA), a SUMOylation inhibitor, we show that GA effectively attenuates TRPM4-mediated ionic dysregulation, oxidative stress, and apoptosis in endothelial cells. Raman cellular imaging provided molecular-level evidence of the protective mechanisms of GA, demonstrating its role in restoring cellular functionality and alleviating structural injury. *In vivo* experiments corroborated these findings, with GA restoring endothelial-dependent vascular relaxation impaired by ATO exposure. This study highlights TRPM4 SUMOylation as a critical pathological process in ATO-mediated endothelial injury and establishes GA as a promising candidate for therapeutic intervention in arsenic toxicity.

Key words: Arsenic trioxide; TRPM4; Endothelial injury; SUMOylation; Raman imaging

* These authors contributed equally to this work.

Corresponding author: Tingting TONG, E-mail: 1372522483@qq.com

Co-Corresponding Authors: Tao BAN, E-mail: bantao2000@163.com; Rong HUO, E-mail: huohuoz010603@163.com; Li YANG, E-mail: liy@hrbmu.edu.cn

T06-0011

污染物卤代咔唑(PHCZ)损害α-synuclein相分离平衡并造成多巴胺能神经元退化的分子机制

罗宇航，徐顺清*，李汉增*
（海南大学环境科学与工程学院，海南 海口 570228）

摘要：研究目的 卤代咔唑（PHCZ）是一种新兴有机污染物，环境半衰期长、生物累积度高且分布广泛，PHCZ已引发环境关注，但其神经毒性尚不明确。而突触核蛋白（α-synuclein）的液液相分离失调是引起多巴胺能神经元退行的重要病理机制。而非纳米颗粒污染物对相分离的靶向毒性尚缺少实验证据。本研究聚焦突触核蛋白的相分离机制，以多巴胺神经元退行表型为有害结局，将阐明PHCZ损害相分离和蛋白质稳态，进而引发神经退化的新型毒作用机制。

材料和方法：结合生化方法与动物模型，评估PHCZ的一般毒性和神经毒性。体外水平上，通过纯化的重组蛋白体系以及分子动力学模拟，定量测量PHCZ对突触核蛋白（α-synuclein）相分离发生的干扰作用，并预测PHCZ与突触核蛋白的直接相互作用。体内水平上，通过线虫模型（*Caenorhabditis elegans*，简称*C. elegans*），评估PHCZ的发育生殖毒性，并特异性定量PHCZ对不同类型神经元的损害作用。利用转录组学和代谢组学分析进一步揭示PHCZ造成个体蛋白质稳态损伤的分子通路。

结果：PHCZ对线虫不仅具有发育毒性和针对雄性配子的特异性生殖毒性，还能引发显著的多巴胺神经元特异性退化。PHCZ促进了与帕金森氏病相关的α-突触核蛋白（α-syn）液-液相分离（LLPS）的异常发生，并降低了α-syn凝聚体的内部流动性，因此加剧了其病理性固化。同时，PHCZ扰乱了细胞总体蛋白质稳态，并通过IRE-1信号轴特异性地激活了内质网中的未折叠蛋白反应（UPR^{ER}）。此外，PHCZ还损害了线粒体功能。

结论：本研究揭示了PHCZ此前未被认识到的神经毒性，并归因于液液相分离和内质网应激的失调，为其潜在健康风险提供了新的见解。

关键词： 卤代咔唑；液液相分离；多巴胺神经元退行；未折叠蛋白应激；秀丽线虫

通讯作者： 李汉增，E-mail：hanzeng.li@hainanu.edu.cn；徐顺情，E-mail：xus@hainanu.edu.cn

T06-0012

Mechanistic Insights into Choroid Plexus-Mediated Inflammatory Signal Transduction from Peripheral Circulation to the Central Nervous System

Zinan LI[1,2#], Guoyan ZHANG[1,2#], Yongji TIAN[3#], Zhong JIN[1,2], Wenjing ZHANG[1], Ruijia ZHANG[1△], Yu ZHANG[1], Nan ZHANG[1], Mengge MA[1,2], Yingying ZHOU[1,2], Sizhe XIE[1,2], Jau-Shyong HONG[4], Ru-Band LU[5], Zhuangsheng TAN[1], Jingjing LIU[1], Ying FENG[1], Junyu NING[1,2], Shan GAO[1], Haiming JING[1,2*], Guojun LI[1,2*]

(1. Institute for Toxicology, Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; 2. School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100070, China; 4. Neurobiology Laboratory, National Institute of Environmental Health Sciences, P. O. Box 12233, Research Triangle Park, USA; 5. Columbia International University, Monticello Road, Columbia, 29203, USA)

Abstract: Objective Neuroinflammation is a central pathological mechanism underlying several

neurodegenerative diseases such as Alzheimer′s disease, Parkinson′s disease, and multiple sclerosis. Emerging evidence underscores the pivotal role of the choroid plexus (CP), a critical component of the brain′s border immune microenvironment. This study aims to investigate the biological functions and molecular mechanisms by which the CP mediates the transduction of peripheral inflammatory signals to the central nervous system (CNS). Furthermore, we sought to develop a cellular model and an adverse outcome pathway (AOP) framework to elucidate the CP′s role as an "immune hub" bridging the peripheral and central nervous systems.

Materials and Methods: A rat model of moderate systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was induced by lipopolysaccharide (LPS). Dynamic expression levels of five inflammatory factors (IL-1β, IL-6, TNF-α, CXCL1, and CCL2) in peripheral serum, cerebrospinal fluid (CSF) and brain tissue were quantified using ELISA and qPCR. Transcriptomic analysis was employed to characterize the CP′s role in transmitting peripheral inflammatory signals to the CNS and to identify potential molecular mechanism. An *in vitro* co-culture system was developed using a self-established human choroid plexus papilloma cells (hCPP) with epithelial and macrophage (THP-1) cells to simulate the CP immune microenvironment. The expression of inflammatory factors in CP epithelial cells under LPS stimulation was observed, and the regulatory roles of key signaling molecules (NOX2, TNFR, and NF-κB) were investigated using specific inhibitors. Conditioned medium from this co-culture system was applied to microglial cells (HMC3) to evaluate the activating effects of CP-derived inflammatory mediator.

Results: In the SIRS rat model, the expression of inflammatory factors peaked sequentially in peripheral blood, CP tissue, CSF, and brain tissue, with significant variations in the types and levels of cytokines across tissues. This suggests an active CNS respond to peripheral inflammatory stimuli, rather than passive leakage of inflammatory factors. Transcriptomic analysis revealed that CP tissue upregulated various cytokines and chemokines under LPS stimulation, with immune infiltration analysis indicating a significant increase in M1 macrophages during CP tissue inflammation. In vitro co-culture experiments demonstrated a contact-independent interaction between hCPP cells and macrophages. Macrophages, activated via the NOX2 complex, secreted TNF-α, inducing the expression of chemokines (CXCL1 and CCL2) in CP epithelial cells through the NOX2-TNFR-(NF-κB) signaling axis. Pretreatment with NOX2, TNFR or NF-κB inhibitor significantly reduced the expression of CXCL1 and CCL2, respectively. Furthermore, conditioned medium from the co-culture system amplified microglial inflammation, elevating IL1B and IL6 expression by 3.2-fold and 5.7-fold, respectively, compared to the LPS-alone group (P<0.001).

Conclusion: The interaction between CP epithelial cells and macrophages plays a crucial role in transmitting inflammatory signals from the periphery to the CNS through the NOX2-TNFR-(NF-κB)-CXCL1/CCL2 signaling axis, thereby initiating and amplifiying neuroinflammation. This study succcessfully established the first low-malignant hCPP cell line with preserved functionality, providing a valuable *in vitro* model for CP physiology or pathology research. Our findings highlight the CP′s central role as an immune hub in neuroimmune regulation, offering novel insights into the pathophysiological mechanisms of neuroinflammation and identifying potential targets for neurotoxic risk assessment and early intervention in neuroinflammatory diseases (Supported by the "Leading Talents Project of Beijing #02-03").

Key words: Choroid plexus; Neuroinflammation; Choroid plexus epithelial cells; hCPP; NOX2

#Contributed equally to this work

△Research Assistant Program

*Correspondence: tabtab1122345@163.com, gj20071@sina.com

T06-0013

COMPASS复合物介导炎症暴露致CYP3A4表达下调的表观遗传机制研究

仇艳娇，侯晓阳，韩圣娜，张莉蓉*，王　沛*
（郑州大学基础医学院药理学系，郑州　450001）

摘要：目的　细胞色素P450 3A4（CYP3A4）是人体肝脏中关键的药物代谢酶，参与众多临床常用药物的代谢过程，其表达及活性受炎症等环境因素影响，导致药物疗效与毒性的个体差异。本研究探讨了炎症暴露致CYP3A4表达下调的机制，明确COMPASS复合物与转录因子交互网络在其中的作用。

材料和方法：人肝癌细胞系HepG2、SPF级C57BL/6J小鼠（6-8周龄，雄性），主要试剂包括脂多糖（LPS）、白细胞介素-1β（IL-1β）、白细胞介素-6（IL-6）等。选取成年雄性C57BL/6J小鼠随机分为两组，腹腔注射生理盐水或2 mg/kg LPS，建立成年期急性炎症暴露模型，在注射16 h后，收集小鼠肝脏组织用于后续检测；取生长状态良好的HepG2细胞分别暴露于10 μg/mL LPS、10 ng/mL IL-1β或10 ng/mL IL-6中，处理24 h后收集细胞样本。运用qRT-PCR和Western blot检测相关基因和蛋白表达水平；采用Co-IP检测蛋白相互作用；利用ChIP-qPCR分析转录因子结合水平、组蛋白修饰富集变化及COMPASS核心组分富集变化等。

结果：成年期炎症暴露时，小鼠肝脏Cyp3a11的mRNA和蛋白表达水平均下调，同时转录因子Gr、Pxr、Car表达降低，组蛋白H3K4me3整体水平下调；此外，COMPASS核心组分Rbbp5、Dpy30的mRNA表达水平及Wdr5白表达水平下调。进一步分析发现，炎症暴露的小鼠肝脏中*Cyp3a11*启动子区Gr结合域附近Gr富集水平降低，且Wdr5及H3K4me3富集减少，Pol II在*Cyp3a11*转录起始位点结合水平下降。HepG2细胞暴露于LPS、IL-6或IL-1β后，CYP3A4及转录因子GR、PXR和CAR的蛋白表达水平均下调，H3K4me3整体水平均呈现不同程度下调；此外，LPS和IL-1β处理致使ASH2L和WDR5蛋白表达下调，IL-6暴露则引起ASH2L和WDR5 mRNA表达下调，且WDR5蛋白表达下调。进一步研究发现，IL-6处理使*CYP3A4*启动子区GR结合域GR结合减少，WDR5及H3K4me3富集减少；转录起始位点附近RNA Pol II水平下降。

结论：成年期炎症暴露引起Cyp3a11启动子区Gr和Wdr5结合减少及H3K4me3富集水平降低，Pol II募集减少致使肝脏转录抑制。本研究首次阐明WDR5-GR-H3K4me3网络在炎症介导的CYP3A4转录调控中的新机制，为理解药物代谢个体差异提供了理论依据，对指导临床合理用药具有重要意义。

关键词：细胞色素P450 3A4；炎症暴露；H3K4me3；COMPASS复合物；转录因子

基金项目：国家自然科学基金（82404744）

通讯作者：张莉蓉，E-mail：lrzhang@zzu.edu.cn；王　沛，E-mail：15637138809@sina.cn

T06-0014

孕哺期双酚S暴露通过损伤dmPFC-BLA神经环路诱导子代孤独症样行为

张　幸[1,2]，龚宏扬[1]，孙明宽[1]*
（1. 南京医科大学公共卫生学院卫生毒理学系，江苏 南京　211166；2. 海军军医大学海军医学系卫生毒理学教研室，上海　200433）

摘要：目的　双酚S（BPS）是一种广泛使用的双酚类化合物，孕哺期暴露可能增加子代神经发育障碍的风险。孤独症作为典型神经发育障碍，其发生与双酚类化合物暴露相关，但BPS的具体影响尚不明确。本研究旨在探究孕哺期BPS暴露对子代孤独症样行为及其神经环路机制的影响。

方法：构建孕哺期BPS暴露小鼠模型（0、50、500 μg/kg bw），通过三箱社交、自我梳理、埋珠及旷场实验评估子代孤独症样行为。采用rs-fMRI筛选关键脑区，结合化学遗传学、高尔基染色和免疫荧光验证脑区功能。进一步通过功能连接分析、全脑成像及化学遗传学解析神经环路变化与行为异常的关系。

结果：孕哺期500 μg/kg BPS暴露导致雄性子代小鼠社交能力下降、社交新颖性偏好受损，伴随自我梳理时间延长、埋珠行为增多等重复刻板行为及旷场中心区域逗留时间减少的焦虑样行为，而对雌性子代影响有限。行为学结果表明，孕哺期BPS暴露可诱导雄性孤独症样行为。rs-fMRI结果提示，背内侧前额叶皮质（dmPFC）可能为BPS诱导孤独症样行为的关键脑区。化学遗传学激活dmPFC神经元活性可有效缓解BPS暴露导致的行为异常。形态学分析显示，BPS暴露损伤了dmPFC神经发育，表现为神经元分支减少、轴突密度降低及树突棘数量下降。进一步佐证dmPFC在BPS诱发孤独症样行为中的关键作用。功能连接分析和全脑示踪结果进一步表明，孕哺期BPS暴露破坏了dmPFC至基底外侧杏仁核（BLA）的神经环路，表现为dmPFC-BLA功能连接减弱及BLA投射神经元数量减少，且激活dmPFC-BLA通路可显著缓解BPS诱发的雄性子代孤独症样行为。

结论：孕哺期BPS暴露可通过损伤dmPFC-BLA神经环路，诱导雄性子代小鼠产生孤独症样行为。

关键词：双酚S；孤独症样行为；背内侧前额叶皮层；基底外侧杏仁核

基金项目：国家科技创新2030（2021ZD0204001）；上海市2024年度“科技创新行动计划”启明星培育（扬帆专项，24YF2757800）

通讯作者：孙明宽，E-mail：sunmk@njmu.edu.cn

T06-0015

调控mtDNA拷贝数对烟碱条件性位置偏好的影响

张淑红[1,2]，王红娟[1,2*]，陈 欢，侯宏卫

（1. 国家烟草质量监督检验中心烟草生物学效应重点实验室，河南 郑州 450001；
2. 北京生命科技研究院，北京 102209）

摘要：目的 线粒体DNA（Mitochondrial DNA，mtDNA）拷贝数是线粒体功能的重要表征，此前研究表明外周血白细胞mtDNA拷贝数下调是烟碱成瘾的潜在生物标志物，烟碱成瘾小鼠的成瘾相关脑区中海马组织mtDNA拷贝数显著下降。本研究旨在进一步基于动物模型探究调控海马组织mtDNA拷贝数变化对烟碱成瘾的影响。

材料和方法：本研究采用海马背/腹侧分区调控策略，通过对6周龄C57BL/6J雄性小鼠背/腹侧海马双侧立体定位注射rAAV-EF1α-mTfam-P2A-EGFP过表达病毒、rAAV-U6-shRNA（mTfam）-CMV-EGFP干扰病毒及其rAAV载体对照病毒，构建TFAM特异性过表达或抑制表达小鼠模型，实现上调或下调海马组织mtDNA拷贝数的目的。病毒表达3周后，通过烟碱条件性位置偏爱（conditioned place preference，CPP）范式（皮下注射0.5 mg/kg烟碱，7天条件化训练）评估成瘾行为，并采用qPCR定量海马mtDNA拷贝数（D-loop/B2M，16S rRNA/B2M，CYTB/B2M和Nd2/B2M比值标准化）。

结果：实验表明，海马特异性TFAM过表达或shRNA干扰模型中TFAM蛋白表达量较野生型显著升高或降低，mtDNA拷贝数同步上调或减少。行为学分析显示，野生型对照组小鼠在烟碱暴露后表现出显著的条件性位置偏好，而TFAM过表达组小鼠未形成烟碱诱导的条件性位置偏好，表明在CPP条件化训练前增加mtDNA拷贝数可能削弱小鼠对烟碱配对环境的偏好性。运动能力测试中，仅TFAM干扰组出现自发活动减少，其余组别无显著差异。值得注意的是，烟碱暴露可普遍降低各组mtDNA拷贝数，即使预处理提升mtDNA的TFAM过表达组，最终仍低于野生型基线水平。

结论：本研究证实mtDNA拷贝数的提高是抑制烟碱诱导条件性位置偏好的重要机制，这些发现为线粒体基因组调控在烟碱奖赏效应中的作用机制提供了新的实验依据。

关键词：TFAM；mtDNA拷贝数；烟碱；条件性位置偏爱

作者简介：张淑红，E-mail：479951067@qq.com

T06-0016

Grb10基因低甲基化在父代氰戊菊酯暴露诱发青春期子代抑郁样行为中的作用

王 涛，陈会茹，王 博*，孟秀红*，徐德祥*
（安徽医科大学公共卫生学院，合肥 230031）

摘要：目的 氰戊菊酯（FEN）是一种具有神经发育毒性的农药，本研究旨在评价父代暴露氰戊菊酯对青少年子代抑郁样行为的影响。

方法：将6周龄雄性CD-1小鼠随机分为对照组（0 mg/kg）、FEN（2.0 mg/kg）组、FEN（20.0 mg/kg）组，对照组暴露玉米油，灌胃35天后与8周龄雌鼠1∶1合笼，于GD18自然分娩。在出生后35天采用蔗糖偏好实验，鼠尾悬停实验和强迫游泳实验来评价青春期子代抑郁样行为，采用ELISA实验检测子代中脑多巴胺含量，RT-PCR检测子代中脑和胎鼠后脑和TH和Grb10基因mRNA水平，Western blot检测子代中脑和胎鼠后脑和TH蛋白水平，免疫组化实验检测中脑腹侧被盖区（VTA）中TH表达水平；RNA-seq测序筛选胎鼠后脑基因表达；Methy Target测序检测GD14胎鼠后脑和子代精子Grb10基因CpG片段和位点5mC水平；体外实验上，探讨敲低和过表达Grb10基因对中脑多巴胺能神经元细胞MN9D的调控作用，使用丁酸钠分化MN9D细胞以更好模拟细胞功能和生理状态，在含10%胎牛血清和1%（200 U/ mL）青霉素/链霉素的EMEM培养基条件下培养MN9D细胞，随后分别使用GRB10 siRNA和GRB10质粒处理MN9D细胞，RT-PCR检测MN9D细胞TH基因mRNA水平，Western blot检测MN9D细胞TH蛋白水平。

结果：行为学结果提示父代氰戊菊酯暴露可导致青春期子代出现抑郁样行为。ELISA实验结果表明，仔鼠中脑多巴胺含量降低；RT-PCR结果显示，TH mRNA含量显著降低；Western blot和免疫组化实验结果表明父代氰戊菊酯暴露可降低胎儿和子代中脑TH水平。RNA-seq测序结果显示，Grb10 mRNA和蛋白水平在暴露于氰戊菊酯的胎儿后脑中均减少。有趣的是，在体外实验中，敲低Grb10可降低MN9D细胞TH水平。相反，过表达Grb10则增加TH水平。从机制上讲，Methy-target测序结果提示暴露于氰戊菊酯的胎儿后脑中，Grb10基因在一个CpG片段上的5mC含量减少。而父代精子在暴露于氰戊菊酯后，其Grb10基因在18个CpG位点上的5mC含量也相应减少。

结论：父代氰戊菊酯暴露可诱发青春期子代抑郁样行为，父代Grb10基因的低甲基化介导的多巴胺含量降低可能是抑郁样行为的发生原因之一。

关键词：父代；氰戊菊酯；抑郁样行为；Grb10；甲基化；多巴胺

基金项目：国家自然科学基金项目（82273678）

通讯作者：徐德祥，E-mail：xudex@126.com

T06-0017

母体肠道菌群代谢紊乱在孕期1-硝基芘暴露诱发子代自闭样行为中的作用

申 利
（安徽医科大学公共卫生学院，合肥 230031）

摘要：目的 本研究旨在系统探究孕期1-硝基芘（1-Nitropyrene，1-NP）暴露对子代自闭症样行为的诱导作用及其潜在分子机制。重点阐明孕期肠道菌群紊乱导致断乳期子代鞘脂代谢上升从而致使小胶质细胞异常活化诱导突触过度修剪在孕期1-NP暴露致子代自闭症样行为中的关键作用。

方法：实验一：建立孕期1-NP暴露动物模型。将孕鼠随机分为对照组和1-NP暴露组，自妊娠第0天（GD0）至第18天（GD18）每日进行灌胃给药。于子代出生后第28天采用三箱社交实验评估其社交行为。实验二：肠道菌群结果分析。对断乳期子代进行粪便宏基因组测序，检测肠道菌群的改变。实验三：小胶质细胞激活分析。分别采集GD18胎鼠和断乳期子代前额叶皮质组织，通过Western blotting检测小胶质细胞

标志物Iba1的表达水平。进一步采用免疫荧光染色观察断乳期子代小胶质细胞(Iba1+)的形态学变化,并结合RT-qPCR分析促炎因子(IL-1β、IL-6、CXCL-1等)的mRNA表达水平,以评估小胶质细胞激活状态。实验四:突触修剪状态检测。通过Western blotting检测胎鼠和断乳期子代突触相关蛋白(gephyrin、Neuro-L等)表达水平。

结果:孕期1-NP暴露显著诱导断乳期子代小鼠出现社交回避行为,提示自闭样表型的形成。宏基因组分析显示,实验组断乳期子代雄性肠道菌群α多样性显著降低,其中拟杆菌目(Bacteroidales)相对丰度显著增加。KEGG功能预测表明,雌性子代鞘脂代谢通路显著富集,提示鞘脂代谢可能参与自闭症样行为的调控。Western blotting结果显示,实验组胎鼠脑内Iba1蛋白表达显著上调,且断乳期子代呈现上升趋势。免疫荧光染色进一步证实,实验组子代前额叶皮质小胶质细胞呈现典型活化形态(胞体肥大、突起回缩),并伴随促炎因子(IL-1β、IL-6)的mRNA水平升高。同时,也证明了胎鼠和断乳期子代突触相关蛋白显著下降。

结论:本研究证实,孕期1-NP暴露可通过破坏子代肠道菌群稳态,激活鞘脂代谢相关通路,进而诱导小胶质细胞异常活化引起突触过度修剪最终导致自闭症样行为的发生。

关键词:自闭症谱系障碍;1-硝基芘;肠道菌群;小胶质细胞

通讯作者:申 利,E-mail:shenlili0430@163.com

T06-0018

发育期脑DNA羟甲基化修饰改变在孕期1-硝基芘暴露诱发断乳仔鼠孤独症样行为中的作用

赵 婷[a,b], 黄程青[c], 张医浩[a,b], 朱妍妍[a,b], 陈晓希[a,b], 王 涛[a,b], 邵 靖[a,b], 孟秀红[a,b], 黄以超[a,b], 王 华[a,b], 汪惠丽[c], 王 博[a,b,*], 徐德祥[a,b,*]

(a. 安徽医科大学公共卫生学院, 安徽 合肥 230022; b. 安徽高校环境毒理学重点实验室安徽医科大学, 安徽 合肥 230032; c. 合肥工业大学食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230009)

摘要:孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一种以社会沟通障碍和刻板行为为特征的神经发育障碍性疾病。本研究探讨孕期机动车尾气关键组分1-硝基芘(1-nitropyrene, 1-NP)暴露对子代孤独症样行为的影响。结果发现孕期1-NP暴露诱发断乳期仔鼠孤独症样行为。电生理膜片钳显示1-NP暴露的断乳仔鼠内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)抑制性突触传递障碍。免疫荧光发现孕期1-NP暴露降低断乳期仔鼠和胎鼠mPFC脑区GAD67$^+$抑制性中间神经元的数量。同时,孕期1-NP暴露延缓胎鼠前脑GAD67$^+$抑制性中间神经元切向迁移,并下调中间神经元迁移相关基因*Nrg1*、*ErBb4*和*Sema3F* mRNAs。机制上,1-NP通过抑制胎鼠前脑十-十一易位酶(ten-eleven translocation, TET)活性降低抑制性中间神经元迁移相关基因的羟甲基化水平。孕期补充TET辅因子α-酮戊二酸(alpha-ketoglutarate, α-KG)在部分位点逆转1-NP所致胎鼠前脑中间神经元迁移相关基因的低羟甲基化。同时,孕期补充α-KG改善1-NP所致胎鼠前脑GAD67$^+$抑制性中间神经元迁移延缓。最后孕期补充α-KG保护1-NP所致断乳期子代孤独症样行为。以上结果表明,孕期1-NP暴露通过改变发育期大脑中间神经元迁移相关基因DNA羟甲基化水平诱发断乳子代孤独症样行为。

关键词: 孤独症样行为; 1-硝基芘; 中间神经元迁移; DNA羟甲基化修饰

通讯作者:王 博,E-mail: wangbdev@ahmu.edu.cn; 徐德祥,E-mail: xudex@126.com

T06-0019

胎盘5-HT下调在孕期1-NP暴露诱发子代自闭症样行为中的作用

蔡 薇，王 博*，徐德祥*
（安徽医科大学公共卫生学院，安徽 合肥 230031）

摘要：目的 本研究旨在探讨孕期1-硝基芘（1-NP）暴露对子代自闭症样行为的影响，重点阐明胎盘5-HT下调在孕期1-NP暴露致子代自闭症样行为中的作用。

材料和方法：实验一，将孕鼠随机分为对照组（0 μg/m³）、1-NP（0.1 μg/m³）组、1-NP（10.0 μg/m³）组，自妊娠第0天到17天每天进行呼吸道暴露。在出生后28天采用三箱社交实验来评价断乳仔鼠的自闭症样行为，行为学测试结束后，取大脑使用免疫荧光实验检测仔鼠大脑内侧前额叶各亚区GAD67+神经元分布。实验二，将孕鼠随机分为对照组（0 μg/m³）、1-NP（0.1 μg/m³）组、1-NP（10.0 μg/m³）组，自妊娠第0天到17天或13天每天进行呼吸道暴露，分别取GD18和GD14胎鼠大脑，使用免疫荧光实验分别检测内测前额叶各层和前脑新皮层GAD67神经元分布。实验三，将孕鼠随机分为对照组（0 μg/m³）、1-NP（0.1 μg/m³）组、1-NP（10.0 μg/m³）组，自妊娠第0天到13天每天进行呼吸道暴露，取GD14天胎盘，使用ELISA实验检测5-HT的含量，使用RT-PCR检测5-HT合成酶的的mRNA的含量，使用Western Blot检测5-HT合成酶的蛋白水平。

结果：行为学实验结果显示，孕期1-NP暴露诱发断乳仔鼠自闭症样行为。免疫荧光结果显示，1-NP暴露会抑制胎脑中间神经元的神经元迁移。ELISA实验结果显示1-NP暴露会降低GD14胎盘中5-HT的含量。RT-PCR结果显示1-NP暴露不会影响GD14胎盘5-HT合成酶的mRNA含量。Western Blot结果显示1-NP暴露会降低5-HT合成酶的蛋白水平。

结论：孕期1-NP暴露导致子代小鼠出现自闭症样行为，GD14胎盘5-HT下调参其调控机制。

关键词：孕期；1-硝基芘；自闭症；胎盘；5-HT

基金项目：8233000484

通讯作者：徐德祥，E-mail：xudex@126.com

T07-0001

Butachlor Induces Ferroptosis of Splenic Macrophages Through p62-Keap1-Nrf2 Pathway

Hongli SI, Yifeng HUANG, Fuwei JIANG, Jinlong LI, Yi ZHAO*
(College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Objectives: Butachlor is widely used in agriculture around the world and thus poses environment and public health hazard due to persistent and poor biodegradability. Ferroptosis is a type of iron-mediated cell death controlled by glutathione (GSH) and GPX4 inhibition. P62 is an essential autophagy adaptor that regulates Keap1 to activate nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), which effectively suppresses lipid peroxidation thus relieving ferroptosis. Nonetheless, the role for p62-Keap1-Nrf2 axis in butachlor-induced toxicity and ferroptosis remain poorly understood.

Methods: In this study, the mice were treated with butachlor for 28 days.

Results: Here, we found that butachlor caused changes in the splenic macrophage structure especially impaired mitochondrial morphology with disordered structure, which is suggestive of the occurrence of ferroptosis. Furthermore, butachlor exposure reduced GSH peroxidase activity and the content of GPX4, which induced ferroptosis in spleen. This was further confirmed by the detection of iron

metabolism and lipid peroxidation. Of note, we have identified a crucial role of the p62-Nrf2 axis in both promoting GSH and its related enzymatic activities and inhibiting the occurrence of splenic macrophages ferroptosis. Mechanistically, butachlor suppressed the protein level of p62 and promoted Keap1-mediated degradation of Nrf2, which results in decreased GPX4 expression and thus accelerates to splenic macrophages ferroptosis.

Conclusions: In conclusion, through an exploration of the underlying molecular mechanistic basis of a butachlor-induced splenic spleen damage, our result establishes a crucial role of p62/Nrf2/GPX4 axis in splenic macrophages ferroptosis caused by pesticide. These data highlight the significance role of ferroptosis in immune system disorders, and provide new insights into the interaction between p62 and Nrf2 during a series of immune diseases treatment. As such, these findings can inform a targeted treatment approach to pesticide -induced immune system impairment.

Key words: Butachlor; P62; Ferroptosis; Splenic macrophages; Nrf2

First Author: Hongli SI, E-mail: 3188586015@qq.com

Corresponding Author: Yi ZHAO, E-mail: zhaoyi@neau.edu.cn

T07-0002

农药甲维盐与微塑料地理共现性调查及诱导鲤鱼肠道屏障损伤的生态毒性机制

石 续，徐 童，高美晨，毕艳菊，王佳琪，尹怡林，徐世文*

（东北农业大学动物医学学院，哈尔滨 150000）

摘要：目的 农药和塑料给农业和生活带来便利的同时，也给环境带来了残留污染。甲维菌素苯甲酸酯（EMB）是目前最常用的农药。微塑料（MPs）对水体和水生生物的危害逐渐增加，与各种农药地理共现的可能性大大增加。因此，本研究探究EMB或/和MPs对鲤鱼肠道损伤的机制，以阐明EMB和MPs对水生动物的危害和对水环境保护的主要意义。

材料和方法：在确定农药使用与MPs在地理分布上具有共现性的基础上，建立EMB或/和MPs暴露的鲤鱼肠道和体外细胞模型，通过转录组学、H&E染色、免疫荧光、实时定量PCR、western blot等方法检测铁代谢、溶酶体功能、脂质过氧化、氧化应激、GSH/GSSG体系、铁死亡、炎症反应、免疫功能和肠道紧密连接的水平。

结果：EMB或MPs暴露可引起纤毛缩短、溶酶体损伤和活性氧（ROS）过度生成，进而导致Fe^{2+}含量增加、GSH/GSSG体系紊乱、脂质过氧化和铁死亡。这一过程进一步导致紧密连接和缝隙连接蛋白（Cx43、Occludin、Claudin和ZO-1）表达下调，造成了肠道屏障损伤，并且免疫相关基因（免疫球蛋白、IFN-γ）降低，炎症相关基因（TNF-α、IL-1β）升高。联合暴露较单一暴露毒性作用更显著，加入溶酶体激活剂EN6、溶酶体抑制剂CQ和氧化应激抑制剂NAC证明溶酶体/ROS/铁死亡途径调控EMB和MPs诱导的肠道毒性损伤。

结论：EMB或/和MPs暴露通过溶酶体/ROS/铁死亡途径诱导鲤鱼中肠紧密连接紊乱，免疫功能紊乱和炎症。

关键字：甲维菌素苯甲酸酯；微塑料；鲤鱼中肠；溶酶体/ROS；铁死亡

基金项目：国家自然科学基金项目（U22A20524）；黑龙江省自然科学基金项目（ZD2023C002）

通讯作者：徐世文，E-mail：shiwenxu@neau.edu.cn

T07-0003

新规及AI技术驱动下化妆品法规与毒理学数据库的构建和应用

马　明[*1,2]，邓胜平[1]，毛勇进[1]，李汶枫[1]
（1. 广州市大象飞信息科技有限公司，广州　510000；2. 丽时联（南京）科技有限公司，南京　210000）

摘要：全球化妆品行业正面临法规趋严、消费者安全需求升级及技术革新等多重挑战。中国作为全球第二大化妆品市场，自《化妆品监督管理条例》实施以来，法规体系全面革新，涵盖原料溯源、配方合规性、安全评估及儿童化妆品专项要求等诸多内容。与此同时，毒理学领域快速发展，计算毒理学、体外模型及组学技术正逐步替代传统动物实验。而人工智能（AI）在真实场景中的应用，也进一步推动安全评估向高效化、精准化转型。在此背景下构建的化妆品法规与毒理学数据库需要满足提高评估效率、识别法规风险、保障数据安全等多维度要求。

新一代化妆品研发管理系统通过模块化架构集成以下核心功能：①动态法规和毒理学数据库：覆盖全球主要市场（如中国、欧盟）的技术规范及注册备案要求，内置毒理学数据库，且支持用户自行维护并进行个性化扩展；②智能安全评估模块：整合物质各层面毒理学终点数据，自动计算阈值并关联逻辑判断，生成符合法规要求的安全评估报告，减少人工干预；③原料与配方管理：实时审核原料合规性，识别风险物质，支持配方优化与版本追溯，确保研发过程清晰可控；④文档自动化生成：一键输出全成分表、安全评估报告等注册文件，显著降低人为错误风险。除此之外，系统还探索深度融合AI技术，实现企业内部毒理学数据管理的智能化升级：①毒性预测与配方优化：基于机器学习的算法分析原料组合的潜在毒性，推荐合规替代方案；②跨部门协同与数据共享：通过云端平台打通研发、法规、检测部门的信息壁垒，提升协作效率；③风险预警与追溯：利用大数据分析历史检测数据与法规变更记录，主动提示潜在风险并支持全程溯源。

通过技术创新与生态化扩展，新一代化妆品法规与毒理学数据库致力于成为化妆品研发与安全性评估过程中智能化转型的核心引擎，助力美妆企业在国内和全球市场的合规、安全与效率竞争中赢得优势。

关键词：化妆品法规；毒理学数据库；人工智能；安全评估

通讯作者：马　明，E-mail：maming@lishilian.com

T07-0004

新烟碱类杀虫剂的人群暴露特征及其生殖毒性研究进展

覃晓雅，徐顺清，李　颖，黄　莎*
（海南大学海甸校区，海南　海口市，美兰区人民大道58号 570228）

摘要：目的　新烟碱类杀虫剂（Neonicotinoid insecticides，NNIs）在全球广泛使用，并且已被证实可通过生物富集作用进入人体生殖系统。然而，目前关于NNIs代谢产物在人群中的生殖毒性研究数据较为匮乏，因此本文旨在系统总结NNIs的人群暴露特征及其生殖毒性研究进展，为制定NNIs的暴露限值和生殖健康防护策略提供依据。

方法：本研究系统总结了NNIs及其代谢产物在不同特征人群（包括一般人群、妊娠期妇女、儿童及职业暴露高风险群体）中的内暴露水平。选择了代表性化合物（吡虫啉、噻虫胺、啶虫脒和噻虫啉），基于现有研究证据，评估其生殖毒性效应与机制。

结果：全球范围内，NNIs及其代谢产物普遍存在于人群体液中，且其代谢物（如噻虫胺、吡虫啉、脱甲基啶虫脒）浓度常高于母体化合物。NNIs在人群中暴露中存在性别、地域和职业暴露差异。已有实验研究表明，NNIs具有生殖毒性效应，部分化合物即使在亚致死浓度下，仍能引发非靶标生物的生殖系统损伤。例如，男性精浆中的吡虫啉代谢物（吡虫啉-烯烃）浓度为0.02-0.15 ng/mL，与精子质量下降显著相关。文献表明，不同发育阶段的生殖系统对NNIs的毒性敏感性不同，胚胎期和哺乳期暴露可能导致哺乳动物的生殖

发育异常。然而，目前关于NNIs代谢产物生殖毒性的研究证据仍不足，特别是在人群流行病学研究中缺乏数据。现有研究表明，NNIs生殖毒性可能通过多重分子机制介导，包括氧化应激引发的线粒体功能障碍、炎症反应激活、细胞凋亡通路异常以及内质网应激反应等。此外，类固醇激素合成酶（如CYP17A1、3β-HSD）的表达下调和活性抑制是关键的调控节点，这可能影响HPGA轴，或增强芳香化酶活性。

结论：NNIs及其代谢产物的内暴露水平在人群中存在性别、地域和群体差异，孕妇和职业暴露者等高风险群体应特别关注。实验动物研究表明，氧化应激和线粒体损伤等机制可能参与NNIs的生殖毒性。然而，关于NNIs代谢产物在人群中的生殖毒性研究仍明显不足。未来研究应聚焦人群暴露水平对生殖健康的影响，特别是孕期等关键窗口期的暴露效应，并深入探讨其毒性机制。

关键词：新烟碱类杀虫剂；人群暴露水平；生殖毒性；毒性机制

通讯作者：黄 莎，副教授，主要从事基于环境污染与母婴健康风险的流行病学及毒理学的研究，E-mail：huangsha@hainanu.edu.cn

T09-0001

AHR介导内质网应激参与PFOSA所致心脏发育异常

王 康，陈 涛*
（苏州大学公共卫生学院）

摘要：全氟辛基磺酰胺（PFOSA）是全氟辛烷磺酸（PFOS）的直接前体，属全氟和多氟烷基化合物（PFAS）。最近研究表明芳香烃受体（AHR）介导PFOSA导致的斑马鱼胚胎心脏畸形，但具体机制仍不清楚。由于高通量测序发现PFOSA在斑马鱼胚胎中引起显著内质网应激，我们设想AHR通过内质网应激介导PFOSA的心脏发育毒性。首先我们验证了转录组测序中内质网应激相关基因（GRP78和CHOP等）在PFOSA染毒斑马鱼胚胎心脏中的高表达。我们测试了内质网应激抑制剂4-PBA和三条UPR通路（PERK、IRE1、ATF6）的抑制剂对PFOSA染毒斑马鱼胚胎心功能异常的影响，发现4-PBA和PERK抑制剂有拮抗作用，而IRE1和ATF6抑制剂没有显著影响，表明PFOSA通过内质网应激激活PERK通路。AHR抑制剂或基因敲减均能拮抗6PPDQ引起的内质网应激和PERK通路激活，表明AHR介导6PPDQ引起的内质网应激。我们进而发现PERK通路激活后一方面通过CHOP抑制PGC-1α，另一方面通过IP3R/GRp75/VDAC1轴引起线粒体钙超载，共同导致线粒体损伤。大鼠胚胎心肌细胞H9c2中也发现PFOSA通过AHR引起氧化应激，导致线粒体损伤。抑制线粒体损伤能拮抗PFOSA引起的细胞凋亡和斑马鱼胚胎心脏畸形。总之，PFOSA激活AHR后引起内质网应激及PERK通路激活，通过PGC-1α和线粒体钙超载导致线粒体损伤，进而引起细胞凋亡，阻碍心脏正常发育。

关键词：全氟辛基磺酰胺；芳香烃受体；内质网应激；线粒体；心脏发育

通讯作者：陈 涛，E-mail：tchen@suda.edu.cn

T09-0003

氧化还原介导的线粒体自噬在砷致人角质形成细胞恶性转化中的作用

杨乾磊，仲晓燕，安 艳*
（苏州大学苏州医学院公共卫生学院卫生毒理学系，苏州 215123）

摘要：目的 本研究旨在阐明线粒体自噬对砷致细胞恶性转化的调控作用，为揭示砷致癌作用提供新视角。

方法 通过长期低剂量亚砷酸钠（$NaAsO_2$）暴露构建人角质形成细胞（HaCaT）恶性转化模型，时空动态解析线粒体自噬在HaCaT细胞恶性转化进程中的作用。采用线粒体自噬抑制剂环孢素A（CsA）、核因子

E2相关因子2（NRF2）特异性siRNA及线粒体自噬激动剂羰基氰化物3-氯苯腙（CCCP）进行干预，通过蛋白质印迹法、荧光共聚焦显微成像、透射电子显微镜等多维度检测技术，深入探讨NRF2调控PTEN诱导激酶1（PINK1）- PARK2编码E3泛素连接酶（Parkin）通路介导的线粒体自噬动态变化对细胞恶性转化的分子调控机制。

结果 $NaAsO_2$暴露对氧化还原稳态的影响呈现时空动态演变特征，在暴露早期阶段首先引发活性氧水平显著升高导致的氧化应激，随着暴露时间延长逐渐转变为还原当量显著升高导致的还原应激。值得注意的是，NRF2的持续激活是这一转变的关键驱动因素，其通过上调PINK1/Parkin信号通路启动并维持线粒体自噬过程。这一过程可被CsA或NRF2 siRNA有效抑制，显著降低PINK1和Parkin的表达水平、线粒体自噬溶酶体的数量，以及反映细胞恶性转化表型的细胞迁移和克隆形成能力。相反，使用CCCP激活线粒体自噬则加速细胞恶性转化进程，进一步验证了线粒体自噬在$NaAsO_2$致细胞恶性转化中的关键作用。

结论 本研究阐明NRF2介导的PINK1/Parkin通路依赖的线粒体自噬动态变化是砷致HaCaT细胞氧化-还原应激转变及恶性转化的核心机制，为开发靶向线粒体自噬的预防和治疗策略提供了理论基础。

关键词：砷暴露；氧化还原转变；线粒体自噬动态变化；时空精准调控；恶性转化

通讯作者：杨乾磊，E-mail：qlyang@suda.edu.cn

T09-0004

槟榔碱的生殖与发育毒性：一个不容忽视的问题

戴永国[1,2,3]，冯　旭[1,3]，蒋跃平[1,3]，陈小平[2,3*]，刘　韶[1,3*]

（1. 中南大学湘雅医院药学部，湖南 长沙　410008；2. 中南大学湘雅医院临床药理研究所，湖南 长沙　410008；3. 中南大学湘雅医院国家老年疾病临床医学研究中心，湖南 长沙　410008）

摘要：槟榔（Areca/betel nuts）的滥用很普遍，全球已超过6亿人食用其相关产品，是继烟草、酒精和咖啡因之后全球第四大最常用的精神活性物质。槟榔碱（Arecoline）是存在于槟榔中的一种天然精神活性生物碱，是其主要活性成分之一。更重要的是，槟榔碱也是槟榔的主要毒性成分。咀嚼槟榔后，槟榔碱可在许多器官/组织中发现，甚至在新生儿中也能检测到。除了被广泛报道的致癌性（如口腔癌）之外，槟榔碱对生殖系统和个体发育也显示出不利影响。然而，在这一领域仍缺乏全面系统的总结。在本综述中，我们总结了槟榔碱的生殖和发育毒性以及相关机制。相关证据表明，槟榔碱会损害男性和女性的生殖器官，影响配子质量甚至后代的发育和健康。这些毒性效应可能与多种因素的改变有关，包括氧化应激、炎症、细胞凋亡和激素稳态改变等。同时，本综述还介绍了与槟榔碱相关的生殖与发育毒性所涉及的信号通路，包括ERK1/2、p53、BMP-2、mAChR、L-型钙通道等。此外，体内外研究证明，通过补充抗氧化剂等一些保护性方法可以用来减轻槟榔碱的生殖与发育毒性。这篇综述进一步加深了我们对槟榔碱毒性的认识，并为男性和女性在育龄期的健康生活方式提供了指导，从而有助于更广泛地关注食用槟榔碱对公众健康的影响。

关键词：槟榔碱；槟榔；生殖毒性；发育毒性

基金项目：湖南省自然科学基金青年科学基金C类（原青年科学基金）项目（No. 2025JJ60531）；中南大学湘雅医院院内青年基金项目（No. 2024Q02）

作者简介：戴永国，E-mail：daiyongguo1995@ csu.edu.cn

通讯作者：陈小平，E-mail：chenxiaoping@csu.edu.cn；刘　韶，E-mail：liushao999@csu.edu.cn

T09-0005

环境内分泌干扰物BaP/BPDE和BPB导致滋养层细胞功能障碍进而引发不明病因流产的新途径和新机制

黄文欣，孙 义，张慧东*
（中山大学附属第八医院，深圳 广东 518033）

摘要：目的 不明原因流产（UM），其发病机制和生物学基础尚未明确。最新证据表明，多环芳烃（PAHs）类化合物的典型代表——苯并（a）芘[B（a）P]与流产发生密切相关。然而，B（a）P及其代谢产物BPDE导致滋养层细胞功能障碍及流产的内在分子机制仍亟待阐明。双酚B（BPB）作为一种广泛使用的内分泌干扰物，已在人体中被检出。迁移体是新近发现的细胞器，其众多功能尚未明确。目前，BPB暴露是否会通过抑制迁移体形成导致流产及其具体机制完全未知。本研究旨在探究长链非编码RNA，lnc-HZ09在BPDE抑制滋养层细胞迁移和侵袭，和ln-HZ04在BPB抑制滋养层细胞迁移体形成和迁移侵袭，以及在流产发生过程中的调控作用。

结果：第一部分：鉴定出了一种新型的lnc-HZ09。过表达lnc-HZ09抑制滋养层细胞迁移和侵袭能力，以及SP1介导的PLD1 mRNA转录，且HuR介导的PLD1 mRNA稳定性较差。而用MSX1处理的滋养层细胞中lnc-HZ09水平较高，且METTL3介导的lnc-HZ09上的m6A甲基化导致lnc-HZ09 RNA稳定性增强。在用BPDE处理的人滋养层细胞和复发性流产绒毛组织中，MSX1介导的lnc-HZ09转录和METTL3介导的lnc-HZ09稳定性均增强。在我们的小鼠流产模型中，经B（a）P处理的小鼠，其Pld1/Rac1/Cdc42信号通路成员的mRNA和蛋白质水平较低。第二部分：我们发现尿中BPB水平与绒毛组织中迁移体形成抑制以及不明原因流产的发生相关。在BPB暴露的小鼠模型中，发现BPB暴露会抑制胎盘内迁移体的形成，进而引发流产。而补充Pkca或Tspan4，能够有效缓解BPB引发的流产现象。机制上，BPB会上调转录因子ER水平，增强ER与lnc-HZ04启动子区域的相互作用，从而促进lnc-HZ04转录。随后，lnc-HZ04抑制TCF4介导的PKCA转录，进而抑制迁移体的形成。敲低lnc-HZ04或补充PKCA能够恢复迁移体的形成。BPB暴露的滋养层细胞中的这些机制与不明原因流产的绒毛组织中的机制是一致的。血清中lnc-HZ04的水平能够预测女性流产的风险。

结论：第一部分：本研究以女性生殖健康中的自然流产作为问题出发点，通过BaP的最终代谢产物BPDE及女性绒毛膜外滋养层细胞构建流产模型，本研究鉴定出一条新的LncRNA-HZ09，为理解不明原因流产的病因和机制提供了新的思路。本部分工作已经发表在Environ. Health Persp上，2023. Doi：10.1289/EHP10477，并被EHP选择为science selection。第二部分：本研究确定了BPB是不明原因流产的一个新的风险因素，发现了BPB引发流产的新发病机制和生物学机制，不仅揭示了BPB暴露对人类生殖健康的新毒理学影响，还为不明原因流产的治疗提供了潜在靶点。本部分工作已经投稿在nature communications上，2025，revised。

关键词：BaP/BPDE和BPB暴露；不明原因流产；迁移体；lnc-HZ09；lnc-HZ04

通讯作者：张慧东，E-mail：zhanghd29@mail.sysu.edu.cn

T09-0006

锂暴露通过非经典MBOAT1导致滋养层细胞铁死亡进而引发不明病因流产的新途径和新机制

孙 义，黄文欣，张慧东*
（中山大学附属第八医院，深圳 广东 518033）

摘要：目的 不明原因流产（UM）严重限制了人类生殖能力。锂电池已在全球广泛使用，但回收率极低，

导致锂元素持续向环境释放并最终进入人体。然而，锂暴露是否会引发不明原因流产，及其可能的作用机制，迄今鲜有研究。本研究拟探索锂暴露通过非经典MBOAT1导致铁死亡而引发不明病因流产的新途径和新机制，探索不明病因流产干预措施，为预防流产和保障我国生育力提供科学依据，也为有生育欲望却不能生育的女性提供新的希望。

材料和方法 ①采用ICP-MS检测不明病因流产患者绒毛膜组织、锂暴露的小鼠胎盘组织和锂暴露的滋养层细胞Swan 71锂含量，确定锂暴露与流产的相关性和因果性。②同时对上述样本进行转录组测序及GO、KEGG等生物信息学分析，确定显著改变的细胞表型-铁死亡，进一步采用细胞内Fe^{2+}探针或组织Fe^{2+}检测试剂盒，测定游离Fe^{2+}水平；采用脂质氧化检测试剂盒，检测MDA的含量；采用总谷胱甘肽过氧化物酶检测试剂盒，检测GPx含量；同时，采用铁死亡抑制剂Fer-1干预锂暴露的孕鼠，确定锂暴露、铁死亡和流产的因果性。③采用RT-qPCR和WB实验，检测GPX4、ER、METTL1和MBOAT1 mRNA和蛋白水平；采用ChIP实验检测ER对MBOAT1和METTL1启动子区域的富集情况；采用蛋白稳定性实验检测锂对ER蛋白稳定性的影响；采用mRNA稳定性实验检测锂和METTL1对MBOAT1 mRNA稳定性的影响；采用m7G-MeRIP实验，检测MBOAT1 mRNA的m7G位点；使用双荧光素酶报告基因实验检测ER与MBOAT1和METTL1启动子区域的相互作用；采用分子对接的方法，模拟ER与MBOAT1和METTL1启动子区域的相互作用；统计方法分析绒毛组织ER、METTL1和MBOAT1与流产的关系；构建过表达Mboat1的锂暴露小鼠流产模型，验证过表达鼠源Mboat1对小鼠胎盘铁死亡与流产的干预效果。

结果：流行病学分析显示UM组血清锂水平高于健康对照（HC）组，血清锂水平、绒毛组织铁死亡和不明原因流产密切相关。锂暴露小鼠模型进一步证实，暴露于高水平锂会引起胎盘铁死亡，诱导小鼠流产。机制上，锂暴露下调ER表达水平，从而抑制ER介导的METTL1和MBOAT1转录，也抑制MBOAT1 mRNA上METTL1介导的m7G，从而降低MBOAT1 mRNA的稳定性。因此，锂暴露在转录和转录后水平均降低MBOAT1表达水平，从而以GPX4非依赖性方式引起铁死亡。细胞机制与锂暴露小鼠胎盘和UM女性绒毛组织中的细胞机制一致。在锂暴露小鼠模型中，补充鼠Mboat1可有效抑制胎盘铁死亡并缓解小鼠流产。

结论：该研究不仅发现锂暴露导致滋养层细胞铁死亡的新的健康风险效应和锂暴露通过MBOAT1致不明原因流产的新发病机制，而且揭示了治疗不明原因流产的潜在生物学靶点，还提出了能量-环境-健康领域的重要锂暴露主题，这值得全球政府和企业的高度重视。（本部分工作已经投稿在Nat Commun上，Nat Commun，2025，revised）

关键词：锂暴露；不明原因流产；铁死亡；MBOAT1；m7G RNA修饰

通讯作者：张慧东，E-mail：zhanghd29@mail.sysu.edu.cn

T09-0007

海藻糖对多囊卵巢综合征及其卵母细胞的生殖毒理和作用机制研究

魏　仑，伯　乐，茅彩萍*

（苏州大学附属第一医院生殖医学中心，江苏 苏州　215006）

摘要：目的 海藻糖（Tre）是一种天然的非还原性生物活性糖，具有抗炎、抗氧化、降血糖和改善胰岛素抵抗（IR）等多种药理作用。多囊卵巢综合征（PCOS）是育龄期妇女中最常见的内分泌代谢疾病，卵母细胞不成熟及排卵障碍直接导致了卵巢的多囊样改变，全球患病率为10%~13%。超重/肥胖及IR是PCOS的关键临床特征，但目前缺少Tre对PCOS及其卵母细胞的生殖毒理和作用机制研究。为此，本课题旨在评价Tre对PCOS及其卵母细胞的安全性及有效性，并探讨其中的作用机制，为Tre的临床转化应用提供理论依据。

材料和方法：雌性6周龄C57BL/6小鼠45只随机均分3组，Control组饲以维持期饲料（10%脂肪）并每日皮下注射玉米油溶剂，PCOS组及Tre组饲以高脂饲料（60%脂肪）并每日皮下注射溶于玉米油的脱氢表雄酮（6 mg/kg/d），Tre组同时水饲2%的Tre。共干预21天，监测体重、检测糖耐量及IR、收集GV期卵母细

胞，阴道涂片检测动情周期；卵巢HE染色观察卵巢大小和卵泡数量；卵巢Tunel染色观察细胞凋亡情况；WST-8法检测卵巢组织中总超氧化物歧化酶（SOD）活性；ELISA法检测血清性激素及卵巢组织分泌蛋白水平；qRT-PCR及WB测定卵巢中mRNA、蛋白水平；未成熟卵母细胞体外成熟培养（IVM）后计数GV期卵母细胞成熟率；DCFH-DA探针检测卵母细胞活性氧（ROS）水平；JC-1探针检测卵母细胞线粒体膜电位变化。

结果：Tre可改善PCOS所致的体重升高、葡萄糖耐量降低、胰岛素升高、IR、血清性激素和动情周期紊乱的症状（$P<0.05$）。Tre可改善PCOS小鼠卵巢多囊卵泡的症状，减少闭锁卵泡数量、增加初级卵泡和次级卵泡数量（$P<0.05$）。Tre可改善PCOS小鼠卵巢细胞的抗凋亡及抗氧化能力，凋亡率下降、总SOD水平升高（$P<0.05$）。Tre可通过增加抗氧化SOD2和抗凋亡Bcl-2分子的表达（$P<0.05$），减少Bax、Cleaved caspase-9凋亡分子蛋白的表达（$P<0.05$），减少卵巢的氧化应激和凋亡。Tre可改善PCOS小鼠GV期卵母细胞IVM后成熟率下降、ROS升高、线粒体膜电位降低（$P<0.05$）。

结论：本研究结果支持Tre对PCOS及其卵母细胞是安全的，认为Tre有益于缓解PCOS的临床症状、改善PCOS卵母细胞质量，为Tre的临床转化应用提供了坚实可靠的实验基础和理论依据。

关键词：生殖毒理；海藻糖；多囊卵巢综合征；卵母细胞

通讯作者：茅彩萍，E-mail：maocaiping@suda.edu.cn

T09-0008

TFEB介导湿热应激所致大鼠睾丸间质细胞分化发育受阻的机制研究

龙培化，吴雨轩，孙婉莹，施彦伶，高 路*

（生理学教研室，基础医学院，中国人民解放军海军军医大学，上海 200433）

摘要：目的 随着全球平均地面气温的不断升高，高温热浪对雄性生殖功能所带来的危害越来越值得关注。然而，湿热应激对雄性生殖内分泌的影响及其作用机制尚未明确。

材料和方法：建立大鼠湿热应激模型（温度42 ℃，相对湿度80%，20 min/Day处理14天），并收集睾丸组织进行单细胞测序分析，分析具备合成分泌睾酮功能的睾丸间质细胞在两组间的功能及基因表达谱差异。利用WB、qPCR、免疫荧光染色、EDS模型等方法验证单细胞测序结果。利用透射电镜、WB等方法对间质细胞内的自噬水平进行评估。在TM3细胞系中对TFEB及其下游通路的调控机制进行研究。

结果：通过ELISA方法检测外周血中的多种激素水平发现，湿热应激组大鼠睾酮（T）水平显著下降，而FSH/LH水平无显著变化。收集睾丸组织进行单细胞转录组测序，并对两组间的间质细胞进行拟时序分析发现，湿热应激组间质细胞分化发育进程明显受阻，大部分间质细胞处于未分化发育成熟的中间状态。通过间质细胞耗竭（EDS）模型也证实了这一结果。

通过分析差异表达基因发现，与自噬水平相关的基因Atg5、Atg10、Stx17等在湿热应激组间质细胞中表达受损。电镜及WB结果表明，湿热应激组间质细胞自噬水平显著下降，且mTOR等自噬负性调控分子表达水平显著上升。在TM3细胞培养体系中添加自噬激动剂（Rapamycin）及自噬抑制剂（3-MA）发现，间质细胞分化发育状态与自噬水平呈正相关。

通过JASPAR预测及荧光素酶报告基因实验发现，TFEB对HH通路关键分子SMO具有直接的转录调控作用。且在TM3细胞培养体系中添加HH通路激动剂（SAG）及HH通路抑制剂（环巴胺）发现，间质细胞分化发育状态与HH通路活化水平呈正相关。在大鼠睾丸内注射mTOR抑制剂Rapamycin可显著改善湿热应激对间质细胞分化发育的阻滞作用。

对TFEB下游CLEAR网络相关基因进行分析发现，LAMP1在湿热应激组中表达受抑制，且通过免疫荧光染色发现其主要表达于间质内的血管平滑肌细胞中。通过细胞间相互作用分析发现间质细胞分泌PTN作用于血管平滑肌细胞的Sdc2受体，这一配体-受体相互作用在湿热应激组中受到显著抑制。

结论：湿热应激通过抑制mTOR-TFEB-HH通路阻滞间质细胞分化发育进程，进而导致睾酮合成分泌功

能受损；同时，间质细胞与血管平滑肌细胞之间的细胞间相互作用被抑制，睾丸间质中血管密度下降，二者共同损害了雄性睾丸的生殖内分泌功能。

关键词：湿热应激；睾丸间质细胞；分化发育；睾酮；自噬；TFEB

通讯作者：高　路，E-mail：roadgao@163.com

T09-0009

环境毒物TCPOBOP激活CAR对乳腺发育和子代健康的影响

许鹏飞[1,2*]

（1. 武汉大学药学院药物科学系，武汉　430071；2. 发育源性疾病湖北省重点实验室，武汉　430071）

摘要：目的　本研究旨在探究环境内分泌干扰物TCPOBOP（TC）对乳腺发育、泌乳性能及其子代健康的影响。TC是一种亲脂性杂环化合物，最初被鉴定为农药污染物，可强力激活组成型雄烷受体（CAR），进而影响机体的内分泌代谢。研究聚焦于TC暴露对青春期、妊娠期及泌乳期小鼠乳腺发育、泌乳功能以及子代生长发育的作用机制，以期为环境内分泌干扰物的健康风险评估提供理论依据。

材料和方法：选用C57/CD1小鼠作为研究对象，通过长期低剂量（0.5 mg/kg，每周两次）的TC腹腔注射方式处理雌鼠，自青春期（3～8周）、孕前开始持续至泌乳期结束（8～13周）。设置对照组，仅给予等量生理盐水处理。在青春后期、妊娠期和泌乳期各个关键时间点，收集乳腺组织、乳汁样本及子代小鼠，进行组织学观察、基因蛋白表达分析、转录组测序和代谢组学分析等实验，以评估TC 暴露对不同阶段乳腺发育、泌乳功能及子代健康的影响。

结果：TC暴露可抑制青春期、妊娠期乳腺上皮细胞增殖，干扰腺泡分化，导致青春期乳腺导管数量减少和泌乳期腺泡细胞数量减少、分泌激活受限，进而引起腺泡细胞凋亡，缩短泌乳周期。乳汁分析显示，TC暴露组小鼠泌乳量下降，仔鼠体重增长减缓。转录组测序揭示泌乳高峰期乳腺组织基因表达模式发生显著改变，差异基因主要涉及脂质代谢途径。进一步研究发现，TC暴露可抑制乳脂滴的大小和数量，影响乳脂合成与分泌相关基因表达，扰乱乳脂代谢调控网络。乳汁代谢组学分析表明，TC暴露导致乳汁中脂质组分显著变化，总脂质相对丰度下降，影响乳汁营养成分。对子代健康的影响研究发现，TC暴露可导致3周龄及8周龄F1代雌鼠体重下降，肝脏中药物代谢酶表达上调。8周龄F1代雌鼠小肠黏膜屏障功能受损，引发肠道炎症和氧化应激，削弱肠道脂质吸收能力，影响子代生长发育。

结论：TC暴露对小鼠乳腺发育具有显著影响，可抑制青春期、妊娠期及泌乳期乳腺的正常发育和功能，导致泌乳量下降和乳汁成分改变。此外，TC暴露还对子代健康产生负面影响，影响子代的生长发育和肠道功能。研究结果为理解环境内分泌干扰物TC对哺乳动物乳腺及子代健康的潜在危害提供了重要依据，强调了重视环境内分泌干扰物暴露对人类健康影响的必要性，特别是在妊娠和哺乳等敏感生理阶段。

关键词：内分泌干扰物；TCPOBOP；CAR；乳腺发育；子代健康

通讯作者：许鹏飞，E-mail：pengfeixu@whu.edu.cn

T09-0010

植入前胚胎的发育毒理研究

周立全*

（华中科技大学同济医学院，武汉　430030）

摘要：目的　揭示不同环境污染物对植入前胚胎发育的影响及分子机制。

材料和方法：以小鼠植入前胚胎发育为模型，在不同浓度的环境污染物中培养，检测胚胎发育潜能，通

过免疫荧光和转录组学等方法揭示分子机制，并通过添加抗氧化剂等进行挽救。

结果：羟苯乙酯（Ethylparaben，EtP）是食品和化妆品中常用的防腐剂，因其相关的健康风险而备受关注。我们发现暴露于 EtP 会诱导小鼠植入前胚胎在2细胞阶段停止发育，并导致活性氧产生、线粒体功能障碍、DNA 损伤和细胞凋亡。转录组分析显示，暴露于EtP后会出现广泛的基因失调，主要表现为母体基因、裂解胚胎基因和线粒体相关基因的下调。下调的基因与转录激活和细胞凋亡有关，而上调的基因则与DNA损伤途径有关。此外，暴露于EtP会破坏小鼠胚胎的组蛋白修饰，损害转录活性。褪黑素（Melatonin，MT）和亚精胺（spermidine，SPD）可通过抗氧化应激功能部分挽救EtP暴露诱导的胚胎发育停滞。总之，这些研究结果表明，EtP 暴露会加剧小鼠胚胎的氧化应激，破坏线粒体功能，诱导 DNA 损伤，从而损害胚胎的转录活性。值得注意的是，EtP 会改变胚胎中的组蛋白修饰，损害子代基因组激活，并最终导致发育停滞。相反，MT和SPD能有效抑制氧化应激和线粒体功能障碍，部分恢复 EtP 诱导的小鼠胚胎发育停滞。

鱼藤酮（Rotenone，RTN）是一种抑制线粒体电子传递链复合物I的杀虫剂，会损害雌性哺乳动物生育能力。然而，其潜在机制尚未阐明。我们通过不同浓度的RTN暴露，确定了RTN对小鼠植入前胚胎发育的毒性影响。暴露于RTN会导致小鼠植入前胚胎的发育停滞，且呈剂量依赖性。从机理上讲，RTN处理会导致线粒体功能障碍、活性氧水平升高、DNA 严重损伤以及2细胞期发育停滞。此外，RTN处理还导致多种组蛋白修饰异常，从而影响胚胎基因组的激活和2细胞期后的发育进程。我们发现，二氯乙酸改善了2细胞胚胎TCA循环的通量，有利于胚胎植入前的发育。总之，RTN对哺乳动物的生殖具有潜在的细胞毒性作用，在应用电子传递链复合物I抑制剂治疗生殖疾病时应慎重。

结论：羟苯乙酯和鱼藤酮对小鼠植入前胚胎发育具有抑制作用，可能通过诱导氧化应激等方式破坏细胞器活性和发育程序，可通过抗氧化或调节TCA循环等策略进行发育的挽救。

关键词：植入前胚胎；细胞器；活性氧；合子基因组激活

通讯作者：周立全，E-mail：zhouliquan@hust.edu.cn

T09-0011

异噻唑啉酮的生殖毒理学效应和机制驱动的绿色替代品设计

陈联国*，唐丽珠

（中国科学院水生生物研究所，武汉 430072）

摘要：目的 异噻唑啉酮是一类高效广谱抗菌剂，广泛应用于护理产品、家庭用品和建筑船舶涂层。然而，其生产使用已造成广泛环境污染，干扰生殖内分泌功能，严重威胁生态健康，成为亟需关注和治理的新污染物。本研究旨在深入揭示异噻唑啉酮干扰生殖内分泌的分子链条，并将毒理学机制应用于高效低毒绿色替代品的设计。

材料和方法：综合采用in vivo海洋青鳉全生命周期暴露、*ex vivo*分子靶点鉴定、in silico模拟结合动力学、in vitro细胞暴露等多种方法，揭示异噻唑啉酮的内分泌干扰效应，明确蛋白分子结合靶点，验证内分泌干扰关键分子事件的因果关系。并选取6种代表性类似物，系统评估和比较其抗菌活性、Gαi靶蛋白亲和能力、以及内分泌干扰毒性，明确决定抗菌活性与内分泌干扰毒性的关键结构元件，提出替代品的合成路线。

结果：异噻唑啉酮刺激青鳉大脑中GnRHR介导的促性腺激素合成，改变G蛋白、Ca^{2+}和MAPK通路；内分泌干扰的分子起始事件是与Gαi结合，进而激活Ca^{2+}和MAPK通路，引起激素紊乱。基于结构-活性关系（SAR）与结构-毒性关系（STR），采用机制驱动的设计策略，合成两种新型替代品（Target 1、Target 2）：与具有C8烷基链和两个氯原子的商业化DCOIT相比，Target 1（C4烷基链、两个氯原子）展现出略高的抗菌活性、显著更低的雌激素毒性、以及更慢的降解速率；而Target 2（含有醚键的较短烷基链、两个氯原子）则表现出较弱的抗菌活性、显著更低的雌激素毒性，并且降解速度略慢。

结论：本研究围绕异噻唑啉酮类化学品的有害生殖结局，建立了内分泌干扰效应关键分子事件的因果

关系，提出了一种新型的生殖内分泌干扰模式。基于异噻唑啉酮的SAR和STR，采用机制驱动的设计策略，成功获得两种生态友好的新型替代品。因此，将毒理学分子靶点和机制纳入化学品设计框架可有效降低新合成化学品的特定毒性效应（如内分泌干扰），从而避免生态健康危害。这一设计策略相比死亡率、畸形率等终点指标具有明显优越性，同时也对毒理学研究提出了更高要求。此外，为推动新化学品的注册与应用，未来仍需在活性、毒性和环境持久性等方面开展更多工作。

关键词：异噻唑啉酮；生殖内分泌干扰；毒理机制；分子靶点；替代品设计

通讯作者：陈联国，E-mail：lchenam@ihb.ac.cn

T09-0012

Na^+/K^+-ATP 酶与嘌呤能 P2X7 受体复合物的破坏促进应激诱导的焦虑

黄松强[1]，董婉婷[1]，卞劲松[2*]

（1. 湖南大学生命医学交叉研究院，长沙 410082；2. 南方科技大学医学院，深圳 518055）

摘要：目的 焦虑症是一种全球较高发且常见的精神疾病。全球疾病负担研究的数据显示，2017年全球焦虑症的患病率为3721.764例/10万人，其患病率在精神障碍类疾病中位居首位。然而焦虑症的发病机制尚不明确，焦虑症并未得到充分的诊断和治疗。炎症是应激性焦虑障碍的关键机制，细胞因子干预和抗炎治疗可改善啮齿动物的焦虑样行为。钠钾ATP酶（Na^+/K^+-ATPase，NKA）对于维持细胞体积及神经元静息膜电位十分重要。研究表明，NKA 参与巨噬细胞的炎症反应。而小胶质细胞是大脑主要免疫细胞，在神经炎症、免疫监视和维持脑稳态中起核心作用。我们推测小胶质细胞NKAα1介导炎症相关的焦虑症，而小胶质细胞的抗炎治疗可能是临床治疗焦虑症的有效策略之一。

方法：①动物实验：通过10天慢性束缚应激和8天足底电击构建经典的焦虑症小鼠模型。通过旷场实验和高架十字迷宫实验，检测 $NKA\alpha1^{+/-}$小鼠或小胶质细胞特异性NKAα1敲除小鼠的行为表型。通过Western blots和免疫荧光实验，检测小鼠腹侧海马（ventral hippocampus，vHIP）脑区的神经炎症和海马神经发生。通过电生理实验，检测vHIP 脑区成熟颗粒细胞的动作电位和海马锥体神经元的自发放电。通过免疫共沉淀和表面等离子共振等实验检测NKAα1与P2X7R的相互作用。通过电感耦合等离子体质谱法检测胞内K^+含量变化。②细胞实验：以200 ng/ml脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）处理BV2细胞或原代小胶质细胞3小时，随后以3 mM腺苷5′-三磷酸腺苷（adenosine 5′-triphosphate，ATP）处理细胞30分钟来模拟体外的小胶质细胞炎症激活。检测NKAα1抑制或敲低对小胶质细胞炎症激活的影响。

结果：①NKAα1缺失加重小鼠应激诱导的焦虑样行为和成年海马神经发生缺陷；②NKAα1缺失加重vHIP神经元的高兴奋性；③NKAα1缺失加剧应激诱导的小胶质细胞激活和神经炎症；④NKAα1-P2X7R复合物的形成受损促进小鼠的神经炎症激活；（5）DR5-12D通过改善神经元高兴奋性和海马神经发生来缓解小鼠的焦虑样行为。

结论：NKAα1与P2X7R形成复合体，调节ATP依赖的小胶质细胞激活。慢性应激诱导的小胶质细胞胞膜NKAα1缺失，促进P2X7R介导的K^+外排，并通过进一步启动炎症小体的组装和炎症因子IL-1β释放加剧vHIP脑区神经元兴奋性和小鼠的焦虑样行为，而单克隆抗体DR5-12D通过稳定小胶质细胞膜NKAα1起到抵抗神经炎症及缓解焦虑症的作用。

关键词：慢性应激；NKAα1-P2X7R复合体；小胶质细胞炎症；腹侧海马；焦虑症

通讯作者：卞劲松，E-mail：bianjs@sustech.edu.cn

T09-0013

FTO介导m^{6}A缺失诱导孕期强的松暴露的子代皮质神经发生障碍和远期焦虑抑郁样行为改变

齐翠萍[1]，徐 丹[1,2]*

（1. 武汉大学药学院，武汉 430071；2. 发育性遗传病湖北省重点实验室，武汉 430071）

摘要：目的 强的松是一种常用于妊娠合并自身免疫性疾病的合成类糖皮质激素药物。本研究旨在探讨孕期强的松暴露（Prenatal prednisone exposure，PPE）对子代神经发育的影响，并进一步解析其潜在的表观遗传学机制。

方法：本研究通过临床前瞻性随访，应用年龄与发育进程问卷：社交-情绪（第2版）（Ages and stages questionnaires：social-emotional，second edition，ASQ：SE-2）和年龄与发育进程问卷第三版（Ages and stages questionnaires，third Edition，ASQ-3）量表评估PPE婴幼儿的早期发育情况。建立PPE大鼠模型，从细胞、组织和行为多个层面系统评估子代皮质神经的发育状况及其成年后的神经行为表现。利用m^{6}A RNA免疫共沉淀测序、RT-qPCR、ChIP-qPCR、慢病毒干预及*Fto*$^{fl/fl}$；Nestin-Cre条件基因敲除技术，探PPE对子代皮质放射状胶质细胞（Radial glial cell，RGC）增殖分化进程的调控机制。PPE新生期子代补充神经调节蛋白1（Neuregulin-1，NRG-1），评估其对神经发育及行为的干预作用。

结果：临床随访发现，PPE与婴幼儿中枢神经系统发育异常密切相关，沟通能力受损尤为明显。动物实验表明，PPE显著抑制雄性子代RGC的增殖与分化，导致皮质神经发生障碍，并引起成年期焦虑和抑郁样行为。机制研究揭示，PPE促进FTO向RGC胞核内募集，耗竭m^{6}A修饰，增强*Crebbp/Ep300* mRNA稳定性，并通过上调H3K27ac修饰激活与细胞周期抑制和神经元分化相关基因的表达，干扰RGC正常发育。*Fto*过表达、*Ep300*敲低干扰实验及*Fto*$^{fl/fl}$；Nestin-Cre小鼠模型进一步验证该机制。NRG-1的补充可促进RGC增殖及皮质神经发生，改善成年期神经行为异常。

结论：PPE可通过*Fto-Crebbp*/*Ep300*-H3K27ac的表观遗传干扰RGC发育，导致子代皮质神经发生障碍及远期神经行为异常。NRG-1在缓解神经发育缺陷及行为表型方面表现出良好干预潜力，为PPE相关神经毒性研究及干预策略提供了新思路和理论依据。

关键词：强的松；m^{6}A修饰；放射状胶质细胞；皮质神经发生障碍；NRG-1干预

通讯作者：徐 丹，E-mail：xuyidan70188@whu.edu.cn

T09-0014

胎儿Leydig细胞对大鼠睾丸发育的精准时间调控作用

王义炎，朱伟坚，李晓珩，李慧涛，朱琦琦，葛仁山*

（温州医科大学第二临床医学院、附属第二医院、育英儿童医院，浙江 温州 325027）

摘要：目的 Leydig细胞对雄性生殖发育和功能至关重要，其产生的睾酮是性分化和精子发生的关键。Leydig细胞分为两代：胎儿Leydig细胞（FLC）和成年Leydig细胞（ALC）。FLC在出生后逐步退化，但其对青春期睾丸发育及ALC功能的影响尚不明确。本研究通过两种互补模型：邻苯二甲酸丁苄酯（BzBP）诱导的FLC延迟退化与乙烷二甲磺酸盐（EDS）介导的FLC提前消除，结合单细胞RNA测序（scRNA-seq）技术，系统解析FLC时间动态对ALC分化及睾丸成熟的调控机制。

材料和方法：①延迟退化模型：孕鼠（孕14～20天）口服BzBP（500 mg/kg），干扰FLC正常退化；②提前消除模型：新生雄性大鼠腹腔注射EDS（75 mg/kg）直接清除FLC。通过scRNA-seq、血清睾酮检测、定量PCR及免疫组化，动态分析出生后0～56天睾丸细胞谱系分化、激素水平及基因表达特征。

结果：①FLC延迟退化导致其异常存留至青春期，形成无序细胞簇，scRNA-seq显示，至成年期（出生

后第56天），BzBP暴露的雄性大鼠出现睾酮水平严重下降、ALC功能受损、生精缺陷（包括无精子症和精子成熟延迟），这些均源于干细胞Leydig细胞（SLCs）向ALC分化的中断。结果表明，FLC的延迟消除扰乱了SLC向ALC的转化，最终损害ALC的类固醇生成和生育能力。②FLC提前消除加速Leydig祖细胞（PLCs）的出现。但成年ALC呈现未成熟表型（睾酮分泌不足）。scRNA-seq分析发现，再生ALC分为功能正常与类固醇合成缺陷两类。此外，FLC缺失导致支持细胞成熟延迟（AMH持续表达、血睾屏障破坏）及精子发生受阻。这种体细胞发育紊乱凸显了FLC作为睾丸成熟"发育计时器"的作用，提示FLC通过分泌INSL3等信号分子协调睾丸发育时序。

结论：FLC的精准退化时间是ALC谱系分化及睾丸成熟的关键调控节点。其时间紊乱（环境毒物或人为干预）可导致持久生殖缺陷，提示FLC相关标志物（如INSL3）在男性生殖疾病诊断中的潜在价值。

关键词：胎儿Leydig细胞；成年Leydig细胞；青春期；睾酮；单细胞RNA测序；内分泌干扰

通讯作者：葛仁山，E-mail：renshan_ge@wmu.edu.cn

T09-0015

甲基苯丙胺肺毒性：白藜芦醇保护肺泡上皮屏障完整性

王 鑫，王 韵*

（中国医科大学药学院临床药理教研室，沈阳 110122）

摘要：目的 甲基苯丙胺（methamphetamine，MA）又称"冰毒"，已经成为全球成瘾最为严重的新型苯丙胺类合成毒品之一。MA很容易穿过胎盘屏障，引起胎盘早剥，从而改变子代的发育。研究表明，怀孕期间暴露于MA可通过胎盘转移并积聚在胎儿毛发中。MA的滥用对胎儿的生命安全有着重大的影响。此外，长期滥用MA可导致心、脑、肺等组织器官的损伤。吸入MA的最高浓度分布在肺部。肺泡中MA的高摄取率表明肺是最重要的靶器官之一，可引起肺动脉高压和肺损伤。沉默信息调控因子1（SIRT1）是一种抗氧化因子，目前在MA诱导的慢性肺损伤中的作用及其机制尚不明确。本研究主要探讨MA是否能够破坏肺泡上皮屏障完整性，SIRT1是否参与了MA肺毒性，以及白藜芦醇（Res）是否通过调节ROS进而激活SIRT1/PTEN/p-Akt信号通路对肺泡上皮屏障完整性起到保护作用。**研究方法：**将Wister大鼠随机分成对照组和MA组。肺泡上皮细胞（A549）用MA或/和Res处理。HE染色和组织化学进行组织病理学评估；Western blot法用于检测组织和细胞相关蛋白的表达；LDH法测定细胞膜通透性；DCFH-DA探针法测定细胞内ROS含量；V-FITC/PI双重染色测定细胞凋亡；MOE行生物信息学预测。**结果：**与对照组相比，长期给予MA导致大鼠体重增加较慢，右心指数增加表明发生了心室重构，进而引发肺损伤，包括有明显的炎性细胞浸润，肺实质更致密，肺泡数显著减少，肺主动脉管壁显著增厚，进而导致管腔变狭窄。MA诱导的上皮细胞凋亡和SIRT1介导的氧化应激有关，Res能够抑制ROS，同时上调SIRT1的表达，负调控PTEN并磷酸化Akt，减少了LDH漏出量，显著抑制MA诱导上皮屏障标记蛋白的表达下调，缓解了凋亡因子总的Caspase 3、活化的Caspase 3和Bax的表达升高，抗凋亡因子Bcl-2的表达降低，显著改善肺泡上皮通透性和凋亡的增加。**结论：**MA破坏了肺泡上皮屏障的完整性。Res通过激活SIRT1/PTEN/p-Akt通路抑制氧化应激，逆转ma诱导的肺泡上皮高通透性和凋亡。本研究为MA滥用致靶器官毒性，比如致畸性提供了重要的实验依据。

关键词：甲基苯丙胺；白藜芦醇；肺泡上皮细胞；活性氧；凋亡

通讯作者：王 韵，E-mail：ywang28@cmu.edu.cn

T09-0016

基于人多能干细胞的类原肠胚模型评估沙利度胺的发育毒性

员格格，王嘉琛，刘昭德，陈梦琦，朱品谋，张 浩，胡志斌，崔益强*，袁 艳*，沙家豪*
（生殖医学与子代健康全国重点实验室，南京医科大学；中国江苏省南京市 211166）

摘要：目的 探讨基于人多能干细胞（hPSCs）构建的类原肠胚模型在药物发育毒性测试中的应用潜力，尤其是研究沙利度胺（Thalidomide，THD）对早期胚胎发育的影响及潜在机制。

材料和方法：① 类原肠胚构建：使用人多能干细胞采用两阶段诱导法：第一阶段模拟下胚层形成，第二阶段模拟羊膜腔形成、原肠运动和次级卵黄囊形成。通过形态学观察和免疫荧光染色追踪模型发育过程。利用单细胞转录组测序（scRNA-seq）分析不同时间点的细胞谱系分化和分子特征。② THD处理实验：从诱导开始，在培养体系中持续加入不同浓度的THD（5 μM和10 μM）。通过计数和体积测量评估各组类原肠胚的形态、大小和细胞排列。免疫荧光染色评估药物对羊膜、原条、内胚层和中胚层发育的影响。对5 μM THD处理组的模型进行scRNA-seq分析。

结果：我们成功构建了非整合性的类原肠胚模型，其发育模拟了人类胚胎从卡内基阶段（CS）4到早期CS7的过程。该模型展现了羊膜腔、胚盘、原条、初级卵黄囊、次级卵黄囊等关键结构，并形成了包括上胚层、下胚层、羊膜、原条、中胚层、定形内胚层、原始生殖细胞（PGC）以及不同阶段卵黄囊等多种细胞类型。该模型在细胞谱系分化和转录特征上与人类CS7期天然原肠胚高度相似。THD处理组的模型细胞数量减少，细胞排列紊乱，未能形成清晰的羊膜腔和卵黄囊结构。THD处理导致类原肠胚发育异常并呈剂量依赖性。scRNA-seq分析显示，5 μM THD处理虽未完全改变细胞类型，但显著改变了细胞比例，中胚层细胞比例异常增高，而羊膜细胞比例显著降低。差异表达基因分析表明，羊膜细胞对THD最为敏感，其次是次级卵黄囊和中胚层细胞。THD处理显著下调了与早期胚胎发育相关的信号通路，如MAPK和WNT信号通路。

结论：本研究成功建立了一种新型的、非整合性的人多能干细胞来源的类原肠胚模型，该模型能有效模拟人类原肠期（CS4 - CS7）的关键形态发生和分子事件，包括三胚层分化、胚外组织发育和PGC规范等。利用该模型进行的THD毒性测试表明，THD可干扰人早期胚胎三胚层细胞的分化，特别是抑制羊膜发育，促进中胚层分化，并影响胚胎发育关键信号通路，从而导致类原肠胚发育停滞和结构紊乱。该类原肠胚模型为研究人类早期胚胎发育机制、早期流产、出生缺陷以及进行药物发育毒性筛选提供了一个有价值且符合伦理的平台。

关键词：类原肠胚；人多能干细胞；沙利度胺；药物发育毒性；早期胚胎发育

作者简介：王嘉琛，E-mail：wangjiach@stu.njmu.edu.cn

T09-0017

孕期糖皮质激素暴露通过抑制FTO/GLUT3影响小鼠胎盘发育的机制研究

高灵通，韩轶楠，李雨虹，陈怡妃，李婧竹，高 路*
（海军军医大学基础医学院生理学教研室，上海 200433）

摘要：目的 探究孕期糖皮质激素暴露通过RNA m6A甲基化修饰影响小鼠胎盘发育的机制。

方法：构建孕期糖皮质激素暴露的动物和细胞模型，检测胎盘、胎鼠重量及胎盘结构变化、RNA m6A甲基化水平和FTO表达水平。随后在胎盘滋养层细胞系HTR8/SVNeo和JEG-3中过表达或敲低FTO，检测其对细胞的增殖、凋亡和迁移的影响及相关营养转运体的表达变化。

结果：与对照组（NS）相比，地塞米松（DEX，人工合成的糖皮质激素）暴露组中胎盘及胎鼠重量显著降低，胎盘中RNA m6A甲基化水平升高、m6A去甲基化酶FTO表达水平降低；与PBS组相比，FTO在DEX处理的HTR8/SVNeo和JEG-3细胞系中表达降低，使用糖皮质激素受体（GR）拮抗剂RU486预处理，能显

著逆转这一现象；在HTR8/SVNeo和JEG-3细胞系中敲低FTO的表达，显著抑制细胞的增殖和迁移能力及葡萄糖转运体GLUT3的表达，尤其是细胞膜上GLUT3的表达降低；而在HTR8/SVNeo和JEG-3细胞系中过表达FTO，能够显著增强GLUT3的表达。

结论：孕期糖皮质激素暴露通过GR介导的作用抑制胎盘滋养层细胞 FTO表达，进而下调GLUT3 表达从而影响小鼠胎盘发育。本研究为糖皮质激素过度暴露所致的胎盘发育异常的防治提供了理论基础和干预靶点。

关键词：糖皮质激素；胎盘发育；FTO；RNA m6A methylation；GLUT3

作者简介：高灵通，E-mail：lingtonggao@126.com

通讯作者：高 路，E-mail：roadgao@163.com

T09-0018

母体肥胖对子代小鼠脂肪组织巨噬细胞炎症表型的影响与机制研究

姚明岚，张 偲*，罗小平*

（华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科学系，武汉 430030）

摘要：目的 本研究旨在探讨脂肪组织巨噬细胞（ATMs）在母体肥胖导致的子代小鼠代谢紊乱中的炎症表型与机制，为母体肥胖导致的子代代谢紊乱的防治提供新的思路和策略。

材料和方法：本研究使用C57BL/6J小鼠，通过60%高脂饮食（HFD）构建母体肥胖模型，对照组采用正常对照饮食（CD）。子代在断奶后分别接受CD或HFD。子代雌雄小鼠各设4组，分别为CD-CD（母鼠CD，子代CD）、HFD-CD（母鼠HFD，子代CD）、CD-HFD（母鼠CD，子代HFD）及HFD-HFD（母鼠HFD，子代HFD）。从出生第0天起每周测量子代体重并记录，在第8、12、16周龄时检测其能量代谢水平及糖代谢水平并取材；通过测定脂肪组织重量、冠状结构数量和炎症相关分子mRNA表达量探讨脂肪组织中的炎症；采用流式细胞术和免疫荧光技术分析ATMs的极化表型；通过Western blot技术检测相关炎症通路（TLR4/MyD88/NF-κB）的蛋白表达；通过提取和培养小鼠骨髓来源的巨噬细胞（BMDMs），验证其在脂多糖和干扰素-γ（LPS+IFN-γ）刺激下的极化表型。

结果：与CD-CD组相比，HFD-CD组雄性子代小鼠在12周龄时出现糖代谢受损，在16周龄时出现体重增加；HFD-CD组雌性子代则在8周龄时出现糖代谢受损，12周龄时出现体重增加。与CD-HFD组相比，HFD-HFD组的雄性和雌性子代小鼠在8周龄时均出现体重增加，雌性在8周龄时糖代谢受损，雄性在12周龄时糖代谢受损。对12周龄小鼠能量代谢的研究发现，与CD-HFD组相比，HFD-HFD组小鼠的摄食量未见增加，但热量产生减少。在8周龄雌鼠和12周龄雄鼠中，HFD-HFD组与CD-HFD组相比，体重和脂肪组织重量增加，脂肪组织炎症增强，M1型巨噬细胞比例增加，炎症通路TLR4/MyD88/NF-κB的表达增强。尽管HFD-CD组与CD-CD组相比未出现体重和脂肪组织重量的差异，但其脂肪组织炎症和M1型巨噬细胞比例增加，炎症通路TLR4/MyD88/NF-κB的表达亦有所增强。与CD-CD组相比，HFD-CD组的BMDMs在LPS+IFN-γ刺激下也表现出M1型巨噬细胞比例的增加和炎症反应的增强，同时TLR4/MyD88/NF-κB通路的表达亦增强。

结论：母体肥胖促进子代小鼠代谢紊乱的发生，其出现时间与子代的性别以及是否接受HFD诱导密切相关。母体肥胖通过促进子代小鼠ATMs的M1型极化，加剧了脂肪组织炎症的发生，且这一特性可能在骨髓发育阶段便已出现，与TLR4/MyD88/NF-κB通路激活相关。

关键词：母源性编程；母体肥胖；脂肪组织炎症；巨噬细胞

通讯作者：张 偲，E-mail：caizhang@tjh.tjmu.edu.cn；罗小平，E-mail：xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

T09-0019

宫内地塞米松暴露与子代肝脏NASH和PNAC易感及机制研究

曾小娜，谭婧姿，谢宇航，熊星亮，周 靓，陈小平*
（中南大学湘雅医院临床药理研究所，长沙 410078）

摘要：合成类糖皮质激素地塞米松易透过胎盘，广泛用于有早产风险的孕妇，可促进胎肺成熟，防止新生儿呼吸窘迫综合征。临床上常规6 mg/次，4次为一个疗程，首次疗程结束一周后若仍有早产风险，可用第二个疗程。临床研究发现，孕期地塞米松暴露可增加1岁婴儿认知功能障碍的风险，而孕期合成类糖皮质激素暴露的儿童精神和行为异常的发生率增加。动物实验证实孕期地塞米松暴露（Prenatal Dexamethasone Exposure，PDE）可通过直接或就间接作用影响子代肝脏等多器官发育毒性或编程改变。我们通过临床大数据分析发现，PDE暴露可导致新生儿出生体重下降，且高剂量和孕31～37周更明显；PDE可增加接受胃肠外营养的新生儿坏死性小肠结肠炎（NEC）和胆汁淤积症（PNAC）的发生风险。动物实验表明，PDE子代高脂喂养6周后肝脏炎症更明显，炎症通路基因表达上调的响应更强，肝脏巨噬细胞浸润增加且M1亚型含量增加，单细胞测序结果提示其机制可能与PDE子代肝窦内皮细胞系列趋化因子表达升高有关；PDE子代DSS/PN处理下肝脏胆汁淤积的病理改变更明显，肝细胞中植物固醇转运体ABCG5编程导致其表达下调可能促进PDE子代DSS/PN处理后体内植物固醇的水平，进而导致PNAC易感，LXRα激动剂可逆转该现象。

关键词：宫内地塞米松暴露（PDE）；非酒精性脂肪肝炎（NASH）；胃肠外营养相关胆汁淤积症（PNAC）

通讯作者：陈小平，E-mail：chenxiaoping@csu.edu.cn

T09-0020

rorc介导昼夜节律紊乱在BPA暴露加重炎症性肠病中的作用及其机制研究

吴明峻，宋肖垚，张 洁*
（苏州大学，苏州医学院，公共卫生学院）

摘要：目的 炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）做为一种非特异性慢性胃肠道炎症性疾病，其发病机制尚不明确。已有研究表明，双酚A（Bisphenol A，BPA）作为环境因素能促进IBD的发展。而昼夜节律紊乱亦被认为是导致IBD发生和加剧的重要原因之一。因此，本研究拟通过建立环境污染物-昼夜节律-炎症性肠病的关联网络，系统地阐明BPA加重IBD的机理，探究BPA暴露对IBD发展的分子机制，探索BPA是否通过干扰rorc表达及其介导的昼夜节律紊乱导致IBD加重，为IBD的预防和治疗提供新的思路以及寻找可能的治疗靶点。

方法：本研究通过网络毒理学预测和分子对接模拟靶定BPA加重IBD的关键作用靶点，并进一步利用模式生物斑马鱼对关键毒作用靶点及其分子机制进行探索。首先通过0.5%（w/v）葡聚糖硫酸钠（DSS）诱导，构建斑马鱼IBD模型，利用不同浓度的BPA（0.1 μg/L，10 μg/L，1 000 μg/L）持续染毒0～6 dpf，在24 h内的5个时间点进行样本收集。通过肠道病理切片观察肠道屏障受损情况；利用Tg（*lyz*：EGFP）转基因斑马鱼观察中性粒细胞募集和迁移情况；通过DCFH-DA探针检测斑马鱼肠道ROS水平，并通过qRT-PCR、Western-Blotting以及靶点的敲除与过表达探究BPA对rorc节律性表达的影响，进而通过介导节律紊乱导致IBD的加重。

结果：本研究发现，BPA暴露可加重DSS诱导的肠道病理损伤，肠道炎症因子（il-1β，il-17，il-6等）表达量上调；肠道中性粒细胞募集增加以及肠道ROS水平升高；进一步地，通过网络毒理学预测和分子对接模拟提示BPA可能通过扰乱昼夜节律从而促进IBD发生和发展，而rorc可能是其中的关键靶点；分析显示，BPA暴露可导致核心生物钟基因（*bmal1*、*clock*、*nr1d1*等）和*rorc*的节律性表达失调，主要表现为振幅和相

位的变化，从而介导了节律肠道节律紊乱的发生，最终导致肠道炎症加重。

结论：本研究发现BPA暴露会加重斑马鱼幼鱼炎症性肠病的发生和发展，且昼夜节律在其中具有重要的作用，表现为BPA通过扰乱斑马鱼幼鱼核心生物钟基因及 *rorc* 节律性表达，从而导致肠道炎症加重，进而促进炎症性肠病进一步发展。

关键词： BPA；炎症性肠病；昼夜节律；rorc

通讯作者：张 洁，E-mail：zhangjie_78@suda.edu.cn

T09-0021

胎盘内质网自噬激活在环境镉暴露损害胎睾发育中的作用及其m6A调控机制

罗叶心，朱华龙，王 华*

（安徽医科大学环境毒理学安徽普通高校重点实验室，安徽 合肥 230032）

摘要：目的 孕期环境镉暴露对胎鼠睾丸发育的作用及机制尚不明确。本研究旨在探讨内质网自噬激活在环境镉暴露损害胎鼠睾丸发育中的作用及其机制。

方法：本文采用“动物-细胞-人群”相结合的研究方法。**动物实验：**① 给予孕鼠饮水暴露镉（Cd）（LCd：50 mg/L和 HCd：150 mg/L）以建立孕期镉暴露损害胎鼠睾丸发育的小鼠模型；② 腹腔注射给予HCd组孕鼠外源雌激素补充；③ 给予孕鼠单侧卵巢切除手术处理阻断母体卵巢源雌激素信号；④ 经囊胚转染 LV5-*Rtn3l* shRNA 和胚胎移植以构建胎盘内质网自噬受体 *Rtn3l* 敲除小鼠模型；⑤ 腹腔注射给予HCd组孕鼠METTL3-14抑制剂SAH处理。**细胞实验：**① 给予人JEG-3细胞$CdCl_2$（20 μM）处理0、2、6和12 h；② 给予人JEG-3细胞 *RTN3L* siRNA预处理；③ 给予人JEG-3细胞METTL3抑制剂STM2457和 *Igf2bp1* siRNA预处理；④ 给予人胎盘原代细胞$CdCl_2$（20μM）处理0、2、6和12 h。人群病例对照研究：通过人群病例对照研究分析内质网自噬激活和胎盘雌激素合成抑制的关联。

结果：通过孕期母体环境镉暴露构建胎鼠睾丸发育损伤的小鼠模型。基于该模型，本研究发现孕期镉暴露引起胎鼠睾丸增殖抑制，并降低胎鼠睾丸雌二醇水平，而孕期母体补充雌二醇显著缓解镉暴露对胎鼠睾丸发育的损害作用且升高胎鼠睾丸雌二醇水平。孕鼠单侧卵巢切除术结果提示母体卵巢来源雌激素并未影响胎鼠睾丸发育。且胎鼠睾丸雌激素合成酶表达的变化与镉暴露所致的胎鼠睾丸发育损伤趋势无关，而胎盘雌二醇及其合成酶水平的下降与镉暴露所致胎鼠睾丸增殖的抑制一致。然而，胎盘中定位于内质网的雌激素合成酶CYP17A1在镉暴露后降解速率增加。内质网自噬可降解定位于内质网的蛋白，本研究发现孕期母体镉暴露升高胎盘内质网自噬关键分子LC3BⅡ和RTN3L蛋白表达水平，降低胎盘内质网标记蛋白ERp57蛋白表达水平。体外细胞实验证实细胞RTN3L敲低缓解镉暴露诱导的人胎盘滋养层细胞雌二醇合成酶蛋白水平降低。同时，通过囊胚病毒转染和胚胎移植技术特异性敲除胎盘 *Rtn3l* 后发现显著恢复了胎盘雌二醇水平并缓解胎鼠睾丸发育损伤。此外，mRNA稳定性实验显示胎盘 *Rtn3l* mRNA在镉暴露后稳定性增强。m6A修饰增加mRNA稳定性，研究结果发现胎盘m6A修饰水平在镉暴露后显著增加。为了进一步探究镉暴露是否通过促进m6A修饰激活胎盘内质网自噬，给予孕鼠METTL3抑制剂SAH处理。SAH处理显著逆转镉诱导的胎盘内质网自噬激活、胎盘雌二醇合成抑制和胎鼠睾丸增殖抑制。使用STM2457和 *IGF2BP1* siRNA分别敲低人胎盘滋养层细胞METTL3及IGF2BP1显著抑制内质网自噬激活以及雌激素合成酶减少。人群病例对照研究进一步证实，小于胎龄儿胎盘中内质网自噬激活与胎盘雌二醇合成抑制相关。

结论：环境镉暴露通过促进m6A修饰激活胎盘内质网自噬以阻断胎鼠睾丸E2/ER信号，进而抑制胎鼠睾丸发育。

关键词：镉；m6A；胎盘内质网自噬；雌二醇；胎儿睾丸发育

基金项目：国家自然科学基金（82273664）；国家自然科学基金（81973079）；国家自然科学基金（82304181）

通讯作者：王 华，E-mail：wanghuadev@126.com

T09-0022

PFNA暴露影响胎盘血管重塑致子痫前期的机制研究

马金朝，杜桂珍*
（南京医科大学公共卫生学院，南京 211100）

摘要：背景 子痫前期（PE）是妊娠20周以后出现的新发高血压、蛋白尿及多器官功能损害，严重威胁母婴健康。全氟和多氟烷基化合物（PFAS）作为新型持久性环境污染物，广泛应用于生产和生活当中。随着一些PFAS（如全氟辛酸，PFOA）因其毒性明确被逐步禁用，其替代物全氟壬酸（PFNA）的使用量持续上升，但该化合物对妊娠健康的影响尚未完全阐明。流行病学研究提示孕期PFNA暴露与PE发病风险呈显著正相关，然而其致病机制仍有空白。本研究拟通过动物模型和体外细胞实验，系统揭示PFNA暴露诱发PE的分子机制。

方法：在动物实验中，对妊娠期SD大鼠进行PFNA经口暴露，动态监测孕鼠体重、血压，同时检测孕晚期尿蛋白/肌酐比值，利用RNA-seq技术对胎盘组织进行转录组测序，并采用qRT-PCR、ELISA检测血清及胎盘组织中HIF-1α和sFlt-1的表达水平；体外实验部分，利用人脐静脉内皮细胞（HUVECs）及其与滋养层细胞（HTR-8/SVneo）的共培养模型，通过划痕和Transwell实验评估PFNA暴露对细胞迁移及侵袭能力的影响，并采用ELISA检测HIF-1α的水平。

结果：动物实验证实PFNA暴露可导致孕鼠体重降低、妊娠期收缩压和舒张压升高及孕晚期尿总蛋白/肌酐比值增加，同时伴随胎鼠发育受限。RNA-seq结果提示，PFNA通过调控HIF-1信号通路影响胎盘功能，具体表现为血清HIF-1α水平升高及胎盘组织sFlt-1表达上调。体外实验中，在HUVEC细胞模型中观察到迁移能力下降及HIF-1α表达异常，同时HTR-8/Svneo细胞侵袭能力减弱，二者的共培养体系小管形成能力显著降低。

结论：本研究通过动物-细胞多维度证据揭示，PFNA可能通过激活HIF-1α信号通路、诱导sFlt-1过表达，干扰胎盘血管生成及母胎界面稳态，增加PE发生风险。这些发现为PE的病因防控提供了新的环境暴露视角，并为环境健康政策制定及PE的临床管理提供了重要依据。

关键词：全氟壬酸；子痫前期；胎盘功能障碍；血管重塑；分子机制

通讯作者：马金朝，E-mail：mjz@stu.njmu.edu.cn

T09-0023

父代GenX暴露对子代神经行为的影响及其机制研究

吴 峰[1,2]，刘 旗[1,2]，闫仪璇[1,2]，张子依[1,2]，石灏楠[1,2]，吴 炜[1,2*]
（1. 生殖医学与子代健康全国重点实验室，南京医科大学，江苏 南京 211166；
2. 现代毒理学教育部重点实验室，南京医科大学公共卫生学院，江苏 南京 211166）

摘要：目的 GenX（六氟-2-丙氧基丙酸）是传统全氟化合物PFOA（全氟辛酸）的替代品，已有研究发现，GenX暴露可诱导多巴胺能样神经元的神经毒性。然而目前对于GenX暴露的体内研究和跨代研究较少，本研究旨在结合跨物种实验与生物信息学分析探究父代GenX暴露对子代神经发育的影响及潜在机制。

材料和方法： ① 靶点筛选：通过CTD、TargetNet和Uniprot数据库筛选靶基因，进行功能富集分析。② 斑马鱼实验：胚胎分组（0、0.00001、0.0001、0.001 mg/mL GenX）暴露至120hpf，评估幼体运动行为。③ 小鼠模型：雄性C57BL/6小鼠（0、0.02、0.2、2 mg/kg·bw/d）灌胃染毒60天后交配，检测F1/F2代神经行为学、脑组织病理、血清多巴胺/雌二醇及F1雌鼠中脑转录组。

结果： ① 数据库筛选出180个靶基因，DO富集分析结果表明这些基因主要和阿尔兹海默症以及tau蛋白病有关，GO和KEGG富集分析结果表明它们主要参与神经递质转运和神经毒素清除等相关生物学通路。

② 在斑马鱼幼体神经行为学实验中，中剂量组和高剂量组的角速度显著升高；高剂量组的蜿蜒度显著提高。③ 在小鼠成年期神经行为学实验中，旷场实验里，F1和F2小鼠各染毒剂量组的各项指标均无统计学差异。高架十字迷宫实验里，F1小鼠各染毒剂量组的各项指标均无统计学差异；F2雄鼠低剂量组的开放臂进入次数显著减少。转棒疲劳实验里，F1雌鼠高剂量组掉落时间、运动路程和平均速度均显著降低；F2小鼠各染毒剂量组的各项指标均无统计学差异。④ 脑组织病理分析和雌鼠血清雌二醇测定结果未发现显著性差异。血清多巴胺浓度F1雌鼠高剂量组显著升高，F2雄鼠低剂量组显著降低，与表型结果一致。RNA-seq结果表明差异基因主要参与神经活性配体-受体相互作用和神经肽活性/神经肽激素活性等相关生物学通路。

结论：斑马鱼胚胎期GenX暴露可导致其幼体出现方向控制和运动控制的异常；小鼠父代GenX暴露可导致F1雌鼠出现运动协调障碍和平衡问题，F2雄鼠焦虑水平显著升高；GenX可能通过干扰神经信号传递和毒性清除途径引发神经损伤；GenX暴露在不同物种间均可导致神经行为的异常，父代GenX暴露对其子代神经行为的影响复杂且可能具有性别和代际差异，生殖细胞表观遗传改变可能介导毒性效应，未来应进一步探索其分子机制。

关键词：全氟化合物；子代健康；神经发育；跨代效应

基金项目：国家科技重大专项（2023ZD0507401）；国家重点研发计划（2022YFC2702900）；江苏省高等学校自然科学研究重大项目（24KJA330001）

通讯作者：吴　炜，E-mail：wwu@njmu.edu.cn

T09-0024

宫内生长受限对成年雄性大鼠生殖功能的影响

孟富成，张　偲*，罗小平*

（华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科学系，儿童遗传代谢内分泌罕见病湖北省重点实验室，湖北省儿童生长发育和代谢性疾病临床医学研究中心，武汉　430030）

摘要：目的　“健康与疾病发育起源（DOHaD）”学说认为妊娠关键发育期胎儿组织具有高度可塑性和敏感性，不良宫内环境可能对胎儿组织结构、生理功能及代谢特征产生永久性损害。宫内生长受限（Intrauterine growth retardation，IUGR）指胎儿在宫内未能达到其生长潜力，可导致较高的死亡率以及远期健康缺陷风险。本研究旨在探讨IUGR对雄性成年子代生殖功能的远期影响。

材料和方法：将孕鼠随机分为对照组（饲喂标准饲料）和IUGR组（每日给予饲料为正常饮食组进食量的50%）。IUGR模型成功标准：IUGR组崽鼠体重小于对照组崽鼠体重平均数的两个标准。IUGR孕鼠分娩后恢复正常饮食。于4周龄时，将体重高于对照组平均体重的定义为追赶生长IUGR（CG-IUGR），否则归为未追赶生长IUGR（NCG-IUGR），于12周时评估生育能力并检测血清激素水平，同时测定内源性睾酮和血清性激素水平，进行睾丸组织形态学观察及血睾屏障完整性评估。

结果：CG-IUGR大鼠平均窝产仔数较对照组显著降低，而NCG-IUGR组未出现统计学差异。体外受精结果显示CG-IUGR大鼠二细胞率较对照组明显降低。CG-IUGR和NCG-IUGR大鼠均表现为精子数量明显减少。CG-IUGR大鼠睾丸睾酮及血清黄体生成素（LH）水平较对照组显著降低，而卵泡刺激素（FSH）与抑制素B水平未出现明显差异。睾丸过典酸雪夫氏染色（PAS）显示IUGR大鼠生精上皮较对照组排列疏松紊乱，生精上皮高度和生精小管直径均显著减小，支持细胞和生精细胞出现断裂。睾丸透射电镜显示IUGR大鼠支持细胞连接间隙增宽，可见细胞间连接中断和破坏，体内血睾屏障（BTB）完整性检测结果表明，IUGR大鼠血睾屏障结构完整性遭到破坏，同时体外IUGR原代支持细胞间连接通透性增加，构成血睾屏障相关蛋白的表达水平显著下调。

结论：本研究提示宫内生长受限可能引发代谢紊并破坏血睾屏障完整性进而导致生殖功能损伤。

关键词：宫内生长受限；雄性；生殖功能；血睾屏障

通讯作者：张　偲，E-mail：caizhang@tjh.tjmu.edu.cn；罗小平，E-mail：xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

T09-0025

下丘脑谷氨酸脱羧酶1高表达宫内编程改变介导孕晚期地塞米松暴露所致子代下丘脑-垂体-睾丸轴功能活性紊乱

卢 娟[1,2], 徐 丹[1*], 汪 晖[1*]

（1. 武汉大学基础医学院药理学系, 武汉 430000; 2. 江门市中心医院生殖医学中心, 江门 529000）

摘要:目的 观察孕期地塞米松暴露(prenatal dexamethasone exposure, PDE)所致子代下丘脑-垂体-睾丸轴功能活性紊乱并探讨其发生机制。

方法:对孕鼠于孕20-21日每日皮下注射给予地塞米松0.4 mg/kg,bid。一部分母鼠于孕晚期(孕22 d)麻醉处死,剖腹取出雄性胎鼠,称重;另一部分母鼠自然生产后,雄性子代于出生后75 d,PDE+GAD1 siRNA组开始给予双侧弓状核(arcuate nucleus, ARN)区脑室定位注射siRNA-HIF Ⅱ 1.2 ul(6 mg/次,两次,间隔5天)以敲低谷氨酸脱羧酶(L-glutamate acid decarboxylase, GAD)1表达(GAD1 KD),PDE模型组给予双侧ARN区脑室定位注射等体积Hifectin Ⅱ,出生后85天(postnatal day 85, PD85)麻醉处死动物。对原代培养的GD20至出生后7天期间的雄性大鼠下丘脑细胞,分别用不同剂量的地塞米松和糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)拮抗剂RU486处理5 d。

结果:与对照组相比,PDE组雄性胎下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)1表达上调。出生后子代下丘脑-垂体-睾丸(hypothalamic-pituitary-testicular, HPT)轴功能活性紊乱,表现为GnRH1高表达,血和睾丸内睾酮水平及血LH、FSH水平均显著降低,睾丸体积减小,睾丸间质细胞减少,类固醇生成酶(如StAR、3 b-HSD和17a-HSD$_1$)的mRNA表达降低,StAR蛋白表达也显著降低;进一步发现,出生前、后PDE组下丘脑GnRH1与GAD1的mRNA表达水平均显著上调;GAD1启动子区甲基化水平显著降低;下丘脑主要表现为ARN区中GnRH1及GAD1的蛋白水平显著增加;神经递质Glu的组织浓度减少,而GABA的组织浓度增加;投射至ARN区的GnRH神经元上的Glu能神经元活性减弱,而GABA能神经元活性增强,脑室注射siRNA-HIF Ⅱ可逆转出生后以上改变,细胞水平也证实,RU486可逆转地塞米松的上述效应。

结论:PDE通过活化下丘脑GR,引起GAD1启动子区低甲基化及高表达改变,促使Glu向GABA转化增加,进一步诱导GnRH1高表达,这些编程性改变可延续至出生后,导致HPT轴功能活性紊乱。

关键词:孕期地塞米松暴露; 谷氨酸脱羧酶; 下丘脑-垂体-睾丸轴; 宫内编程; 功能活性紊乱

作者简介:卢 娟,15913659619

通讯作者:徐 丹,E-mail: xuyidan70188@whu.edu.cn;汪 晖,E-mail: wanghui19@whu.edu.cn

T09-0026

全氟戊酸致精子生成障碍的代谢组学研究

黄 磊[1,2], 许云天[1,2], 宋 雪[1,2], 陈敏健[1,2*]

（1. 南京医科大学公共卫生学院生殖毒理实验室, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学公共卫生学院全球健康中心, 江苏 南京 211166）

摘要:目的 新兴持久性有机污染物(ePOPs)可能对人类生殖系统产生潜在毒性影响。然而,关键的ePOPs及其毒性作用及其机制尚不明确。基于ePOPs暴露谱和代谢组分析,明确致精子生成障碍的关键ePOPs及其代谢机制。

方法: 本研究对104名精子生成障碍男性和108名正常生育对照进行了病例对照研究;采用UPLC-Q Exactive分析血清和精浆的代谢组;筛选关键ePOPs-关键代谢-精子生成障碍的人群关联;基于不良结局通路(AOP)策略明确关键ePOPs的关键毒性分子事件,形成代谢联系精子生成障碍的关键通路;依据筛选出

的关键ePOPs建立体外染毒模型并建立关键代谢逆转模型，观察细胞命运结局，分析关键下游分子，阐明分子机制。

结果： ePOPs与精子生成障碍的关联性研究发现，在人群血清中，15种ePOPs均被检出，检出率全氟戊酸位居前五，为64.6%，且全氟戊酸是与精子生成障碍最显著相关的污染物。精浆代谢组关联性研究发现，烟酸和喹啉酸是与全氟戊酸关联显著的差异代谢物，且发现烟酸和烟酰胺代谢通路被显著富集。AOP分析提示全氟戊酸通过影响PPARγ基因功能进而导致凋亡为关键不良结局通路。体外靶细胞功能研究证实，全氟戊酸会导致精母细胞凋亡，该效应在加入PHT（喹啉酸磷酸核糖基转移酶抑制剂）和T0070907（PPARγ抑制剂）进行干预后均被恢复。

结论： 本研究筛选出全氟戊酸为关键ePOP，探讨了全氟戊酸-烟酸代谢-PPARγ-精母细胞凋亡-精子生成障碍的关联及其分子机制，为全氟戊酸暴露的男性生殖毒性和代谢机制提供了新的科学认识。

关键词：新兴持久性有机污染物（ePOPs）；精子生成障碍；全氟戊酸；代谢组学；烟酸；PPARγ

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82273668）；国家自然科学基金面上项目（81872650）

作者简介：黄 磊，劳动卫生与环境卫生学硕士，E-mail：18756555623@163.com

通讯作者：陈敏健，E-mail：minjianchen@njmu.edu.cn

T09-0027

Maternal Hypothyroidism Impairs Offspring Cardiac Development and Increases Cardiac Disease Susceptibility

Yingyu BAI[1], Guijv LI[1], Fei QI[1], Yijia LI[2], Guihong CHEN[2], Xiaoying ZHANG[2], Xiongwen CHEN[1*]

(1. Department of Biopharmaceuticals and Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics, School of Pharmacy, Tianjin Medical University, 300070, China; 2. Department of Physiology and Cardiovascular Research Center, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA)

Abstract: Objectives: Adequate maternal thyroid hormone (TH) supply in the form of T4 is critical for fetal development and for the mother´s adaptation to pregnancy. Maternal hypothyroidism (MH) prevalence is from 2.5% to 13% in pregnant women. It is well known that maternal TH supply plays crucial roles on the development of brain, lung and pancreas of the fetus. However, how maternal TH supply and MH impact on offspring cardiac development and if it causes cardiac dysfunction has not been fully determined. We set to determine how maternal TH deficiency affects fetal and postnatal heart development and offspring´s susceptibility to cardiac stress.

Methods: Two-month-old C57BL/6J female mice that underwent total thyroidectomy surgery and bred with normal male mice four weeks thereafter. TH levels were measured to confirm the MH model. Echocardiography was used to determine cardiac morphology and function of the offspring. Hearts were weighed and cardiomyocyte hypertrophy was assessed by WGA staining. Fibrosis was detected by Masson´s staining. Cardiomyocyte number of the offspring hearts was counted after the isolated perfusion. Isoproterenol was used to induce myocardial injury. RNA sequencing was performed to investigate the mechanisms. Real-time quantitative PCR and Western blotting were used to determine the expression molecular markers.

Results: (1) Cardiac DiO2 expression were gradually increased from the later pregnancy to the adulthood of mice; (2) The mRNA expression of cardiac T4 transporter Slc16a2 and TH receptor Thrα were steadily increased from E14.5 to D7, then their mRNA levels gradually decreased to a low level at

D60; (3) E2Fs and Cyclins mRNA levels was positively correlated with cardiomyocyte proliferation time window during cardiac development; (4) T4 was almost completely reduced by thyroidectomy in dam mice; (5) MH leads to adverse pregnancy outcomes and delayed fetal cardiac growth; (6) MH effected fetal cardiac systolic and diastolic function; (7) The offspring of MH dam had normal thyroid development; (8) The pups of MH dam had decreased cardiomyocyte number from D14; (9) The offspring of MH dam had larger cardiomyocyte size; (10) MH caused the offspring to have worse cardiac function and remodeling but not increased heart weight to tibia length after isoproterenol–induced myocardial injury; (11) MH made the offspring to have more apoptotic cardiomyocytes when subjected with isoproterenol; (12) MH affected the expression of genes related to cell cycle, DNA replication in the progeny heart during cardiomyocyte proliferation period (D4).

Conclusions: Maternal hypothyroidism delays fetal cardiac development, reduces offspring cardiomyocyte proliferation and total cardiomyocyte number, which increase cardiac disease susceptibility after birth.

Key words: Maternal hypothyroidism; Cardiomyocyte proliferation; Heart development; Epigenetics; Cardiac disease susceptibility

Corresponding author: Xiongwen CHEN, E-mail: xiongwenchen@tmu.edu.cn

T09–0028

miR-604基因多态性与甲基苯丙胺使用障碍严重程度的关联研究

孙荣基[a,b], 陶代菊[a], 张 莉[a], 王宇琪[a], 陈炳全[a], 陈 鹏[a], 何 波[a*]

（a. 药学院/云南省天然药物药理重点实验室，国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室，昆明医科大学，昆明 650500；b. 云南省药物依赖防治研究所，昆明 650228）

摘要：目的 甲基苯丙胺（METH）已成为全球公共卫生的重大挑战。近年来，微小RNA（miRNAs）作为成瘾行为的潜在调控因子，已成为成瘾研究的重点。研究报道，小鼠特异性的miRNA—novel-m009C是METH诱导奖赏寻求行为的关键调控因子，且与人类miR-604（hsa-miR-604）存在同源性。尽管novel-m009C在小鼠METH成瘾过程中发挥重要作用，但hsa-miR-604及其基因多态性在甲基苯丙胺使用障碍（MAUD）患者中的潜在作用尚未被探索。

材料和方法：为鉴定miR-604基因单核苷酸多态性（SNPs），我们从1000基因组数据库中提取了504名东亚人群miR-604位点上游2000bp和下游500bp的遗传数据。使用PLINK软件筛选次等位基因频率超过0.05的SNPs，并基于连锁不平衡（LD）模式和功能预测对候选SNPs进行优先排序。我们对100名符合MAUD诊断标准的患者和99名健康对照参与者进行了五个选定miR-604 SNPs的基因分型。MAUD诊断基于DSM-5标准的结构化临床问卷，评估了11个领域，每个领域采用二分法计分（0或1），总分≥2的参与者被归类为MAUD。

结果：在miR-604调控区域鉴定出五个SNPs（rs1410472 C>T、rs2368392 G>A、rs4749446 C>T、rs4463752 G>A和rs11592360 G>A），在东亚人群中次等位基因频率分别为0.3889、0.3462、0.4673、0.5109和0.1220。两组在人口统计学特征方面无显著差异，所有SNPs均符合Hardy-Weinberg平衡。基因型分布比较及多因子降维分析未发现MAUD易感性差异。然而，miR-604等位基因（rs2368392A+和rs1410472T+）与MAUD严重程度显著相关，表现为更高的DSM-5症状评分。纯合基因型rs2368392AA和rs1410472TT独立与更高MAUD评分相关，而同时携带两种风险等位基因（A+和T+）的组合组未显示显著差异，提示可能存在杂合等位基因的干扰效应。此外，rs4749446TT基因型与任一上述纯合变异同时出现时表现出协同风险增强。rs2368392AA和rs4463752AA基因型间也观察到类似相互作用。

结论：本研究揭示特定miR-604基因变异（rs2368392A和rs1410472T）与MAUD严重程度显著相关，但与疾病易感性本身无关。这些发现增进了我们对MAUD进展和严重程度背后遗传结构的理解，为MAUD的精准预防和个体化治疗策略提供新的思路。

关键词：甲基苯丙胺使用障碍；miR-604；单核苷酸多态性；遗传风险标志物

通讯作者：何　波，教授，博士生导师，E-mail：hebo@kmmu.edu.cn

T09-0029

聚苯乙烯纳米塑料早期暴露致雄性后代小鼠睾丸发育障碍的机制研究

胡寅初，李瑞琼，任利华*

（北京大学护理学院，北京　100191）

摘要：目的　纳米塑料（NPs）作为一种新型环境污染物，因其对人体的危害而引起了广泛关注。研究表明纳米塑料能够穿越胎盘屏障进入胎儿体内，造成跨代毒性。然而，早期暴露于纳米塑料是否会对雄性后代的生殖毒性产生影响以及其潜在机制尚不明确。因此，本研究旨在探讨孕期和哺乳期暴露于聚苯乙烯纳米塑料（PS-NPs）对雄性后代小鼠睾丸发育的有害影响及其潜在机制。

方法：ICR小鼠通过口服灌胃分别暴露于0和100 mg/Kg bw PS-NPs（60 nm），从妊娠第1.5天到产后第21天，每两天一次。雄性后代小鼠分别在产后第23天、第30天或第70天处死。收集附睾精子和睾丸进一步检测。

结果：组织病理学结果显示，暴露于PS-NPs的小鼠后代雄性睾丸发育受损。在PND 23时，PS-NPs组的生精上皮细胞层数减少，睾丸组织中空泡结构增多。与对照组相比，PS-NPs组的初级精母细胞数量和精曲小管直径显著减少（P<0.01）。在PND 30和70时，PS-NPs组的初级精母细胞和精子细胞数量也显著下降（P<0.05）。RNA测序结果表明，在PND 23时，PS-NPs组与对照组之间有627个差异表达基因，其中312个基因显著上调，315个基因显著下调。通过结合RNA测序结果的富集分析，发现类固醇激素生物合成、细胞色素P450代谢外源物质、戊糖和葡萄糖醛酸互变以及泛酸和辅酶A生物合成参与了PND 23时睾丸的发育。

结论：早期母体暴露于纳米塑料颗粒可能引起小鼠雄性后代睾丸发育障碍，这可能是由于激素合成和能量产生等代谢途径的紊乱所调节的。

关键词：纳米塑料；雄性后代；睾丸；生殖毒性；跨代毒性

通讯作者：任利华，E-mail：renlihua@bjmu.edu.cn

T09-0030

生命早期昼夜节律紊乱对肝脏糖脂代谢的影响及褪黑素干预的小鼠实验研究

吴小莉，李思澄，曾　婷，曾博研，张　波*

（南方医科大学公共卫生学院食物安全与健康研究中心，广东 广州　510515）

摘要：目的　昼夜节律紊乱引发的肝脏时钟失调可导致代谢稳态失衡，增加代谢综合征发生风险。然而，生命早期慢性光照周期相移（CRD）的发育毒性效应及其分子机制尚不明确，与此同时，基于内源性褪黑素分泌节律的靶向干预策略是否可逆转肝脏糖脂代谢紊乱仍有待阐明。**材料和方法：**使用C57BL/6J小鼠，母鼠怀孕第10天（GD10）至断乳（PND21）每三天颠倒光照周期，并在光照期或黑暗期通过饮水补充0.4 mg/mL浓度褪黑素。于授时因子时间第4个小时（Zeitgeber time 4，ZT4）、ZT16或24小时内7个时间点处死母鼠及PND1-PND3、PND21、PND42仔鼠，收集肝脏组织及血清。qPCR检测肝脏时钟基因及代谢相关

时钟控制基因的表达情况；ELISA法检测血清褪黑素的水平；液相色谱-串联质谱法检测血清脂肪酸的水平。**结果：**在PND1-PND3小鼠中，CRD使肝脏时钟基因表达受到抑制，ZT4时糖异生及ZT16时胰岛素信号转导过程受到干扰。母鼠ZT16时血清褪黑素降低且母鼠及PND1-PND3小鼠ZT16时肝脏褪黑素受体基因（Mtnr1b）的表达量上调。在PND21小鼠中，光照期补充褪黑素与黑暗期补充褪黑素使小鼠体重降低，黑暗期补充褪黑素降低雌鼠肝脏器系数并改善CRD引起的血清甘油三酯、总胆固醇水平升高，激活雌鼠黑暗期糖异生相关基因表达以及脂质合成。在PND42小鼠中，光照期补充褪黑素与黑暗期补充褪黑素降低ZT4时雌鼠总胆固醇、雄鼠甘油三酯水平；葡萄糖糖耐量实验结果显示光照期补充褪黑素使雌性ZT4时的血糖峰值高于黑暗期补充，但ZT16时低于黑暗期补充。**结论：**生命早期昼夜节律紊乱通过干扰肝脏时钟基因的节律性表达，导致糖异生的抑制和脂质过度沉积，从而编程成年期代谢性疾病的发育源性表型。外源性补充褪黑素改善生命早期昼夜紊乱诱导的小鼠血脂失调、影响肝脏时钟及时钟控制基因的表达进行代谢适应，但存在时间窗口异质性及性别差异。

关键词：代谢综合征；生命早期；昼夜节律紊乱；褪黑素干预；肝脏糖脂代谢

通讯作者：张 波，E-mail：cnzhangbo@126.com

T09-0031

儿童性早熟血浆样本的多组学平行分析方法建立

张睿佳，王许淙，徐顺清*
（海南大学，海口 570228）

摘要：儿童性早熟是指女童在8岁前、男童在9岁前出现第二性征发育，不仅影响儿童的生理和心理健康，还增加家庭经济负担。儿童性早熟的病因复杂，近年来环境病因（如内分泌干扰物）成为新兴研究焦点（Peralta and Lizcano，2024）。流行病学研究发现，中等浓度多环芳烃暴露的男孩睾丸发育提前风险显著升高（Wang *et al.*，2024）。值得注意的是，内分泌干扰物常以混合物形式存在，单一化学物质研究难以反映真实的暴露场景。与性发育时间关联的生物标志物也有待进一步研究。因此，亟需针对儿童性早熟的生物样本，建立多维度高通量非靶筛查方法（包括暴露组、代谢组、脂质组）。

本研究通过有机试剂的不同组合和不同的前处理方式，实现对单个儿童性早熟血浆样本的暴露组、代谢组、脂质组同步提取，基于液相色谱-高分辨质谱联用技术，建立了涵盖多组学的平行分析方法，拟将此方法应用在与儿童性早熟相关化学物质和生物标志物的联合筛查中（图1）。样本分别经过数据非依赖性采集模式（DIA）、SWATH静态窗口、SWATH可变窗口这3种质谱扫描模式，结果显示IDA扫描模式检出的特征峰最多，其次是SWATH可变窗口模式，最后是SWATH静态窗口模式。在DIA模式下共检出11，292征峰，通过开源数据库、模拟数据库和模拟碎片信息，鉴定置信水平为3以上的候选化合物2212种，峰面积范围为1000 ~ 1.29×10^7。其中，检出的环境污染物主要包括常见的食品添加剂、药物、全氟和多氟化合物、增塑剂等多种类别，同时也检出大量的人体小分子代谢物（如氨基酸、有机酸）和脂质。为了评估多组学平行分析方法的线性范围，对100 μL血浆样本进行1、2、4、8、16、32、64、128、256、512倍稀释，筛选低、中、高峰面积的代表性化合物进行分析，结果显示这些代表性化合物呈现了良好的线性，有61%化合物在血浆样本被稀释128倍能检出，有54%化合物在256倍时仍能检出，这个结果表明此方法具有较宽的线性范围。本研究建立的多组学平行分析方法，扩大了样本的检测范围及节约了时间和成本，同步整合暴露组、代谢组和脂质组分析，将为儿童性早熟血浆的暴露标志物和生物标志物筛查及机制解析提供强有力的技术支持。

关键词：儿童性早熟；多组学；非靶向筛查；平行分析法

通讯作者：徐顺清，E-mail：xus@hainanu.edu.cn

T09-0032

孕期内分泌干扰物暴露与生殖激素的关联：基于出生队列的重复测量研究

杨 鹏，徐顺清，黄 莎*
（海南大学环境科学与工程学院，海口 570228）

摘要：背景 内分泌干扰物（Endocrine-Disrupting Chemicals，EDCs）可能通过干扰孕期母体生殖激素影响母婴健康。然而，孕期EDCs暴露与母体生殖激素的关系尚不明确。本研究旨在评估孕期母体尿液中EDCs与生殖激素的关联，并探讨胎儿性别的效应修饰作用。

方法：研究对象为2014-2015年间在武汉妇女儿童医疗保健中心招募的459名孕妇，采集其早、中和晚三期尿液样本，测量19种EDCs（包括8种邻苯二甲酸酯代谢物、3种对羟基苯甲酸酯、4种双酚、3种二苯甲酮和三氯生）及8种生殖激素（雌酮、雌二醇、雌三醇、睾酮、脱氢表雄酮、孕酮、17-羟基孕酮和孕烯醇酮）的浓度。采用线性混合效应模型评估单一内分泌干扰物与生殖激素的关联，并通过分位数g计算模型（Quantile G-Computation，QGC）分析EDCs混合物对生殖激素的影响及其各组分所占权重。此外，两种模型均按胎儿性别分层分析，以探讨性别的效应修饰作用。模型均校正了母亲年龄、教育程度、收入、孕前BMI、吸烟状态、产次、胎儿性别和孕周等协变量。

结果：线性混合效应模型结果显示，尿液中多数邻苯二甲酸酯代谢物和对羟基苯甲酸酯的浓度每增加一个四分位数时与多数生殖激素水平呈显著正相关（P<0.05），仅邻苯二甲酸单乙基己基酯（MEHP）与雌三醇呈显著负相关−1.4%（95%CI：−1.9，−0.9）。在酚类化合物中，4-羟基-二苯甲酮（4-HBP）与八种生殖激素水平均呈显著正相关（P<0.05）。相反，双酚S（BPS）和双酚AF（BPAF）分别与脱氢表雄酮和孕烯醇酮呈显著负相关−0.7%（95%CI：−1.4，−0.1）；−1.0%（95%CI：−1.7，−0.3）。性别分层分析显示，EDCs暴露对怀男胎孕妇的生殖激素正相关效应更为显著。QGC模型结果表明，当19种EDCs混合物浓度增加一个四分位数时，与除雌二醇和雌三醇外的生殖激素均呈显著正相关（P<0.05）。其中，睾酮关联最强，变化幅度为87.1%（95%CI：61.0，115.8）。权重分析进一步揭示，EDCs混合物与生殖激素的显著正相关主要是由邻苯二甲酸酯代谢物（如MEHP、MnBP）和4-HBP驱动，其中MEHP对睾酮的权重为0.21，双酚类（BPF：0.11，BPAF：0.12）在睾酮关联中也具有较高贡献。按性别分层的QGC分析进一步显示，EDCs混合物对怀男胎孕妇的雌酮、雌二醇、17-羟基孕酮和孕烯醇酮的水平呈显著正相关（P<0.05），而在女胎孕妇中，混合物与雌三醇呈显著负相关-19.3%（95%CI：−32.7，−2.9），主要由邻苯二甲酸单（2-乙基-5-氧己基）酯（MEOHP）、邻苯二甲酸正单丁酯（MnBP）和4-HBP驱动，所占权重分别为−0.22、−0.23和−0.19。

结论：本研究基于孕期重复尿液样本进行暴露评估，结果表明，孕期暴露于某些EDCs可能干扰母体生殖激素的水平。此外，单一污染物和混合物模型均表明胎儿性别对激素关联具有效应修饰作用。

关键词：内分泌干扰物；生殖激素；孕期；混合物；胎儿性别

通讯作者：黄 莎，E-mail：huangsha@hainanu.edu.cn

T09-0033

芳香烃受体介导PFOSA对斑马鱼胚胎的神经发育毒性

陈品屹，王 康，陈 涛*，张 洁*
（苏州大学公共卫生学院，江苏 苏州 215123）

摘要：目的 全氟辛烷磺酰胺（PFOSA）是最常见的全氟化合物之一全氟辛烷磺酸盐（PFOS）的直接前体，广泛分布于环境与人体血清中。已有研究表明，PFOSA具有心脏毒性、肝毒性及肾毒性，但其对神经发育的影响尚不明确。本研究利用斑马鱼胚胎模型，旨在评估PFOSA的神经发育毒性及芳香烃受体（AhR）在其中的作用。

材料和方法：将受精后2小时（hpf）斑马鱼胚胎持续暴露于不同浓度的PFOSA（0、6.25、12.5、25、50 μg/L），收集72 hpf斑马鱼胚胎，解剖镜下观测其发育情况，利用DanioVision斑马鱼行为轨迹跟踪系统检测行为变化。提取头部RNA，通过RT-qPCR方法检测mRNA表达。利用二氯二氢荧光素二乙酸酯（DCFH-DA）探针检测活性氧水平，以吖啶橙染色检测细胞凋亡。

结果：我们发现PFOSA以剂量依赖的方式引起斑马鱼胚胎发育异常，降低运动能力，减少运动距离。PFOSA暴露还导致elavl3和a1-tubulin等神经发育相关基因表达下调，并存在剂量依赖效应。进一步研究发现PFOSA引起剂量依赖性的斑马鱼胚胎脑部氧化应激及细胞凋亡。加入AhR小分子抑制剂CH-223191，可以恢复PFOSA导致的发育异常及运动能力下降，同时缓解PFOSA引起的斑马鱼胚胎脑部氧化应激和细胞凋亡。

结论：PFOSA通过AhR引起氧化应激和细胞凋亡，并干扰神经发育相关基因表达，从而对斑马鱼胚胎产生神经发育毒性。

关键词：全氟辛烷磺酰胺；芳香烃受体；氧化应激；细胞凋亡；神经发育

通讯作者：陈 涛，E-mail：tchen@suda.edu.cn；张 洁，E-mail：zhangjie_78@suda.edu.cn

T09-0034

高同型半胱氨酸血症影响胎儿生长和母胎界面血管生成的机制研究

李素娟，高 远，张 偲，罗小平*
（华中科技大学同济医学院附属同济医院，武汉 430030）

摘要：目的 孕期高同型半胱氨酸血症（HHcy）与胎儿宫内生长受限（IUGR）的发生密切相关，但具体机制目前还不清楚。本研究旨在明确HHcy对胎鼠宫内生长和母胎界面血管生成的影响及可能机制。

方法：通过给予受孕SD大鼠2% 高甲硫氨酸饮食（HMD）构建孕期HHcy动物模型。在E10天、E14天和E20天分别对胎鼠体重和母胎界面血管密度进行分析，以评估HHcy对胎鼠宫内发育和母胎界面血管生成的影响。为了探索HHcy损伤母胎界面血管生成的可能机制，提取原代蜕膜基质细胞（DSC），用同型半胱氨酸（Hcy）处理后检测DSC VEGFA表达和细胞培养上清中VEGFA的分泌情况，并将细胞培养上清作为人脐静脉内皮细胞（HUVEC）的条件培养基进行小管形成实验和划痕实验，以验证细胞培养上清中VEGFA浓度改变对内皮细胞体外血管生成的影响。为进一步探索HHcy影响母胎界面血管生成的机制，对蜕膜进行RNA测序，通过脂质含量和脂质代谢相关分子的检测对测序结果进行验证，发现了在其中可能起关键作用的分子CD36。用CD36抑制剂磺基-N-琥珀酰亚胺油酸钠（SSO）和/或Hcy处理DSC后，检测CD36、VEGFA的表达以及细胞上清中VEGFA的浓度并结合小管形成实验和划痕实验，评估DSC中CD36对VEGFA分泌的调节作用。

结果：给予受孕SD大鼠HMD 10天时即可诱导轻度的HHcy，到E20天时则更为明显。从E10天至E20天，HMD组胎鼠体重和母胎界面血管密度均降低。细胞实验发现，HHcy组DSC VEGFA的表达和分泌减少。用DSC细胞培养上清作为HUVEC的条件培养基，发现HHcy组条件培养基处理的HUVEC成管能力和细胞迁移能力受损。蜕膜RNA测序发现HHcy组蜕膜脂质代谢相关通路发生富集。检测蜕膜和DSC中脂质代谢相关分子的mRNA和蛋白表达，发现在HHcy组的蜕膜和DCS中CD36的表达变化最为明显且一致，提示CD36可能是HHcy组蜕膜组织脂质代谢改变的关键分子。在基础状态下，CD36抑制剂SSO可使NC组DSC中VEGFA的表达和分泌增加，但未增强NC组DSC上清对HUVEC体外成管和细胞迁移率的促进作用。同时给予HHcy处理时，SSO可改善因HHcy处理导致的VEGFA表达和分泌减少，并改善因HHcy处理导致的DSC上清对HUVEC体外成管和细胞迁移率的抑制作用。

结论： HHcy可导致胎鼠IUGR，可能是通过上调DSC中CD36的表达导致蜕膜脂质代谢紊乱，进而抑制VEGFA的表达和分泌，最终影响血管生成。

关键词：高同型半胱氨酸血症；胎儿宫内生长受限；母胎界面；血管生成；脂质代谢

通讯作者：罗小平，E-mail：1274756667@qq.com

T09-0035

肠道普雷沃氏菌通过影响L-精氨酸代谢调控小于胎龄儿追赶生长的机制研究

田安然[1,2]，张　偲[1,2*]，罗小平[1,2*]

（1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科学系，武汉　430030；2. 儿童遗传代谢内分泌罕见病湖北省重点实验室，武汉　430030；3. 湖北省儿童生长发育和代谢性疾病临床医学研究中心，武汉　430030）

摘要：小于胎龄儿（SGA）追赶生长失败（non-catch-up growth，NCG）发生率较高，严重影响其近期发育与远期健康。然而，其潜在机制尚不明确，临床干预手段亦极为有限。近年来研究表明，肠道菌群在调控宿主线性生长方面具有重要作用，但其在SGA追赶生长中的功能尚未被系统阐明。我们构建了NCG-SGA大鼠模型，发现其表现为生长激素（GH）分泌减少、生长板软骨细胞分化障碍，并伴随显著的肠道菌群失调，尤以普雷沃氏菌属（*Prevotella*）丰度降低最为突出。相关性分析显示，*Prevotella*丰度与血清L-精氨酸水平呈显著正相关。干预实验进一步证实：粪菌移植可显著提升NCG-SGA大鼠的L-精氨酸水平并促进其追赶生长；L-精氨酸补充亦可上调GH分泌，改善软骨发育。此外，临床SGA患儿的回顾性分析亦发现，其血清L-精氨酸水平与身高Z评分呈显著正相关。上述结果提示：SGA子代中肠道菌群失调、*Prevotella*减少可导致L-精氨酸供应不足，继而影响GH轴功能及软骨细胞分化，最终导致追赶生长障碍。本研究拟联合临床队列研究、动物与细胞模型及多组学技术，系统解析肠道菌群介导的SGA追赶生长调控机制，旨在为该类儿童的预测性指标筛选及干预策略提供理论基础与新思路。

关键词：小于胎龄儿；追赶生长失败；肠道菌群；L-精氨酸；生长激素；普雷沃氏菌

作者简介：田安然，E-mail：anrantian@hust.edu.cn，

通讯作者：张　偲，E-mail：caizhang@tjh.tjmu.edu.cn；罗小平，E-mail：xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

T09-0036

父体多代肥胖升高子代精子发生障碍易感性的机制研究

熊永伟，王　华

（安徽医科大学公共卫生学院卫生毒理学系；环境毒理学安徽高校省级重点实验室；安徽合肥）

摘要：目的　肥胖是男（雄）性生殖损伤的重要危险因素。然而，父体多代肥胖对子代生育力的影响及其机制尚不清楚。本研究通过动物实验、细胞研究以及人群调查相结合思路阐明父体多代肥胖对子代精子发生障碍易感性的影响及其m6A修饰机制。

方法：本研究具体实验方案如下：①通过建立父体多代肥胖动物模型并给予m6A修饰抑制剂STM2457以及子代小鼠睾丸局部注射AAV9-Wt1等处理，探讨WT1介导的视黄酸抑制在多代父体肥胖加重子代精子发生障碍易感性中的作用及机制。②通过给予小鼠支持细胞Mettl3 siRs处理并通过RNA稳定性、双荧光素酶报告和IGF2BP1-RIP等实验，解析Wt降低的m6A修饰机制。③通过人群病例-对照研究，验证男性体重指数与精子m6A水平和精子质量的关联。

结果：本项目在成功建立父源性不育症动物模型基础上，发现父体多代肥胖升高子代精子发生障碍易感性；基于m6A-mRNA&lncRNA表观转录组芯片、RNA测序以及生物信息学分析，发现父体多代肥胖降低子代睾丸Wt1表达和升高其m6A修饰水平；通过睾丸局部注射AAV9-Wt1，揭示Wt1下调介导的视黄酸信号受阻在多代父体肥胖加重子代精子发生障碍易感性中发挥关键作用；通过体内m6A修饰抑制剂STM2457处理和体外Mettl3 siRs，阐明精子源m6A修饰水平升高对多代父体肥胖下调子代睾丸Wt1表达的影响；最后，基于人群病例-对照研究验证精子m6A水平与体质指数存在正向关联，与精液质量存在负向关联。

结论：多代父体肥胖通过下调Wt1 mRNA表达，逐渐升高子代精子发生障碍易感性，且METTL3介导

的精子m6A修饰参与父体肥胖引起子代睾丸Wt1 mRNA稳定性降低。该研究结果为筛选父体不良因素暴露损害子代精子发生的表观遗传标志物提供实验证据，也为今后制定父源性不育症的早期防治策略提供重要参考。

关键词：代际效应；父体多代肥胖；精子发生；m6A修饰

基金项目：国家重点研发计划（2022YFC2702904）

通讯作者：熊永伟，E-mail：xiongyongweidev@126.com；王 华，E-mail：wanghuadev@126.com

T09-0037

RASGRP1通过调控GBP5活性促进NLRP3炎性小体的激活和神经炎症加重糖尿病相关的认知障碍

李唯依，周杰灿*

（南华大学第一附属医院，湖南 衡阳 421001）

摘要：目的 本项研究旨在探究RASGRP1在糖尿病认知障碍中的作用，以揭示其调节神经炎症和焦亡的作用机制，这将为糖尿病认知障碍的发病机制提供新的认识，并为开发相关治疗策略提供理论依据。

材料和方法：采用高脂饮食诱导和链脲佐菌素注射建立糖尿病模型。通过CRISP/Cas9系统建立基因敲除鼠。采用采用NISSL染色、HE染色观察海马的病理变化。Morris水迷宫试验、Y型迷宫、新型物体识别实验评估认知功能。采用免疫荧光染色和ELISA法观察神经元的存活和炎症反应。采用western blot、免疫荧光和流式细胞术检测NLRP3炎性体和焦亡情况。采用RNA -seq方法阐明RASGRP1调控神经炎症和焦亡的机制。

结果：① RASGRP1在T2DM小鼠海马组织和体外AGE诱导的SH-SY5Y细胞中表达上调，并提示与认知障碍相关。② 敲除RASGRP1可增加神经元数量，改善学习记忆功能。③ 敲除RASGRP1促进了体内神经元的存活，降低了海马中认知障碍蛋白BACE1、小胶质细胞标志物IBA-1、炎性细胞因子的表达水平。④ RASGRP1可能通过促进NLRP3炎性小体的激活介导的神经炎症参与糖尿病相关的认知功能障碍。在SH-SY5Y细胞分别敲低和过表达 RASGRP1，RASGRP1可以正向调控NLRP3的表达。敲除RASGRP1后，糖尿病小鼠NLRP3、caspase-1的荧光强度降低，体外敲除RASGRP1可下调AGE诱导的SH-SY5Y细胞NLRP3、caspase-1、IL-18的蛋白表达，抑制焦亡。⑤ 从机制上，RASGRP1通过GBP5促进NLRP3炎性小体的激活和神经炎症，从而加重糖尿病认知障碍。RASGRP1和GBP5之间相互作用，从而促进NLRP3炎性小体的激活和组装。

结论：糖尿病状态下海马中RASGRP1表达上调是促进神经炎症和局灶性死亡的关键因素，抑制RASGRP1表达可减轻认知功能障碍和神经元损伤。 RASGRP1-GBP5-NLRP3信号通路是糖尿病认知障碍中参与神经炎症和焦亡过程的新机制。内源性RASGRP1的特征性变化可能参与了糖尿病相关认知缺陷的发病机制，可能是预防糖尿病认知缺陷的关键分子靶点和靶点。

关键词： RASGRP1；糖尿病认知障碍；NLRP3炎性小体；GBP5；神经炎症

基金项目： 国家自然科学基金项目（82003872）；湖南省自然科学基金项目（2022JJ50163）；湖南省自然科学基金项目（2023JJ20034）；湖南省自然科学基金项目（2024JJ9371）；湖南省卫生健康高层次人才科研项目（R2023074）；湖南省临床医疗技术创新引导项目（2020SK51823）；湖南省临床医疗技术创新引导项目（2021SK51828）；湖南省临床医疗技术创新引导项目（2021SK51823）；湖南省重大慢性疾病药物评价临床医学研究中心（2023SK4040）；湖南省科技创新计划项目（2023RC3173）

作者简介： 李唯依，E-mail：1967546326@qq.com

通讯作者：周杰灿，E-mail：zhoujiecan@fsyy.usc.edu.cn

T09-0038

基于多组学分析探究强的松龙暴露所致斑马鱼整体和多器官发育毒性特征及其共性靶标

王佳琪[1]，郭　喻[2,3]，汪　晖[2,3,*]，陈廖斌[1,3*]

（1. 武汉大学中南医院骨科关节与运动医学科；2. 武汉大学基础医学院药理学系，武汉　430071；
3. 发育源性疾病湖北省重点实验室，武汉　430071）

摘要：目的　强的松龙作为合成类糖皮质激素已广泛应用于妊娠期自身免疫性疾病及感染的治疗，且具有较为宽泛的适用剂量及疗程。有研究提示，孕期外源性糖皮质激素暴露存在发育毒性，但目前缺乏对强的松龙发育毒性特点的系统性研究。本研究拟通过构建斑马鱼强的松龙暴露（prednisolone exposure，PLE）模型，观察多器官发育毒性特点并探究共性靶标。

方法：通过不同浓度（0.01、0.05、0.5、5、50、100 μM）强的松龙斑马鱼5 dpf暴露，或不同时间（0～3、0～4、0～5 dpf）强的松龙斑马鱼100 μM暴露，构建斑马鱼PLE模型。检测5、16 dpf斑马鱼的肝脏、肾间腺、骨、软骨、脑和心脏形态及功能发育相关基因mRNA表达，评估多器官形态和功能发育情况及相关通路表达改变。同时进行5 dpf全鱼非靶向代谢组测序和全转录组测序，筛选并进一步验证诱导多器官发育不良的关键分子靶标。

结果：研究表明，PLE可致斑马鱼近期/远期肾间腺、脑、肝脏、心脏、骨、软骨形态和功能发育不良，具有量效关系、时效关系和器官敏感性差异。其中，高浓度、长时间PLE所致多器官发育毒性更重，且器官敏感性排序依次为：肝脏、肾上腺、海马、成骨、软骨、心脏。多组学测序联合分析和斑马鱼整体干预实验均证实，强的松龙通过促进GR入核，与batf2启动子区结合并抑制其表达，同时募集CBP/p300组蛋白乙酰转移酶，从而使batf2启动子区组蛋白3赖氨酸9位乙酰化（H3K9ac）水平及表达降低，最终导致多器官发育不良及功能抑制。

结论：PLE可致斑马鱼GR活化，通过下调各脏器batf2启动子区H3K9ac水平及表达，导致肝脏、肾间腺、脑、骨、软骨和心脏等多器官发育不良。

关键词：强的松龙；糖皮质激素；batf2；表观遗传；多器官发育毒性

项目资助：国家重点研发计划（编号：2020YFA0803900）

通讯作者：汪　晖，E-mail：wanghui19@whu.edu.cn

T09-0039

YAP1表观遗重传编程介导地塞米松所致子代骨骼细胞转分化抑制与软骨内成骨迟缓

朱家永[1]，肖　浩[1,2*]，陈廖斌[1,2*]

（1. 武汉大学中南医院，武汉　430071；2. 发育源性疾病湖北省重点实验室，武汉　430071）

摘要：目的　孕期不良环境是导致子代软骨内成骨迟缓及成年后骨质疏松症的重要诱因。本研究旨在从表观遗传重编程决定骨骼细胞分化命运的新视角，揭示孕期地塞米松暴露（PDE）所致子代长骨发育不良和成年骨质疏松症易感的发生机制，为发现其早期防治靶标。

材料和方法：Wistar孕鼠在孕20～21日接受0.4 mg/kg·d地塞米松或等量生理盐水皮下注射，建立PDE动物。对子代大鼠进行骨形态、骨量、基因表达及表观遗传修饰检测，采用多种方法评估骨发育及细胞分化情况。

结果：PDE导致子代大鼠骨化中心发育迟缓、骨矿化延迟及成年后骨量低下。具体表现为初级骨化中心和次级骨化中心长度缩短，骨矿化面积减小，骨量减少。生长板增殖期软骨细胞向肥大化软骨细胞转变

增加，但肥大化软骨细胞向成骨细胞转分化受抑制，导致软骨内成骨迟缓。进一步研究发现，地塞米松通过激活糖皮质激素受体/ TET家族甲基化酶1（GR/TET1）信号，导致Yes相关蛋白1（YAP1）启动子区去甲基化，促进YAP1表达及入核。YAP1与转录因子Runt-相关转录因子2（RUNX2）发生蛋白互作，并抑制其转录活性，从而阻碍生长板软骨细胞向成骨细胞转分化。在体外实验中，不同浓度的地塞米松可抑制生长板软骨细胞的成骨矿化作用，降低成骨分化标志基因的mRNA和蛋白表达。而出生后早期通过sh-YAP1干预可改善PDE所致的软骨内成骨迟缓及骨量低下，从而证实了YAP1在这一过程中的关键作用。

结论：地塞米松通过上调GR/TET1信号，诱导YAP1启动子区去甲基化、高表达并促使其入核，进而抑制RUNX2转录活性，最终导致子代大鼠生长板软骨细胞向成骨细胞转分化障碍及骨量低下。本研究提出并证实了 YAP1 DNA甲基化及表达改变介导了生长板软骨细胞向成骨细胞转分化及软骨内成骨迟缓，且YAP1可作为早期防治靶标。这一发现为孕期不良环境导致骨发育不良及骨质疏松症易感的早期防治提供了新的思路和潜在靶点，同时也为孕期合理用药提供了科学依据。

关键词：孕期地塞米松暴露；生长板软骨成骨转分化；软骨内成骨迟缓；YAP1；表观遗传重编程

基金项目：国家重点研发计划（2020YFA0803900）；国家自然科学基金项目（82104301）

通讯作者：陈廖斌，E-mail：lbchen@whu.edu.cn

T09-0040

外源物致子代神经发育毒性的胆固醇稳态编程机制及预警防治研究

徐 丹

（武汉大学药学院）

摘要：研究工作聚焦于孕期外源物暴露（如药物、环境污染物等）对子代神经发育的潜在影响，特别是其在认知与情感障碍等疾病易感性方面的作用。尽管外源物对子代发育的影响已被广泛关注，但其具体机制，尤其是通过改变胆固醇代谢等生物过程的影响，尚不明确。为此，我们围绕这一科学问题展开系统研究，探索孕期外源物如何通过胆固醇代谢的编程效应影响子代神经发育。研究首先揭示了孕期外源物暴露引起胆固醇代谢失衡，导致海马突触发育损伤，从而增加IUGR子代在认知和情感障碍方面的易感性。通过进一步的机制研究，我们发现ABCG1在胆固醇代谢过程中发挥了核心作用，成为该过程中的关键调控分子。基于这一发现，我们提出了24S-羟基胆固醇作为IUGR子代神经发育损伤的预警标志物，并验证其在临床应用中的潜力，为早期诊断提供了重要线索。此外，项目还创新性地构建了基于ABCG1的斑马鱼药物神经发育毒性筛选体系，成功验证了多种常用妊娠期药物对神经发育的毒性作用，为妊娠期药物的安全评估提供了新的筛查工具。同时，研究团队还开发了靶向递送ABCG1的纳米颗粒技术，该技术能够显著上调星形胶质细胞中ABCG1的表达，缓解神经发育损伤，为胎源性疾病的精准治疗提供了新的技术平台。本研究不仅深入阐明了外源物暴露引发的胆固醇代谢编程机制，还提出了24S-羟基胆固醇作为早期预警标志物的创新性应用，进一步推动了胎源性神经发育疾病的早期诊断和防治策略的研究。通过构建新的筛选体系和治疗技术，项目为未来相关疾病的临床诊疗提供了新的思路，具有重要的科学价值和临床应用前景。

关键词：外源物；神经发育；胆固醇；预警标志物；临床诊疗

通讯作者：徐 丹，E-mail：xuyidan70188@163.com

T09-0041

哺乳动物中蛋白质翻译与降解在调控合子基因激活中的关键作用

张奕然，周立全*

（华中科技大学同济医学院生殖健康研究所，湖北 汉口 430000）

摘要：目的 植入前胚胎中的转录在发育程序中起着关键作用。在小鼠和人类早期胚胎的合子基因组

激活(ZGA)的过程中,ZGA 基因的短暂表达对于建立和维持全能性有不可或缺的作用。由于哺乳动物着床前胚胎中存在大量母源转录本,且研究材料有限,对其转录活性的定量分析一直具有挑战性。本研究通过对延伸状态的RNA聚合酶II进行定量,分析了小鼠和人类着床前胚胎的全基因组转录活性。

材料:采用ICR品系小鼠为主要动物模型,CHX、MG132药物。

方法:通过小鼠促排以及体外受精获得不同时期的早起胚胎,收集并进行RfTAC-seq实验收集丝氨酸(Serine 2)磷酸化的Pol Ⅱ在基因组上所富集的信号来定量基因的转录延伸水平,从而更精确地反映早期胚胎的基因转录活性。

结果:①本研究中,绘制了小鼠不同发育阶段的全基因组转录活性图谱,并发现在E2C-L2C和8C-Mla阶段有两波转录活动明显增强,表明了发育程序的周期性协调;根据单个基因的动态转录活动生成了6个基因簇,其中包括可能在全能性的建立和维持中发挥重要作用的ZGA-E2C 和 ZGA-L2C 两个ZGA基因簇。特别的是,人类胚胎中也存在类似的 RfTAC-seq 信号富集模式,并且发现早期胚胎的初始转录波早在2细胞段就开始逐渐增强。

②根据CHX/MG132药物处理实验,发现ZGA的激活和沉默过程均受到蛋白质翻译/降解事件的调节,而母体衰老的人类胚胎中也发现了蛋白质翻译/降解功能的受损。经过数据以及实验分析发现母体衰老的蛋白翻译/降解异常可能通过影响 RNA 剪接来调控 ZGA的激活和沉默,从而影响早期胚胎发育,而 CDK9似乎是 RNA 剪接事件的关键下游因子之一。

③此外,线粒体动力学调节因子 MFN1 在母体衰老的早期胚胎中表达水平异常,通过显微注射降低小鼠的MFN1水平也能够导致蛋白质翻译/降解过程的紊乱以及ZGA的受损。

结论:本研究中为了检测和量化单个基因的转录活性,提出了RfTAC-seq 的方法,它可以定量哺乳动物基因组中活跃延伸的 Pol Ⅱ的富集情况。系统地分析了小鼠和人类植入前胚胎的转录活动模式,并阐明了ZGA的建立和维持受蛋白质翻译/降解的调控,而母体衰老可能会通过此途径影响胚胎的 ZGA 活性。该研究为哺乳动物植入前胚胎中 ZGA 基因的转录调控研究提供了新视角。

关键词:生殖发育

作者简介:张奕然,E-mail:d202482137@hust.edu.cn

通讯作者:周立全,E-mail:zhouliquan@hust.edu.cn

T09-0042

孕期用药与子代健康

汪 晖

(武汉大学基础医学院,发育源性疾病湖北省重点实验室, 武汉 430071)

摘要:孕期用药现象十分常见,且慢病发病率的增加、孕妇平均年龄的上升也导致孕期用药会更加频繁和多样。宫内胎儿处于动态发育和可塑性阶段,易受孕期用药的影响,而孕期用药对胎儿发育的影响取决于母体-胎盘-胎儿生物学单位的变化。孕期用药不仅由于孕妇自身的生理变化而影响药物的体内过程,更重要的是大多数药物可通过胎盘屏障进入胎儿体内,而胎儿因处于细胞增殖、分化高度活跃时期而对暴露的药物较母体更为敏感,从而带来近期和远期危害。在近期危害方面,药物可通过直接细胞毒性而导致胚胎死亡、胎儿畸形及生长受限;在远期危害方面,药物通过干扰母体-胎盘-胎儿内环境,诱导关键发育基因的表观遗传重编程,从而引发多器官发育轨迹偏移,导致成年期代谢综合征及相关代谢性疾病、神经精神疾病等疾病的易感性增加。

虽然大量证据提示,孕期用药可导致子代多器官发育毒性、功能稳态改变及成年慢性疾病易感,但其发病机制尚没有完整、系统的理论体系。已知宫内时期胎儿发育所具有的可塑性变化,使得孕期母体用药不仅可能影响胎儿的宫内发育,还可能通过诱导胎儿各器官发育编程,增加其出生后的慢性疾病易感性。其

发生机制与多器官的表观遗传修饰、信号通路异常及功能稳态改变有关。值得注意的是，神经内分泌代谢发育编程在此过程中发挥枢纽作用。例如，糖皮质激素、胰岛素样生长因子及下丘脑-垂体-靶腺轴（肾上腺/甲状腺/性腺）的编程异常，可破坏器官间信号网络稳态，而微生物-肠道-器官轴等新机制的揭示，进一步阐释了药物通过内分泌微环境失衡触发跨器官交互障碍的路径。

孕期用药是胎源性疾病的重要风险因素之一，生育期男女防止药物暴露是避免胎源性疾病发生的最有效措施。然而，孕期因母体或胎儿疾病常需治疗用药，故充分权衡孕期用药的有效性与安全性，在选药和用药方面进行全面综合考虑，并前瞻性地对有可能引起不良反应的药物采取相应预防措施。当前药物发育毒性相关胎源性疾病的研究处于基础阶段，发育毒性标志物因胎儿发育的特殊性更具复杂性，需整合多学科方法开发高敏感性标志物。人群研究受到伦理与评估难度等挑战，动物模型是常用手段，而体外实验技术因规避动物实验局限在毒性评价中愈发关键。多组学技术通过多维度联合分析，可从分子层面解析药物对胎儿发育编程的多途径影响，从而为揭示胎源性疾病复杂机制及优化干预策略提供技术支撑。

关键词：孕期用药；子代健康；胎儿编程；胎源性疾病；生物标志物

基金项目：国家重点研发计划（2020YFA0803900）；国家基金重点项目（82030111）

通讯作者：汪 晖，E-mail：wanghui19@whu.edu.cn

T09-0043

生命早期肠道菌群定植影响高脂饮食喂养小鼠成年期肝脏脂质沉积易感性

朱妍妍[a,1]，董 鑫[a,1]，周 浩[a]，李泽燕[a]，王 博[a]，宋亚平[a]，刘志兵[b]，路 雪[a]，张医浩[a]，黄以超[a]，王 华[a,*]，徐德祥[a,*]

（a. 安徽医科大学公共卫生学院卫生毒理学系和环境毒理学安徽高校省级重点实验室，安徽 合肥 230032；b. 安徽医科大学第二附属医院，安徽 合肥 230601）

摘要：代谢相关脂肪性肝病（Metabolic Associated Fatty Liver Disease，MAFLD）全球患病率呈上升趋势。“健康与疾病发育起源”学说认为，MAFLD的形成贯穿整个生命周期，但起源于生命早期。本研究旨在探讨高脂饮食喂养小鼠中，生命早期肠道微生物群定植对成年期肝脏脂质积累易感性的影响。母鼠孕第13天到子代出生后7天灌胃暴露不同剂量阿莫西林Amoxicillin（AM）。16S rRNA测序检测孕鼠分娩时，子代4周，12周的肠道菌群改变情况；宏基因组检测子代12周肠道菌群结构和功能的改变；油红O染色和肝脏脂质组学评估肝脏脂质沉积情况；转录组学检测肝脏脂代谢相关基因表达情况；胆汁酸谱检测粪便胆汁酸改变情况。结果显示，围生期抗生素暴露会加剧高脂饮食喂养的雄性后代成年期的肝脏脂质积累，并改变其肝脏脂质组成。围生期抗生素暴露不影响成年后代肝脏脂质代谢相关基因表达，而是通过抑制肠道胆汁酸代谢、减少次级胆汁酸生成，从而促进膳食脂质吸收。从机制上看，围生期抗生素暴露通过破坏生命早期肠道菌群定植，永久性降低了微生物群落物种多样性，损害了其结构和功能。在哺乳期补充乳酸菌可改善肠道菌群定植和胆汁酸代谢，从而缓解高脂饮食诱导的肝脏脂质沉积。这些结果表明，在高脂饮食喂养小鼠中，生命早期肠道菌群定植的破坏会通过促进肠道脂质吸收，增加成年期肝脏脂质积累的易感性。哺乳期补充益生菌可能是预防成年期MAFLD易感性的有效策略。

关键词：代谢相关脂肪性肝病易感性；肠道菌群定植；阿莫西林；围生期；胆汁酸

[1]共同一作。

通讯作者：徐德祥，E-mail：xudex@126.com；王 华，E-mail：wanghuadev@126.com

T09-0044

LYQ喷雾剂幼龄大鼠重复口腔给药10周毒性伴随免疫原性试验

林春琴，周 益，罗文婕，金嘉璐，王金成，翁勤洁*
（浙江大学药物安全评价研究中心，杭州 浙江 310058）

摘要：目的 LYQ是一种儿童疱疹性咽峡炎的治疗药物，其在幼龄动物中的发育毒性和免疫原性尚未完全阐明。本试验主要研究出生4天的SD大鼠重复10周经口腔（口腔黏膜）给药给予LYQ后，观察动物所出现的毒性反应，评估受试物对幼龄动物生长与发育以及免疫原性的作用，是否有存在因与年龄有关的敏感性差异而产生新的或独特的毒性发现，为该药物儿科人群临床使用提供参考依据。

材料和方法：F0代妊娠SD大鼠分娩后于PND4（出生后第4天，出生当天记为PND0）筛选出46窝健康且体重均匀的F1代大鼠（每窝5雌5雄），阴性对照组10窝，受试物低、中、高剂量组各12窝，共460只，雌雄各半。阴性对照组和受试物低、中、高剂量组分别采用灌胃针和注射器通过口腔给药方法将相应对照品或受试物给予至动物口咽部，从PND4开始每天给药1次至PND73，从PND74停药观察至PND101。（1）毒理学研究：①临床症状：死亡和濒死情况，摄食量、体重变化、眼科检查、发育检查等。②临床病理学：血液学、血凝、血清生化和尿液指标。③组织病理学：对动物进行大体解剖、脏器称量，保存和固定主要脏器，异常组织进行组织病理学检查，对保留睾丸进行生精过程定性评估。（2）免疫原性/抗药抗体检测：于PND4（给药前）、PND32（给药前）、PND73（给药前）、PND102进行采样，采用经验证的高灵敏度的电化学发光法测定血清中LYQ抗药抗体情况。

结果：（1）毒理学研究：①临床症状：PND4至PND101内各组动物未出现死亡、濒死，未观察到明显异常的临床症状，摄食量、体重变化、眼科检查、发育检查也未见明显改变。②临床病理学：血液学、血凝和血清生化和尿液指标均未见受试物相关不良改变。③组织病理学：脏器绝对重量、脏体系数和脏脑系数均未见统计学差异，未见受试物给药相关的组织病理学改变。（2）免疫原性/抗药抗体检测：PND4（给药前）、PND32（给药前）、PND73（给药前）、PND102，阴性对照组和受试物低、中、高剂量组用电化学发光法均未检测到LYQ抗药抗体。

结论：本试验条件下，SD大鼠从PND4开始至PND73每天1次经口腔给药给予60万IU/kg、180万IU/kg、360万IU/kg剂量LYQ，观察至PND101，临床症状观察、生长发育、摄食量、性发育、临床病理学、解剖病理学、中枢神经系统、免疫系统均未观察到受试物相关的不良影响，未观察到不良反应剂量水平为360万IU/kg，LYQ连续给药10周后未检测到免疫原性反应。

关键词：LYQ；发育毒理研究；免疫原性

通讯作者：翁勤洁，E-mail：wengqinjie@zju.edu.cn

T09-0045

环境内质网应激与健康稳态调控

盛 夏
（海南大学生物医学研究院）

摘要：课题组以内质网为细胞环境应答的核心切入点，较为深入的探究了环境应激与健康稳态调控之间的机制关联，近年来取得的主要研究成果包括：

1. 发现了内质网环境应激响应的新规律

①内质网对环境污染物的应答规律：基于大型出生队列筛选出可能损伤认知发育的环境污染物，如二苯甲酮和邻苯二甲酸酯（Environ Int 2019）。进一步发现在复杂的内质网应激信号网络中，神经干细胞选择性激活 IRE1 等单一信号来应答二苯甲酮（Adv Sci 2021）或邻苯二甲酸酯（Cell Rep 2025）染毒，导致认知

发育损伤。同时，肿瘤细胞的内质网同样特异性激活IRE1单一通路来应答邻苯二甲酸酯，并启动代谢重编程介导化学致癌（Oncogene 2024a）。②内质网对其他环境因素的应答规律：发现肿瘤细胞的内质网在应答甾醇类激素和化疗药物时也会特异性激活IRE1通路，从而促进肿瘤的进展与化疗耐药（Adv Sci 2022；EMBO MM 2015）。科学价值：揭示了内质网特异性激活单个信号（而非传统认为的多通路协同）实现环境刺激精准应答的新规律，更新了细胞环境应激的理论体系，提示IRE1主导的内质网应激信号激活可能是环境因素毒作用的共性机制。

2. 阐明了内质网应激调控健康稳态的新机制

鉴于内质网在环境应答中的核心作用，深入理解其调控疾病的分子机理就显得尤为重要。①揭示了以IRE1为核心的致癌新环路：先后阐明了IRE1信号激活c-Myc癌基因的转录调控机制（Nat Commun 2019），及其与Wnt通路互作形成促癌环路的分子机理（Oncogene 2024b）；为靶向IRE1防治Myc或Wnt高表达肿瘤的临床实验奠定了理论基础。工作被他引200余次，入选ESI高被引论文，并被Nature Reviews配发亮点评述。②开发了靶向内质网应激防治肿瘤新方法：在阐明机制的基础上，率先提出内质网应激关键分子IRE1可成为特定分型肿瘤精准防治的新靶标（EMBO MM 2020）。为在此取得突破，合作发现热疗与植物提取物香豆素均能够影响IRE1信号和内质网稳态，在实验模型及肿瘤患者中展现出良好的抗癌效果，为靶向内质网应激干预疾病提供了新手段（Sci Transl Med 2025；APSB 2022）。科学价值：原创性的揭示了以IRE1为核心的致癌新环路与调控机制，并开发了可转化的靶向内质网应激新方法，实现了从毒性机制解析到疾病精准防治的突破。

3. 基于内质网应激构建了肿瘤风险预警新模型

①在人群水平明确了内质网应激与肿瘤演进的关联：利用人群多组学数据绘制了多种肿瘤的分子图谱，证实内质网应激是恶性肿瘤区别于正常组织的重要分子特征，揭示了内质网应激与多个肿瘤恶性指标的量化关系（Clin Transl Med 2022；Cancer Lett 2019）。②基于内质网应激构建了肿瘤预警新模型：通过筛选基因标签构建了可精确评价内质网应激程度的评分体系。基于应激评分构建了可灵敏识别神经内分泌型肿瘤的风险预警模型NEPAL，其在同类模型中表现出最高的特异性（Theranostics 2024）。运用NEPAL对肿瘤单细胞测序数据深度分析，发现一类从未被定义过的细胞新亚群，证明其与环境应答灵敏性和谱系可塑性等高危表型密切相关，可作为判定肿瘤恶性演进风险的重要指征（eBioMedicine 2024）。科学价值：描绘了内质网应激与肿瘤演进的人群关联图谱，提升了对肿瘤分子特征的认识，揭示了内质网应激程度与肿瘤恶性表型的量化关系，为高危肿瘤的精准识别与演化轨迹的动态预测提供了新方法。

通讯作者：盛 夏，E-mail：xsheng@hainanu.edu.cn

T09-0046

肠菌代谢物2-HB抑制MT-CO1表达介导FGR患儿线粒体功能障碍及远期MASLD易感

刘锦帆[1,#]，路小倩[1,#]，刘可欣[2,3,*]，汪 晖[1,3,*]

（1. 武汉大学基础医学院药理学系，武汉 430071；2. 武汉大学中南医院药学部，武汉 430071；3. 发育源性疾病湖北省重点实验室，武汉 430071）

摘要：目的 胎儿生长受限（fetal growth restriction，FGR）不仅增加围产期发病率和死亡风险，其危害还会延续至出生后，引起成年期多种慢性代谢性疾病易感，但早期肠道菌群是否变化并参与其中尚未明确。本研究旨在探讨FGR患儿肠道菌群紊乱及其特征代谢物调控成年后代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease，MASLD）易感的作用机制，为FGR患儿远期代谢健康管理和疾病预防提供新的理论依据和干预策略。

方法：临床水平上，本研究采用宏基因组测序和代谢组学方法分析FGR患儿与正常对照儿童的粪便样

本并鉴定差异菌群和代谢物。动物水平上，通过粪菌移植（FMT）结合高脂饮食诱导实验，评估FGR来源菌群对伪无菌鼠MASLD易感性的影响。另外，进一步通过假小链双歧杆菌（*Bifidobacterium pseudocatenulatum*）回补实验，评价其对无菌鼠代谢表型和肝脏病理的改善作用。细胞水平上，通过正、反向干预实验，阐明关键代谢物2-羟基丁酸（2-HB）通过影响线粒体功能致使肝细胞脂质代谢紊乱的分子机制。

结果：临床研究发现，3岁足月FGR患儿肠道菌群变化存在性别差异，其中男性患儿变化更为显著，表现为*Bifidobacterium pseudocatenulatum*丰度降低、脆弱拟杆菌（*Bacteroides fragilis*）丰度升高，同时粪便中2-HB水平下降而脂多糖（LPS）水平升高。在FGR无菌鼠中，肝脏脂质蓄积和胰岛素抵抗提示MASLD发生。相关性分析提示，血清2-HB水平显著升高并与肝脏甘油三酯含量呈正相关，而与肉碱棕榈酰转移酶1α（CPT1α）表达呈负相关。相关性分析表明，FGR无菌鼠的肝脏脂质蓄积、胰岛素抵抗与脂肪酸降解和PPAR信号通路异常相关。肝脏转录组测序进一步提示，关键基因细胞色素c氧化酶1（MT-CO1）表达下调、氧化磷酸化通路（KEGG富集Top1）显著受抑，同时分子对接预测发现，2-HB可能通过结合MT-CO1影响线粒体功能，从而调控MASLD易感。而补充*Bifidobacterium pseudocatenulatum*可有效逆转上述菌群组成与代谢异常现象。

结论：FGR患儿表现出特征性肠道菌群紊乱，这种菌群紊乱导致肠菌代谢物2-HB水平升高，进而通过抑制线粒体复合体Ⅳ关键组分MT-CO1的表达，损害电子传递链（ETC）功能，最终引发线粒体功能障碍和活性氧（ROS）过度累积。过量ROS又通过双重机制促进MASLD进展，包括：①抑制PPARα/CPT1α通路损害脂肪酸β氧化，导致肝内脂质蓄积；②激活NF-κB通路促进炎症因子释放，诱发慢性炎症反应。补充Bifidobacterium pseudocatenulatum可有效重塑肠道菌群稳态并降低2-HB水平，从而改善线粒体功能，减轻FGR患儿的远期MASLD易感性。

关键词：Bacteroides fragilis；线粒体功能障碍；MASLD；2-羟基丁酸；细胞色素c氧化酶1

基金项目：国家重点研发计划（2020YFA0803900）

通讯作者：汪　晖，E-mail：wanghui19@whu.edu.cn

T10-0001

MSP-8缺失通过抑制蛋白翻译导致真菌伴随适应性代价的多重耐药性

周　密[1,2]，余鹏举[1,3]，胡成成[1]，房文霞[4]，金　城[1,3]，李少杰[1,3]*，孙宪昀[1,3]*

（1. 中国科学院微生物研究所，北京　100101；2. 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所，北京，100088；3 中国科学院大学，北京，100049；4 广西科学院生物科学与技术研究所，南宁　530007）

摘要：目的　抗真菌药物通过靶向真菌细胞膜（如唑类、多烯类）、细胞壁（如棘白菌素类）等结构，诱导细胞毒性以达到抑菌或杀菌效果。然而，长期使用有限的抗真菌药物趋使了耐药问题的发生。近年来，真菌同时对多类抗真菌药物产生耐药性，即多重耐药性的报道增多，更加剧了真菌侵染的威胁。本论文旨在探究真菌如何减少药物的细胞毒性并获得耐药性，解析真菌多重耐药发生机制，为开发新药提供靶标。**材料和方法**　论文以粗糙脉孢菌（Neurospora crassa）为模型，采用实验室进化策略，在单一唑类药物压力下筛选耐药进化菌株。通过酶切扩增多态性序列（CAPS）分析和基因组测序，鉴定耐药相关基因。通过基因敲除、点突变与表型验证，在粗糙脉孢菌、烟曲霉、轮枝镰刀菌中验证MSP-8耐药相关的功能。通过互作蛋白分析、核糖体图谱分析、HPLC-MS和蛋白质组学等方法探讨MSP-8缺陷导致真菌多重耐药性的机制，并利用大蜡螟模型对MSP-8功能缺陷菌株的细胞毒性进行评估。**结果**　本论文发现粗糙脉孢菌在单一唑类药物胁迫下可以快速获得多重耐药性。研究所获进化菌株2k-6对唑类、两性霉素B及多氧霉素等抗真菌药物均耐药。研究发现，解旋酶MSP-8点突变是导致菌株2k-6多重耐药的直接原因，并在粗糙脉孢菌、烟曲霉、轮枝镰孢菌等真菌中明确了MSP-8调控真菌多重耐药的功能保守性。MSP-8与核糖体蛋白存在相互作用，其功能受损导致蛋白翻译过程阻滞，激活挽救停滞核糖体（RQC）途径。而MSP-8受损或蛋白合成抑制剂引

起的翻译抑制均可导致真菌多重耐药，这主要是由于蛋白翻译受抑制后降低了真菌代谢，减少胞内药物积累、重塑细胞壁组成，并降低胞内ROS水平，最终导致真菌对多种抗真菌药物的耐药性。然而在体内，MSP-8功能障碍导致菌丝生长减缓，且大蜡螟昆虫模型中细胞毒性降低。**结论** 论文揭示了一种多重耐药发生的新模式，即单一唑类药物胁迫便可导致多重耐药性。我们发现了一种新的多重耐药机制，该机制不涉及药靶或药泵的变化，而是由于MSP-8功能受损所致的翻译抑制导致多重耐药性发生，这为临床和环境中未知耐药菌株的机制研究提供了新的见解。

关键词：粗糙脉孢菌；烟曲霉；轮枝镰刀菌；解旋酶MSP-8；翻译调控；多重耐药

通讯作者：孙宪昀，E-mail：sunxy@im.ac.cn；李少杰，E-mail：lisj@im.sc.cn

T10-0002

马度米星对大鼠肝细胞BRL-3A和肾细胞NRK-52E的毒性作用

徐 艳，陈 琳，陈 新

（扬州大学兽医学院，江苏 扬州 225000）

摘要：目的 马度米星是一种高效的聚醚类离子载体抗球虫药，由于安全范围较窄，临床上使用不当会造成畜禽心肌和骨骼肌损伤。而肝肾作为药物代谢和残留的主要器官，容易受到药物蓄积的影响。目前，马度米星对肝肾细胞的潜在毒性及其损伤机制尚不明确，因此，本研究旨在探讨马度米星对肝肾细胞的毒性作用，为进一步阐明其作用机制提供理论基础。**材料与方法** 选用大鼠肝细胞BRL-3A和肾细胞NRK-52E作为体外模型，0~2.0 μmol·L^{-1}马度米星处理细胞24 h、48 h或72 h，镜下观察细胞生长状态；MTT法检测细胞活性；台盼蓝法检测细胞死亡率；EdU检测细胞增殖情况；鬼笔环肽染色检测细胞骨架变化；流式细胞术分析细胞周期和凋亡的变化；Western blot检测周期相关蛋白Cyclin D1和凋亡相关蛋白Cleaved caspase 3的表达情况。**结果** 随着马度米星剂量和处理时间的增加，镜下观察细胞生长状态，BRL-3A和NRK-52E细胞形态明显改变，胞质空泡增多，数量减少，生长受到抑制。MTT试验结果显示，两株细胞活性极显著降低（P<0.01），呈时间、剂量依赖性。台盼蓝染色结果显示，与对照组相比，各剂量组台盼蓝阳性细胞比例极显著增加（P<0.01），表明细胞死亡率升高。EdU结果显示，与对照组相比，各剂量组EdU阳性细胞比例显著减少（P<0.05，P<0.01），提示细胞增殖受到抑制。鬼笔环肽染色结果显示，BRL-3A和NRK-52E细胞药物处理24 h或48 h后，细胞骨架微丝断裂、排列紊乱，表明细胞骨架受到破坏。细胞周期分析发现，马度米星导致细胞周期停滞在G0/G1期，BRL-3A细胞中，0.5、1.0和2.0 μmol·L^{-1}药物处理，G0/G1期细胞比例极显著增加（P<0.01）；NRK-52E细胞中，0.5和1.0 μmol·L^{-1}处理后G0/G1期比例极显著增加（P<0.01）。与对照组相比，周期相关蛋白Cyclin D1表达显著下降（P<0.05，P<0.01）。细胞凋亡分析发现，BRL-3A细胞中，1.0和2.0 μmol·L^{-1}马度米星使细胞凋亡率显著提高（P<0.05，P<0.01）；NRK-52E细胞中，2.0 μmol·L^{-1}马度米星处理使细胞凋亡率显著提高（P<0.05）。1.0 μmol·L^{-1}马度米星作用BRL-3A和NRK-52E细胞使Cleaved caspase3蛋白表达显著上升（P<0.05），说明细胞凋亡通路被激活。**结论** 马度米星可以抑制BRL-3A和NRK-52E细胞增殖、破坏细胞骨架微丝结构、改变细胞周期分布以及诱导细胞凋亡。

关键词：马度米星；肝；肾；细胞毒性

通讯作者：徐 艳，E-mail：xuyan110426@163.com

T10-0003

冰片下调DDIT4减轻吉瑞替尼肝脏毒性的机制研究

颜　皓[1]，曹雅诗[1]，徐志飞[1]，杨晓春[1]，杨　波[2]，罗沛华[1*]，何俏军[1*]
（1. 浙江大学药物安全评价研究中心，杭州　310058；2. 浙江大学药学院药理毒理研究所，杭州　310058）

摘要：目的　吉瑞替尼是第二代FLT3/AXL双靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，已在多个国家和地区获得批准，是治疗携带FLT3突变的复发性和难治性急性髓系白血病承认患者的标准化治疗。然而在吉瑞替尼的临床应用过程中，会引起频繁且严重的肝脏毒副作用，迫使许多患者中断药物治疗，极大程度限制了其长期临床应用。由于吉瑞替尼引起肝脏毒性的分子机制目前尚未完全阐明，因此无法开展有效的干预治疗。我们的研究以吉瑞替尼临床应用的需求出发，旨在阐明吉瑞替尼肝脏毒性产生的分子机制，并提出精准干预的策略，从而提高吉瑞替尼临床使用的安全性。**材料和方法**　采用C57BL/6J及NSG小鼠构建体内动物模型，通过组织病理学检测、血液生化、western blot、免疫组织化学、腺相关病毒敲低等技术确证吉瑞替尼对肝脏的毒性作用并探索冰片对吉瑞替尼药效及肝脏毒性的影响；采用人正常肝细胞作为吉瑞替尼肝脏毒性的体外研究模型，通过western blot、流式细胞术、qRT-PCR等技术研究吉瑞替尼毒性的发生机制以及潜在的干预靶点和策略。**结果**　① 吉瑞替尼肝脏毒性的病理表型为血清转氨酶升高、肝组织结构紊乱、肝细胞空泡样改变和轻微纤维化进展。② 吉瑞非尼通过转录上调p53蛋白水平，引起肝细胞发生线粒体依赖的凋亡。③ p53在细胞核富集，转录上调其下游DDIT4，敲低DDIT4可在体内外模型中显著逆转肝细胞凋亡和肝脏损伤。④ 冰片通过下调DDIT4的蛋白水平，有效逆转吉瑞替尼引起的细胞凋亡，缓解血清转氨酶的升高与病理损伤，干预吉瑞替尼肝脏毒性。⑤ 体内外实验证实冰片不拮抗吉瑞替尼的抗肿瘤作用。**结论**　本研究首次阐明了吉瑞替尼毒性发生的分子机制，发现吉瑞替尼通过调控肝细胞内p53信号，引发DDIT4表达上调，诱导肝细胞凋亡，进而导致肝脏损伤。同时我们证实抑制肝细胞内DDIT4的表达是一种可以缓解吉瑞替尼引起肝脏毒性的有效手段，提出冰片这一传统中药可作为DDIT4的抑制剂、冰片与吉瑞替尼的联合治疗可作为干预吉瑞替尼肝脏毒性的有效策略，为临床上两药联用提供了理论依据。

关键词：吉瑞替尼；肝脏毒性；冰片；p53；DDIT4

通讯作者：罗沛华，E-mail：:peihualuo@zju.edu.cn；何俏军，E-mail：qiaojunhe@zju.edu.cn

T10-0004

F-53B通过TGF-β_1/Smad3与NOTCH信号通路协同调控肾脏纤维化

张　倩[1]，徐　浩[2]，肖露露[1]，王雪莹[1]，田海林[1]，赵　云[1*]
（1. 苏州大学苏州医学院公共卫生学院，苏州　江苏　215123；2. 苏州大学苏州医学院药学院，苏州　江苏215123）

摘要：目的　全氟辛烷磺酸（Perfluorooctane sulfonate，PFOS）作为典型持久性有机污染物，因防水、拒油和热稳定性广泛应用，但自2009年被《斯德哥尔摩公约》禁用后，寻求替代品成为迫切需求。6:2氯化多氟醚磺酸盐（F-53B）作为主要替代品被广泛用于中国电镀行业，环境中已广泛检出，健康风险引发关注。尽管已有研究揭示F-53B可致多器官/系统毒性，但针对其是否诱发肾脏毒性及具体分子机制尚缺乏系统研究。本研究通过动物实验与细胞模型，系统评估F-53B对肾脏系统的毒性效应及机制，为其安全性评价提供实验依据。

材料和方法　本研究分为三部分，首先，SD大鼠饮水暴露不同浓度F-53B（0、1、10、100、1000 μg/L）180天后，进行肾组织的病理学检查（H&E染色、Masson染色）、免疫组化及分子检测，评估肾脏结构变化、纤维化及炎症水平。此外，建立HEK-293细胞F-53B暴露模型，通过转录组测序筛选差异表达基因，重点分析

TGF-β1及NOTCH信号通路相关基因，并通过RT-qPCR验证。进一步，在HK-2细胞中构建F-53B处理及DAPT干预模型，检测TGF-β1/Smad3与NOTCH通路关键分子的mRNA和蛋白表达水平，分析两条通路的交互作用及其在纤维化中的调控作用。

结果 结果表明，高浓度F-53B（100和1000 μg/L）暴露可引起大鼠肾脏组织肿胀、肾间质纤维化及肾功能损伤，伴随炎症和氧化应激水平上升。纤维化相关蛋白TGF-β1、Smad2/3、α-SMA、Vimentin和Fibronectin显著上调。在HEK-293细胞中，F-53B暴露激活了NOTCH信号通路，并伴随TGF-β1表达剂量依赖性升高，提示两条通路协同参与细胞纤维化反应。HK-2细胞中，F-53B诱导的纤维化过程中TGF-β1/Smad3与NOTCH信号通路均被激活，DAPT干预能部分抑制p-Smad3表达及纤维化标志物水平，进一步验证了两条信号通路的协同作用。

结论 本研究揭示，F-53B慢性暴露可引发雄性SD大鼠肾功能损伤和间质纤维化，通过上调TGF-β1/Smad3通路促进纤维化进程。F-53B还能激活肾脏细胞的NOTCH信号，NOTCH与TGF-β1/Smad3通路存在交互作用，协同参与F-53B诱导的肾纤维化过程。本研究揭示了F-53B肾毒性的分子机制，为其健康风险评估提供了重要依据。

关键词： F-53B；肾脏毒性；肾纤维化；TGF-β1/Smad3信号通路；NOTCH信号通路

通讯作者：赵 云，E-mail：yunzhao@suda.edu.cn

T10-0005

WTAP/YTHDF2介导的AMPKα2 m^{6}A修饰调控阿霉素诱导的心肌细胞萎缩

李文群*，张毕奎，颜 苗
（中南大学湘雅二医院药学部，湖南 长沙 410011）

摘要：目的 阿霉素诱发的严重心脏毒性限制了其临床应用。N^6-甲基腺苷（m^{6}A）修饰在骨骼肌萎缩中具有重要调控作用，然而m^{6}A修饰在Dox诱导的心脏萎缩中的作用仍有待阐明。基于自噬是肌细胞萎缩的关键调节机制，本项目拟从转录后修饰和细胞自噬角度阐明AMP活化蛋白激酶α2（AMPKα2）调节心肌细胞萎缩的上下游机制，以揭示阿霉素心脏毒性的新机制。

材料与方法 为构建阿霉素诱导的心脏毒性模型，实验采用累积剂量15 mg/kg的阿霉素对小鼠进行给药处理。体外培养心肌细胞并给予1μM 阿霉素干预。通过构建心肌细胞特异性过表达Wilms肿瘤蛋白1相关蛋白（WTAP）小鼠和心肌细胞株，探究WTAP在阿霉素诱导的心肌细胞萎缩和自噬中的作用机制。结合表观转录组芯片、mRNA-seq及RIP-seq技术筛选WTAP的核心作用靶点。采用MeRIP-PCR技术检测候选靶点AMPKα2的m^{6}A修饰水平，并通过放线菌素D实验探究AMPKα2 mRNA的稳定性。

结果 阿霉素处理后，小鼠心肌总RNA的整体m^{6}A修饰水平及WTAP表达量显著下降，且阿霉素所诱导m^{6}A 修饰水平下调的基因与肥厚型心肌病及AMPK信号通路密切相关。WTAP过表达可显著逆转阿霉素引起的m^{6}A修饰水平降低、心功能障碍、心肌细胞萎缩。AMPKα2是WTAP的核心作用靶点，YTHDF2与WTAP协同调控AMPKα2 mRNA的稳定性。沉默AMPKα2 抑制阿霉素诱导的心肌细胞萎缩、自噬和TFEB 的核转位。

结论 阿霉素通过抑制WTAP/YTHDF2介导的m^{6}A修饰上调靶基因AMPKα2表达，AMPKα2促进TFEB核转位提高自噬水平，进而诱导心肌细胞萎缩，促使心脏毒性发生发展。WTAP或可成为治疗阿霉素所致心脏毒性的防治靶点。

关键词： 阿霉素；心肌细胞萎缩；m^{6}A修饰；AMP活化蛋白激酶α2

通讯作者：李文群，副研究员，E-mail: liwq1204@csu.edu.cn

T10-0006

基于跨胎盘转运机制及生理药动学模型预测二甲双胍在中国孕妇的母-胎药动学特征

李书昊，杨薇，宋玲*，刘东阳*
（北京大学第三医院药物临床试验机构，北京，100191）

摘要：目的 妊娠期糖尿病（GDM）是妊娠常见并发症，全球发病率约为14%，严重威胁母婴健康。二甲双胍（MET）作为2型糖尿病首选药物，近年在GDM治疗中的应用日益增多。临床研究表明MET无明显致畸风险，但其长期安全性数据不足，特别是对胎儿的影响。MET可通过胎盘转运，脐带血浓度因个体差异而异，亟需精准预测其母胎药代动力学特性以优化孕期用药方案。

方法 本研究通过构建母胎生理药代动力学（PBPK）模型，系统评估MET在中国孕妇中的药代动力学特性及胎儿暴露水平。首先，基于文献数据整合白人孕妇及中国健康人群的MET药代动力学参数，并通过临床试验获取中国孕妇相关数据。其次，利用Simcyp软件开发PBPK模型，依次构建白人健康人群、白人孕妇及中国孕妇模型。为精确模拟MET胎盘转运，研究通过体外实验确定MET胎盘转运相关转运体的种类及其贡献比例，并将转运体介导的清除率融入母胎PBPK模型。最终，模型以中国孕妇脐带血数据验证，确保预测的胎儿暴露水平与实际观测一致。

结果 该PBPK模型能准确预测MET在中国孕妇中的药代动力学行为，包括母体血浆浓度和胎儿脐带血浓度。模型综合考虑种族差异、生理变化及转运体机制，显著提升预测精度。研究进一步探讨了MET在不同孕期的剂量优化策略，为GDM患者个体化治疗提供理论依据。同时，模型揭示了转运体在MET胎盘转运中的关键作用，为阐明MET母胎分布机制奠定基础。

结论 本研究的创新点在于首次系统整合体外转运体数据与母胎PBPK模型，实现对中国孕妇MET药代动力学的精准预测。研究局限性包括缺乏长期安全性数据及模型对特殊人群适用性的进一步验证。未来研究将聚焦MET在GDM患者中的药效学特性及母婴长期结局的评估，以进一步指导临床实践。

关键词： 妊娠期糖尿病；二甲双胍；胎盘转运；生理药代动力学模型；胎儿暴露

T11-0001

基于人肺类器官和细胞恶性转化模型探讨SLC7A11在苯并[a]芘致肺上皮细胞氧化损伤中的作用

王　勇，张　雨，孔虹月，卫佳俊，郭　瑛，杨　瑾*
（山西医科大学公共卫生学院）

摘要：目的 肺类器官因其优于二维细胞模型和动物模型等传统模型而受到广泛关注。本研究旨在建立人肺类器官和细胞恶性转化模型，探讨SLC7A11在苯并[a]芘（Benzo[a]pyrene，BaP）致肺上皮细胞氧化损伤中的作用。**材料和方法** ① 建立人肺类器官模型，通过苏木精和伊红染色、免疫荧光染色和单细胞转录组测序确定肺类器官结构和细胞组成，通过GO和KEGG对差异表达基因（Differentially expressed gene，DEGs）进行功能富集，绘制蛋白质互作网络图，通过Veen图确定与氧化应激和氨基酸代谢相关的DEGs；② 建立BaP诱导人支气管上皮细胞的恶性转化模型（16HBE Cell malignant transformation model，16HBE-T），通过划痕实验、Transwell实验及平板克隆形成实验对16HBE-T细胞表型鉴定，通过Western Blot实验检测16HBE-T细胞EMT标志蛋白E-cadherin、N-cadherin、Vimentin的表达水平，通过检测细胞内胱氨酸、谷氨酸及谷氨酰胺的含量及GSSH/GSH及$DADP^{+}$/DANPH比值反应细胞氧化应激水平，通过RNA干扰及CHIP-PCR实验明确ATF4（activating transcription factor 4）和NRF2（Nuclear-factor-E2-related

factor 2)与SLC7A11启动子区的结合能力。**结果** ① 肺类器官呈现中空或实心的管状结构,外周细胞排列紧密,中心细胞排列疏松,与正常气管结构相似,主要由上皮细胞如基底细胞和分泌细胞组成;BaP主要在分泌型上皮细胞中发生代谢转化。生物信息学分析显示,135 DEGs不仅在化学代谢、解毒和致癌信号通路(如P450酶活性和DNA加合物形成)中富集,并且在抗氧化应激信号通路(如谷胱甘肽代谢和NADPH氧化还原)中富集。14个DEGs均与氧化应激和氨基酸代谢有关,其中SLC7A11的表达差异最为显著(log2FC=3.39);② 与16HBE细胞相比,16HBE-T细胞的水平迁移能力、垂直迁移能力、克隆形成能力和侵袭能力分别提高了1.28倍、1.64倍、2.69倍和1.55倍,并伴有EMT发生;此外,16HBE-T细胞内GSSH/GSH、NADP+/NADPH比值及SLC7A11表达和谷氨酰胺水平显著升高,同时谷氨酸和胱氨酸水平降低,表明16HBE-T细胞发生了氧化应激和氨基酸代谢重编程;ATF4和NRF2在16HBE-T细胞表达升高并通过与*SLC7A11*启动子区结合以调节SLC7A11表达。**结论** ATF4和NRF2调控SLC7A11介导氨基酸代谢重编程在BaP致肺上皮细胞氧化损伤中发挥重要作用。

关键词:肺类器官; 细胞恶性转化模型; 单细胞转录组测序; 氨基酸代谢重编程; SLC7A11

通讯作者:杨 瑾, E-mail:3251587132@qq.com

T11-0002

hiPSC衍生2D和3D心脏细胞模型在药物心脏安全性评价中的多样化应用

金 雄, HAN DONGWOOK, 金哲龙, 朱世峰
(诺欣特生物技术(苏州)有限公司, 江苏 苏州 215123)

摘要:目的 人诱导多能干细胞(hiPSC)技术使得从2D单层细胞到先进的3D系统等多种模型成为可能。这些hiPSC衍生细胞模型支持从基础研究到药物筛选等多种应用。本研究重点介绍hiPSC衍生的2D心肌细胞和3D心脏类器官(cardiac organoids, COs)在药物心脏安全性评价中的应用,并比较了各自模型的优势。

材料和方法 通过专有分化技术获得2D心肌细胞和3D心脏类器官。为了评估hiPSC衍生的2D与3D心脏模型在药物筛选中的可行性,本研究在hiPSC衍生的心肌细胞中测量了28种综合性体外致心律失常风险评估(CiPA)推荐药物对场电位时长(FPD)的影响。同时,在3D类器官中评估收缩功能,以比较2D和3D模型对药物的反应差异。

结果 hiPSC衍生的2D心肌细胞在基础电生理特性与对代表性参考药物(E-4031、多非利特、硝苯地平、墨西利汀)的反应方面表现出较低的批次间差异。此外,28种CiPA药物作用后的校正场电位时长(FPDcF)变化可被归类为不同的风险等级。通过使用美国FDA算法进行验证,可有效区分高/中风险药物与低风险药物,且具有统计学显著性。相较之下,3D心脏类器官表现出更优越的功能性,在收缩力与钙处理能力方面几乎提高了两倍。此外,3D类器官对异丙肾上腺素的反应也明显优于2D模型。

结论 本研究强调了hiPSC衍生的2D和3D模型在药物心脏安全性评价中的应用潜力。这些模型具备高通量能力与高度生理相关性,是药物评估和疾病建模的有力工具。此外,3D模型在如收缩功能等方面展现出更强的功能和性能。研究结果表明,hiPSC衍生2D和3D模型将成为多种应用中新型策略的基础。

关键词:人诱导多能干细胞; 人源功能性分化细胞; 类器官; 药物筛选; 综合性体外致心律失常风险评估

通讯作者:金 雄, E-mail: jinx@nuoxinte.com

T11-0003

基于3D神经血管单元芯片的疱疹病毒性脑炎研究

王 鹏
（中国科学技术大学苏州高等研究院 苏州 215123）

摘要：单纯疱疹病毒性脑炎（HSE）是由单纯疱疹病毒（HSV）感染中枢神经系统引发的一种严重疾病，是最常见的非流行性病毒性脑炎类型。具有高死亡率及神经后遗症风险，但其病理机制尚不明确。传统研究依赖小鼠模型，但物种差异导致其病理反应与人体存在较大差异；脑类器官虽能部分模拟人体中枢神经系统结构，却缺乏血管和免疫微环境。因此，构建包含多细胞类型、具有血管网络和免疫微环境的人体仿生脑器官模型成为迫切需求。

针对上述问题，我们开发了一种基于器官芯片技术的三维（3D）神经血管单元（NVU）模型，整合脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元，能够在结构和功能层面较好地模拟人体神经血管单元的关键生理特征。研究发现，HSV-1感染导致BBB通透性增加、细胞死亡增加、淀粉样蛋白Aβ42沉积及促炎因子（IL-6、TNF-α等）释放。小胶质细胞活化并迁移至感染区域，吞噬细胞碎片，其缺失加剧神经元损伤。外周免疫细胞（T细胞、巨噬细胞）通过BBB浸润至脑实质，模拟了HSE患者脑组织炎症反应。RNA-seq分析显示感染后内皮细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞中炎症相关通路（如TNF信号通路）显著激活。机制研究发现，HSV-1感染抑制胶质细胞（尤其小胶质细胞）的自噬流，导致自噬体与溶酶体融合受阻。自噬激活剂（包括雷帕霉素和两种植物提取物——Euphpepluone K和Munronin V）可恢复自噬流，抑制病毒复制并减轻神经血管单元损伤。

综上所述，该研究成功建立了一种人体仿生3D NVU芯片模型，首次实现在体外动态模拟HSE的病理反应，包括病毒感染引发的毒性效应和免疫细胞介导的炎症反应。首次阐明HSV-1通过抑制胶质细胞自噬流加剧神经损伤的新机制，并证明了自噬激活剂的治疗潜力。这一模型为深入研究病毒性脑炎致病机制及开发靶向疗法提供了重要工具，尤其在模拟人源化免疫微环境方面具有独特优势。该研究近期发表在Nature Communications杂志上。

关键词：器官芯片；神经血管单元；疱疹病毒性脑炎；脑血管损伤；自噬

通讯作者：王 鹏，E-mail：wangpeng1907@163.com

T11-0004

Vitis vinifera (Grape) Seed and Skin Extract Modulates Lifespan in a Glucose-Induced Aging Model of *Caenorhabditis elegans*

Wanfang Li[1,2,3#], Ruijia Zhang[4#△], Wenjing Zhang[4], Zhong Jin[4,5], Haiming Jing[4,5], Bao Jie[1,2,]3, Jie Li[1,2], Ziqi Zhou[1,2], Botao Sang[6], Guojun Li[4,5*], Hongtao Jin[1,2,3*]

(1. New Drug Safety Evaluation Center, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. NMPA Key Laboratory for Safety Research and Evaluation of Innovative Drug, Beijing 102206; 3. Beijing Union-Genius Pharmaceutical Technology Development Co., Ltd., Beijing 100176; 4. Institute of Toxicology, Beijing Center for Disease Prevention and Control, No. 16, Hepingli Middle Street, Dongcheng District, Beijing 100013; 5. School of Public Health, Capital Medical University, No.10 Xitoutiao Road, Youanmenwai Avenue, Fengtai District, Beijing 100069; 6. Medical School, University of Chinese Academy of Sciences, No.1, Yanyixue East Road, Huairou District, Beijing 101408)

Abstract: Vitis vinifera (grape) seed and skin extract (GSSE), a rich source of bioactive resvera-

trol, flavonoids, and L-arginine, has demonstrated antioxidative and anti-inflammatory properties with potential anti-aging applications. Despite its widespread use in food and cosmeceutical industries, the dose-dependent effects and safety profile of GSSE in aging interventions remain insufficiently characterized. Using Caenorhabditis elegans models, we systematically evaluated GSSE′s effects on lifespan under both physiological and glucose-induced accelerated aging conditions. Our findings revealed that 50 μg/mL GSSE exhibited a modest but consistent trend toward improving survival in wild-type N2 nematodes, while the higher 250 μg/mL concentration, though non-toxic (NOAEL established), failed to significantly enhance longevity. The successful induction of accelerated aging was confirmed by the significant survival reduction in nematodes exposed to 2% glucose compared to controls. Notably, GSSE administration in glucose-stressed nematodes produced concentration-dependent dual effects: The 50 μg/mL dose effectively attenuated glucose-induced lifespan shortening, whereas 250 μg/mL GSSE showed a biphasic response-transient early-stage benefits followed by accelerated senescence and increased mortality. This "dose-dependent duality" underscores the critical importance of concentration optimization in nutraceutical-based anti-aging interventions, particularly in metabolic stress conditions. These findings highlight the critical need for dose optimization in GSSE-based anti-aging strategies, particularly in metabolically compromised contexts. Caution is warranted when extrapolating results to higher organisms due to interspecies differences. Further studies should elucidate molecular mechanisms underlying the observed dose-response dichotomy.

Key words: Vitis vinifera (grape) seed and skin extract (GSSE),

Corresponding authors: Guojun Li, E-mail: gj20071@sina.com; Hongtao Jin, E-mail: jinhongtao@imm.ac.cn

T12-0001

基于构效关系形貌分析的模型应用域表征方法

刘文佳,陈景文

工业生态与环境工程教育部重点实验室,大连市化学品风险防控及污染防治技术重点实验室,
大连理工大学环境学院,大连 116024)

摘要:定量构效关系(QSAR)模型是预测化学品暴露行为和危害性的工具。随着环境多模态大数据的积累和机器学习(ML)算法的进步,QSAR等计算毒理学方法得到了快速发展。然而,这些先进的建模技术所构建的模型本质上仍是数据驱动的,从训练集归纳的规律未必适用于任意化合物。因此,模型的可靠性总是限定在与训练集相关的化学空间,即应用域(ADs)。

以往所开发的ADs表征方法,仅对低维线性的QSAR模型有效。ML模型通常以高维和非线性的特征作为输入,以往ADs表征方法并不适用。此外,数据中的活性悬崖(ACs)也制约着模型效果。ACs由结构相似但活性差异较大的分子构成,会在数据集的构效关系形貌(SALs)中呈现“局部不连续”。因此,需要开发适用于高维数据ML模型,而且能够描述数据集SAL的ADs表征方法。

本研究基于SAL分析,开发了AD表征方法ADSAL{ρs,q ≥ ρs,T, IA,q ≤ IA,T}(简写为ADSAL)[1],其中ρs,q和IA,q分别表示待预测化学品(q)在训练集化学空间中的加权分子相似性密度和在训练集SAL中的加权活性差异,ρs,T和IA,T是对应的阈值。相较于以往使用分段常函数(wp)计算分子的平均相似性,本研究创新地引入了指数函数(we),用以计算分子的加权相似性。

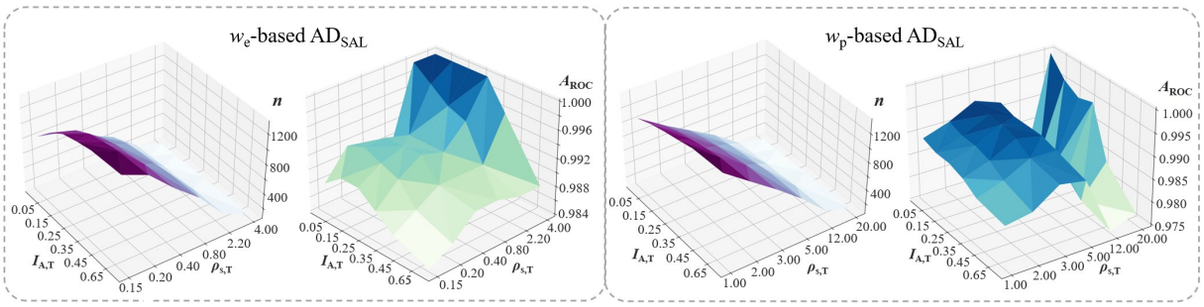

图1 模型对域内化合物的筛查效果，其中n指域内化学品数量，AROC指受试者工作特征曲线下面积

如图1所示，随着ρs,T的增大和IA,T的减小，模型在外部验证集上的筛查效果逐渐提高。说明基于SAL的两个指标，有效地表征了ML模型的适用范围。当域内化学品数量相同时，指数型ADSAL对模型筛查效果的提升，优于分段型ADSAL。证明了指数型ADSAL，对结构离群点和ACs识别均具有较高准确性，有望应用于其他ML模型。

关键词： 计算毒理学；定量构效关系模型；机器学习；应用域表征

通讯作者： 陈景文，E-mail: jwchen@dlut.edu.cn

资助项目： 国家自然科学基金项目（22136001）；国家重点研发计划项目（2022YFC3902100）

T12-0002

基于图注意力网络的有害化学品筛查模型与应用域表征

王浩博，陈景文*

（工业生态与环境工程教育部重点实验室，大连市化学品风险防控及污染防治技术重点实验室，
大连理工大学环境学院，大连　116024）

摘要： 化学品在其生命周期中不可避免地危害人类和生态健康。因此，有必要评估化学品的危害性，从源头防范其成为污染物。融合深度学习算法的计算毒理学技术，有助于预测化学品的环境持久性（P）、生物积累性（B）、迁移性（M）和毒性效应（T）参数，或集成筛查有害化学品。已有研究基于图注意力网络（GAT）实现了对PBT/PMT化学品的集成筛查，但目前还没有高通量识别PBMT化学品的方法。这可归因于实测数据量有限，以及PBMT化学品结构多样性给建模带来的挑战。

材料与方法　本研究广泛检索了化学品水溶解度（SW）和土壤/沉积物有机碳吸附系数（KOC）数据，以及PBT化学品清单，从而构建了PBMT化学品数据集，共包含2256种化学品。构建了基于迁移学习的图注意力网络（TLGAT）模型，并创建了适用于深度学习模型的应用域（AD）表征方法。

结果与讨论　如图1a所示，TLGAT模型在所有指标上的效果均显著优于未经过TL的GAT模型。模型在受试者工作特征曲线下面积（AROC）上的提升，表明TL显著改善了GAT模型对于所有样本的判别能力。TLGAT模型在召回率（RTP）方面也表现出色，显示出其对于真阳性样本的高敏感性。随着模型AD表征逐渐严格，模型对AD内分子的预测效果显著提高（图1b），验证了所创建AD表征方法的有效性。

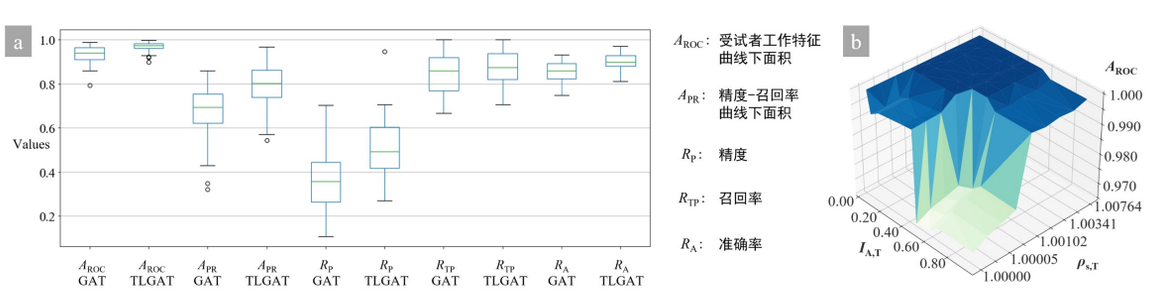

图1 TLGAT模型与未经过TL的GAT模型效果

关键词：环境计算毒理学；化学品；新污染物；人工智能；图神经网络
通讯作者：陈景文，E-mail: jwchen@dlut.edu.cn
资助项目：国家自然科学基金项目（22136001）；国家重点研发计划项目（2022YFC3902100）

T12-0003

面向多物种毒性预测的级联森林算法研究

高 捷[1]，李睿江[2]，武连莲[2]，刘昆宏[3*]，何 松[2*]，伯晓晨[2*]
（1. 福建医科大学公共卫生学院，福州 350122；2. 军事科学院军事医学研究院，北京 100850；
3. 厦门大学电影学院，厦门 361005）

摘要：目的 化合物对人类、动物的毒性影响一直是许多研究领域的焦点。例如药物研发过程需要在不同动物身上进行预实验，其周期长、资金投入大，而意料之外的副作用（毒性）往往是阻碍候选药物进入市场的重要原因，许多已上市的药物甚至因毒性问题而被撤回。因此在研发的初期阶段，针对多物种毒性的评估至关重要，精准、快速、可解释的毒性预测方法在这些研究中经常扮演着关键的角色。当前该领域的建模研究主要聚焦于多任务、多视图的深度神经网络，但是存在小样本数据建模容易过拟合，不适用于高维、稀疏的分子指纹数据，以及可解释性不强等缺点。为解决上述瓶颈，本研究提出构建适用于分子表达的可解释级联森林方法用于多物种毒性预测。

材料和方法 本研究所用的多物种毒性数据涉及了鸟、鸡、鸭、人类等十五种类型；在给药方式上涉及了口服、静脉注射、皮下注射等八种类型；在毒性类型上涉及了最小致死量、半数致死量、最小中毒量三种类型。物种、给药方式、毒性类型的不同组合形成了不同的毒性终点。实验数据共涉及59个毒性终点（数据集）122594个化合物（样本），每个化合物对应的标签是连续值，取值越大代表毒性越高。本研究提出一个基于特征增强和样本增强的多任务、多视图级联森林框架，它不但适用于大尺寸毒性终点的建模，同时也可以兼顾中小型毒性终点的建模性能。

结果 实验执行回归预测，使用了R^2和RMSE两个常见指标评估模型性能。在单视图特征下，对比当前最先进的多任务神经网络方法，所提算法在59个毒性终点上实现了14%的平均性能提升；在多视图特征下，所提算法搭配特征融合策略和共识框架，性能得到进一步的增强。此外我们还引入多个外部数据集验证所提方法在跨物种上的泛化能力、执行消融实验验证模型组件对预测性能的贡献、使用特征重要性分布解释毒性特征在不同物种上的关联。

结论 本研究指出了多物种毒性预测领域当前存在的不足，并提出一个基于多任务、多视图、以及特征增强和样本增强的级联森林框架作为可替代解决方案。通过多阶段的训练，所提算法不但在性能上超过了各种先进的多任务神经网络，而且具有更好的解释性和泛化性。

关键词：多物种毒性预测；多任务多视图建模；级联森林框架
通讯作者：伯晓晨，E-mail: boxiaoc@163.com，何 松，E-mail: hes1224@163.com，刘昆宏，E-mail: lkhqz@xmu.edu.cn

T13-0002

Decoding the Initiation of Drug-Induced Cardiotoxicity: From Initiating molecular mechanism to Precision Intervention

Zhifei Xu, Peihua Luo, Qiaojun He*
(College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University Hangzhou, 310058)

Abstract: Drug-induced cardiotoxicity, particularly caused by anti-cancer agents and anti-inflam-

matory drugs, manifests as life-threatening complications including cardiac dysfunction and heart failure, accounting for 23% of drug-related mortality. Despite its clinical significance, the molecular initiation mechanisms remain elusive, and effective interventions are critically lacking. Through multi-omics approaches and gene-editing mouse models, we uncovered cell type-specific toxicity initiation pathways. We identified the HER2 inhibition in vascular endothelial cell as the initiating factor for cardiotoxicity induced by HER2 monoclonal antibody, the first-line therapy for $HER2^+$ cancers. We found that HER2 inhibition triggers compensatory EGFR-STAT3 activation and induces the transcription and secretion of PTX3 from vascular endothelial cells. Secreted-PTX3 indirectly reduces the contractility of cardiomyocytes by impeding calcium signaling. In addition, we demonstrated that autophagy is the initiating factor for cardiotoxicity induced by drugs like ALK Inhibitors, the first-line drugs for ALK^+ non-small cell lung cancers. ALK inhibitors impede autophagy flux in cardiomyocytes through AMPK-FOXO1 signaling, which leads to the abnormal accumulation of MET protein and then causes cardiomyocytes apoptosis, while the cytotoxic effects in tumor cells were mediated by AMPK-independent pathways. Furthermore, our data found that sunitinib, a multi-target tyrosine kinase inhibitor approved to treat gastrointestinal stromal tumor, pancreatic neuroendocrine tumor and renal cell carcinoma, activates autophagy in cardiomyocytes by increasing HMGB1 protein level, leading to the TOLLIP-mediated degradation of CCN2 protein, thereby inducing the death of cardiomyocytes and pathological cardiac remodeling. Our work elucidated the distinct mechanisms, by which cardiotoxic drugs causes therapeutic effects or cardiac adverse outcomes, which guides the discovery of precise intervention targets and strategies for drug-induced cardiotoxicity. We identified EGFR, AMPK and HMGB1 as the intervention targets and proposed EGFR inhibitor lapatinib, AMPK agonist metformin or HMGB1 inhibitor glycyrrhizic acid as the treatments for cardiotoxicity induced by HER2 monoclonal antibody, ALK inhibitors and sunitinib, respectively, all of which have achieved significant therapeutic efficacy in clinic and been implemented in 14 hospitals. Our work establishes a "mechanism-to-clinic" paradigm for precision cardiotoxicity management, significantly enhancing drug safety profiles.

Key words: Autophagy; Vascular endothelial cell; Drug-induced cardiotoxicity; Toxicity initiation pathways; Precision intervention

T13-0003

双模式混合型微流控芯片及其在外泌体分离与多重癌症生物标志物分析中的应用

陈小锋[1,2], 李 正[2,*]

（1. 海南大学环境科学与工程学院,海南省海口市美兰区人民大道58号, 570228; 2. 深圳大学高等研究院,广东省深圳市南山区南海大道3688号, 518060）

摘要: 细胞外囊泡(EVs)表面多种肿瘤标志物的表征,是目前最有前景的癌症早期筛查策略之一,但其前提是实现血浆中EVs的高效分离。微流控芯片具有微米级别的流道,可实现精准的流体操控,是EVs分离和分析的有力工具。本研究中开发了一款结合了S型流道和鱼骨结构的双模混匀流道的微流控芯片(DMM-EVs-Chip),用于高效分离癌症患者血浆中的EVs(EVs分离效率可达93.6±2.1%)。芯片捕获EVs后,利用量子点偶联的抗体,标记EVs表面的4种癌症标志物,并利用线性判别分析(LDA)算法分析,用于癌症早期筛查和分类分析。本研究中纳入了61名受试者,包括51名癌症患者(分别患有4种癌症中的一种)和10名健康人。实验结果表明,LDA分析后,可完全区分癌症患者和健康人,且区分不同癌症种类的准确度可达90.2%。该芯片成本低廉、操作简单,且为无创筛查,便于在治疗后,重复取样以评估癌症治疗效果。

关键词: 细胞外囊泡; 微流控芯片; 多靶标癌症标志物表征; 癌症分类; 线性判别分析

基金项目: 国家自然科学基金青年项目资助完成(32302231)

T13-0004

低水平呋虫胺可能通过BNIP3/NIX调控的线粒体自噬和MLKL诱导小鼠子宫损伤

雷佳微，李雨珊，白铭新，杜皓月，沈雪芹，付 虎，阎政礼，朱勇飞*
（湖南师范大学医学院预防医学系，湖南 长沙 410013）

摘要：目的 探讨BNIP3/NIX调控的线粒体自噬和MLKL在低水平呋虫胺致青春期小鼠子宫损伤中的作用。**方法**（1）56只（每组14只）4周龄雌性ICR小鼠连续21天分别经口给予0、0.1、0.2和0.4 mg/kg/day的呋虫胺后被处死，利用ELISA法检测其血清中雌二醇（E2）、谷胱甘肽（GSH）、超氧化物歧化酶（SOD）和丙二醛（MDA）水平、HE染色法观察子宫组织、透射电镜（TEM）观察子宫细胞中线粒体自噬。定量PCR方法检测mtDNA（Nd4、Cox2）拷贝数，以及检测线粒体依赖性凋亡通路、线粒体自噬、NF-κB/NLRP3通路和MLKL通路相关基因、蛋白水平；（2）体外培养共设置6个剂量组，呋虫胺的剂量组分别为：5ng/L的低剂量（L）组、30 ng/L的次低剂量（SL）组、170 ng/L的中剂量（M）组、1000 ng/L的次高剂量（SH）组，6000ng/L的高剂量（H）组，对照（C）组培养基中加入同样体积的二甲基亚砜（DMSO）。培养7天后收获子宫组织用ELISA法检测GSH、SOD和MDA水平，HE染色法观察子宫组织、TEM观察子宫细胞中线粒体自噬，并检测相关分子生物学指标。**结果** 无论在体内实验还是体外实验，呋虫胺均能引起子宫损伤。在体内实验中，≥0.1mg/kg/day的呋虫胺可诱导小鼠子宫出现剂量依赖性的氧化应激（GSH降低、SOD降低和MDA升高）（P<0.05），并诱导血清中E2水平降低（P<0.05），同时，与对照组相比，mtDNA（*Nd4*、*Cox2*）拷贝数降低（P<0.05）、线粒体依赖性凋亡通路相关基因、蛋白发生改变（Bcl-2 /BCL-2水平降低（P<0.05），Bax/BAX水平升高（P<0.05），BNIP3/NIX调控的线粒体自噬（*Nix*/ *NIX*、*Bip3*/ *BNIP3*、*Lc3b*/ *LC3B* Ⅱ/Ⅰ）、NF-κB/NLRP3通路（*Nf-κb*/ *NF-κB*、*Nlrp3*/*NLRP3*、*IL-1*β/ *IL-1β*、*Caspase-1*/ CASPASE-1）和MLKL通路（Ripk1/ RIPK1、Rip3/ RIPK3、Mlkl/ MLKL）相关基因、蛋白水平均高于对照组（P<0.05）。在体外实验中，170 ~ 6000 ng/L的呋虫胺也可诱导体外培养的小鼠子宫发生上述变化。**结论** ≥0.1mg/kg/day的呋虫胺可诱导小鼠子宫发生氧化应激反应、mtDNA降低、BNIP3/NIX调控的线粒体自噬过度发生、NF-κB/NLRP3通路激活和MLKL升高。此外，在体外培养的小鼠子宫中，浓度与人类血液相似（170−6000 ng/L）的呋虫胺诱导了这些变化。其可能的原因是无论体内和体外低水平呋虫胺都可能通过BNIP3/NIX调控的线粒体自噬和MLKL诱导小鼠子宫损伤。

关键词： 呋虫胺；子宫损伤；BNIP3/NIX；线粒体自噬；MLKL
基金项目： 长沙市自然科学基金（kq2202252）
通讯作者： 朱勇飞，E-mail：njzhu70@126.com

T13-0005

LRFN5-PTPRD互作促兴奋性突触形成在青春期抑郁症中的作用

胡壮丽*，袁 顺，储露露
（华中科技大学同济医学院药理学系，湖北 武汉 430030）

摘要： 目的 生命早期阶段是大脑神经发育、突触形成和成熟的高度敏感和关键时期，经历过早期生活应激（ELS）的个体易在青春期罹患抑郁症。突触黏附分子家族LRFNs又称为突触组织者，具有调节轴突生长和分支、突触形成和突触成熟作用。LRFN5诱导突触前活性区蛋白的聚集，增强突触活性，并能与PTPRD特异性结合。其基因改变与精神疾病包括抑郁症的发生风险相关，但其在抑郁症发病过程中的作用及机制仍不清楚。

材料和方法 采用母婴分离结合青春期“二次打击”检测小鼠抑郁样行为，采用药理学和病毒干预手段

检测LRFN5在青春期抑郁样行为中的作用和机制。

结果 1. 母婴分离结合阈下可变应激诱导青春期雄性小鼠出现抑郁样行为，海马背侧齿状回（DG）区LRFN5 mRNA和蛋白表达水平上调。2. 背侧DG区过表达LRFN5基因诱导青春期雄性小鼠出现抑郁样行为，沉默LRFN5基因降低母婴分离所致青春期雄性小鼠对应激的易感性。3. LRFN5主要表达在背侧DG区的兴奋性神经元中，过表达LRFN5基因使青春期雄性小鼠背侧DG区突触前活性区蛋白Bassoon和突触后PSD-95蛋白表达上调，颗粒细胞兴奋性增加；沉默LRFN5基因逆转上述改变，降低颗粒细胞兴奋性。4. 母婴分离上调背侧DG区PTPRD的蛋白表达水平，采用过表达PTPRD配体结构域方法以阻断LRFN5与PTPRD的结合，改善母婴分离诱导的青春期雄性小鼠抑郁样行为，并减少兴奋性突触相关蛋白表达，降低背侧DG区神经元的激活。5. 腹腔注射PTPRD抑制剂7-BIA改善背侧DG区过表达LRFN5基因诱导的青春期雄性小鼠抑郁样行为，减少兴奋性突触相关蛋白表达。

结论 小鼠出生早期经历母婴分离上调青春期雄性小鼠背侧DG区LRFN5表达，后者通过与其受体PTPRD结合，增加兴奋性突触蛋白数量并使海马颗粒细胞兴奋性增强，从而促进小鼠对应激的易感性。特异性沉默背侧DG区LRFN5基因或阻断LRFN5与PTPRD的结合均改善早期母婴分离所致青春期雄性小鼠的抑郁样行为。

关键词： 青春期抑郁症；早期生活应激；兴奋性突触；LRFN5

通讯作者： 胡壮丽，E-mail：zlhu916@hust.edu.cn

T13-0006

类催化特性驱动光伏半导体致巨噬细胞衰老的新视角：构-效机制解析和结构特异性标志物识别

庞艳婷，丁晓萌，张春晖，张皓鹏，张笑星，木月月，郑慧娟，张　婷*
（东南大学公共卫生学院，环境医学工程教育部重点实验室，南京　中国　210009）

摘要：目的 通过解析光伏半导体纳米材料（PVS NMs）的类催化结构特性，揭示四种二代光伏半导体材料引发线粒体电子传递障碍促进巨噬细胞衰老的内在机制，实现低剂量PVS NMs暴露致巨噬细胞损伤的早期结构特异性标志物识别。

方法 本研究通过类催化结构表征解析PVS NMs晶体结构特征，借助THP-1细胞探究了低剂量暴露下四种PVS NMs对巨噬细胞生存率、衰老标志基因表达情况、β-半乳糖苷酶染色、线粒体活性氧、NAD^+/NADH和胞内谷胱甘肽等细胞衰老指标和氧化抗氧化体系进行测定，联合转录组−代谢组关联分析，探究四类PVS NMs结构属性与生物毒性效应的定量关系，阐明类催化特性介导巨噬细胞衰老的分子机制，并建立结构特异性标志物识别策略。

结果 砷化镓（GaAs）与碲化镉（CdTe）的类过氧化物酶（POD）及类NADH氧化酶（NOX）催化活性，可诱导生理微环境中活性氧（HO· & $O_2^{\cdot-}$）的累积。类催化特性与半导体晶体亚稳态自由电子/空穴密切相关，其导带能（*Ec*）与生物氧化还原电位（BRP）的重叠可引发异常氧化还原对（Cys/Cyss）的电子传递，进而破坏线粒体电子传递链（ETC）等生理电子传递过程。基于CRITIC权重分析含半胱氨酸相似警示结构（−C−S−）的代谢物可能是PVS NMs致线粒体损伤导致巨噬细胞衰老的潜在结构特异性生物标志物。

结论 光伏半导体的类催化特性是引发生物体氧化抗氧化失衡的重要结构特征，而线粒体ETC障碍导致的mtROS累积可能是其诱导巨噬细胞衰老的关键起始事件。通过解析光伏半导体构−效关系作用规律并构建基于结构特征识别的风险评估范式，有望实现低剂量暴露下早期损伤标志物的精准识别。

关键词： 光伏半导体材料；类催化特性；巨噬细胞衰老；生物标志物；构−效关系分析

通讯作者： 张　婷，E-mail：zhangting@seu.edu.cn

T13-0007

中国新生儿和儿童GFR估算方程的优化：新模型的建立及与现有模型的比较

林晓彤[1,2]，张雅慧[1]，侯 哲[2]，原晋芳[1]，雷子翰[2,3]，李海燕[2,4,5]，么雪婷[1,2,4*]，韩彤妍[1*]，刘东阳[2,4*]
（1 北京大学第三医院儿科，北京，100083；2 北京大学第三医院药物临床试验机，北京，100083；3 北京大学第三医院肺重症医学科，北京，100083；4 北京大学第三医院医学创新研究所临床医学研究中心，北京，100083；5 北京大学第三医院心内科，北京，100083）

摘要：目的 建立适用于中国新生儿和儿童的GFR方程，并验证新方程的预测性能。系统、全面地比较了现有儿童GFR预测方程在我国新生儿和儿童中的适用性。

方法 一项随机、单中心、非干预性前瞻性试验于2020年7月至2021年12月在出生年龄≤28天无肾损害的中国新生儿队列中进行。研究纳入58例无肾损害住院新生儿（胎龄30.3-41.0周，出生后0 ~ 26天，mGFR = 3.08±1.86 mL/min）的肌酐清除率测定GFR（mGFR）。儿童方面，应用已发表的中国儿童数据库（N=87，年龄范围1~18岁，mGFR = 97.0±31.9 mL/min/1.73 m^2）进行建模。纳入人口统计学指标和肾功能指标，采用异速形态逐步回归方法建立方程。此外，本研究对比了16个已发表的儿童方程（包括Counahan、Schwartz1、Schwartz2、Brion、Léger、Filler、Grubb、Bouvet、Zappitelli、BCCH1 和 2、Updated Schwartz、Schwartz3、Flanders metadata、PMA-related Emax和EKFC 方程），从模型拟合优度（R^2），准确性和精准性指标，包括均方根误差（RMSE）、偏差（Bias）、百分比预测误差（%PE）、预测值在0.8-1.25及0.5-2.0误差范围内的比值百分比（P_{20}和P_{50}）评估模型的预测功能。

结果 血清胱抑素C、血尿素氮与矫正胎龄是中国新生儿GFR预测方程的协变量。在儿童中，GFR与胱抑素C、肌酐、体重和年龄有关。与已发表的16个方程相比，本研究建立的方程对中国新生儿和儿童GFR的预测效果最好，所建立的新生儿模型R^2为0.617，RSME和Bias分别为0.88和-0.428 mL/min，P_{20}和P_{50}分分别为46.6%和93.1%。儿童模型的R^2为0.579，RSME和Bias分别为13.9和9.74 mL/min/1.73 m^2，P_{20}和P_{50}分别为70.1%和100%。

结论 本研究率先建立了中国（包括早产）新生儿及儿童GFR预测方程，提高了基于白人开发的预测方程的准确性，为中国新生儿及儿童临床精准医学和准确评估肾功能奠定了基础。

关键词： 肾小球滤过率；新生儿；儿童；血清肌酐

T13-0008

生命早期F-53B暴露对大鼠子代甲状腺功能的影响：cAMP信号通路的作用

李深盼，曾晓雯*
（中山大学公共卫生学院，教育部国际合作联合实验室，广东 广州 510080）

摘要： 氯代多氟烷基醚磺酸盐（F-53B）是全氟辛烷磺酸的替代物，因其更强的生物蓄积性和潜在内分泌干扰效应引起研究关注。本研究首次系统探讨了F-53B生命早期暴露对子鼠甲状腺功能的影响及其分子机制。通过Sprague-Dawley大鼠模型，从妊娠前两周至断乳后两周持续经口暴露F-53B（0、8、80、800 μg/kg/d）。研究结果表明F-53B在子鼠甲状腺中呈剂量依赖性蓄积，组织病理学分析显示F-53B中高剂量组处理的子鼠甲状腺滤泡胶质破裂，滤泡上皮细胞排列紊乱，伴随甲状腺转录因子1表达降低及配对盒基因8表达升高。此外，研究发现F-53B诱导甲状腺过氧化物酶和促甲状腺激素受体表达下调，并增强Ⅱ型脱碘酶活性，干扰甲状腺激素合成。血生化分析结果显示，F-53B暴露显著升高子鼠总甲状腺素（TT4）水平，抑制游离三碘甲腺原氨酸和游离甲状腺素（FT4），并降低FT4/TT4比值。子鼠甲状腺转录组学、蛋白印迹实验及分子对接分析结果表明，F-53B可以通过结合生长抑素（Sst）和降钙素相关多肽α（Calca）配体结合域，抑制cAMP信号通路关键蛋白——胞质蛋白激酶A（PKA）及细胞核内磷酸化cAMP反应元件结合蛋白（p-

CREB1-S133)的表达,进而抑制甲状腺激素合成相关基因的转录激活。免疫荧光结果显示高剂量F-53B显著降低甲状腺滤泡细胞中PKA及p-CREB1-S133的荧光强度。研究首次阐明生命早期暴露于F-53B可以通过干扰cAMP通路影响子代甲状腺稳态的分子机制,为F-53B早期暴露对子代的内分泌干扰风险评估提供了科学依据。

关键词: F-53B; 子代甲状腺功能; cAMP信号通路; 生命早期

通讯作者: 曾晓雯, E-mail: zxw63@mail.sysu.edu.cn

T13-0009

孕期不良因素所致子代骨关节炎:从病因、机制到防治策略

谭 杨, 卢正杰, 倪曲波, 肖 浩, 李 斌,李庆贤, 陈廖斌, 汪 晖*
(武汉大学, 湖北 武汉 430071)

摘要: 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是引发关节疼痛和残疾的主要原因,是一种多因素疾病。越来越多的证据表明,产前不良环境暴露是诱发OA不可忽视的危险因素之一。流行病学研究提示,OA与低出生体重有关,具有胎儿起源。众多实验研究证实,胎源性OA源于多种孕期不良因素所致的子代软骨发育不良,且具有潜在的多代遗传效应。

流行病学研究显示,低出生体重与成年期OA风险升高密切相关,提示宫内发育迟缓(IUGR)是胎源性OA的重要诱因。孕期暴露于环境污染物(如丙烯酰胺、二噁英)、不良饮食(如咖啡因、尼古丁、乙醇)、药物(如地塞米松、尼古丁)等因素,可直接损害胎儿软骨细胞增殖与分化,或通过干扰内源性激素平衡间接影响软骨发育。本研究团队前期研究发现,胎源性OA的核心机制涉及多信号通路的表观遗传编程异常,如:①TGFβ信号通路低功能导致软骨基质合成障碍;②IGF1信号抑制削弱软骨细胞增殖与糖代谢能力;③胎盘11β-HSD2表达下调引发软骨局部活性糖皮质激素蓄积,加速基质降解;④肝X受体(LXRs)介导的胆固醇代谢异常及晚期糖基化终产物(AGEs)积累加剧软骨退变。基于大量研究结果,本团队创新性的提出提出了胎源性OA的"两种编程/两次打击"理论,系统阐释了其发病机制。"第一次打击"为孕期不良因素诱导的宫内编程,包括软骨发育抑制(TGFβ通路抑制、成骨细胞分化受阻)和代谢轴异常(GC-IGF1轴负向编程);"第二次打击"则为出生后高脂饮食、机械负荷等环境因素,两者协同促使OA从易感状态发展为临床疾病。值得注意的是,胎源性OA与代谢综合征(MetS)存在内在关联,两者均源于宫内"节俭表型"编程,表现为子代糖脂代谢紊乱与软骨退变的交互作用。

针对胎源性OA的防治,需采取贯穿孕前至成年的综合策略。孕期母体保健是预防的核心,包括避免污染物接触、限制咖啡因与酒精摄入、控制慢性应激等。早期预警可通过监测母体及脐血皮质醇水平、新生儿出生体重,并结合脐带间充质干细胞中TGFβR1的组蛋白乙酰化水平等表观遗传标志物评估OA易感性。产后干预则需聚焦代谢调控与软骨保护,如通过膳食补充2-氧戊二酸改善软骨合成功能,或使用他汀类药物促进胆固醇代谢,缓解产前编程引发的病理损害。尽管胎源性OA研究取得了显著进展,其临床转化仍面临挑战。未来通过多学科交叉与全程健康管理,有望实现OA的早期预警与个性化防治,从而减轻这一疾病带来的社会负担,并为DOHaD学说的实践提供范例。

关键词: 骨关节炎; 胎儿起源; 软骨发育不良; 孕期不良因素; 发育编程; 代谢综合征

通讯作者: 汪 晖, E-mail:clbwhcbd-yl@163.com

T13-0010

微塑料紫外老化对耐药质粒水平转移的影响及机制探究

邵 昱，肖 霞*，王志强*
（扬州大学兽医学院，江苏 扬州 225000）

摘要：近年来，微塑料作为目前研究最热门的新兴环境污染物，其表面会由于紫外线（UV）辐射、热降解、生物降解或发生氧化反应等原因变得粗糙，比表面积增加，从而提高对抗生素耐药基因载体的亲和力，增加其转移到受体细菌的效率从而造成环境风险。微塑料根据原料可降解能力的不同，可分为石油基难降解微塑料和生物基可降解微塑料，多种方式均能导致微塑料的老化，而其中紫外老化被认为微塑料是最重要的老化方式之一。因此，本研究以生活中最常见的石油基微塑料聚苯乙烯微塑料（PS-MPs）和生物基微塑料聚乳酸微塑料（PLA-MPs）作为研究对象，通过模拟自然界中紫外老化的过程，探究微塑料紫外老化后对于耐药基因水平转移的影响。首先通过接合转移实验明确了原始和紫外老化后PS-MPs和PLA-MPs显著提高RP4-7质粒和临床分离含有不同复制子类型的多重耐药质粒的接合转移频率，且质粒的接合转移频率随着紫外老化天数的增加而提高。接着通过荧光探针、透射电镜、Py-GCMS、qPCR等方法阐明了紫外老化后的PS-MPs和PLA-MPs暴露下促进质粒接合转移的潜在机制包括：紫外老化的微塑料提高了细菌细胞膜通透性，破坏了膜完整性，并且紫外老化可使细菌细胞内产生过量ROS，激起抗氧化系统发挥作用；PS-MPs和PLA-MPs紫外老化作用下促进细菌电子传递链来促进细菌细胞内ATP合成；PS-MPs和PLA-MPs紫外老化还可以通过增加接合转移相关基因的转录水平从而促进质粒的接合转移。最后在小鼠肠道感染模型的基础上，评估紫外老化微塑料在体内对多重耐药质粒水平转移的影响。结果表明紫外老化后的PS-MPs依然增强了质粒在体内的接合转移频率，并且紫外老化PS-MPs比原始PS-MPs加重了小鼠结肠炎和炎症因子水平，以及造成了更加严重的氧化应激。总的来说，紫外老化PS-MPs和PLA-MPs会促进耐药基因的水平转移，且紫外老化时间越久，其促进耐药基因水平转移的能力越强。提示了紫外老化的石油基和生物基微塑料通过促进质粒的接合转移而加速耐药基因的传播的详细影响，以加深对不同种类微塑料的环境行为以及与抗生素耐药基因相关的综合风险的理解。

关键词：紫外老化；石油基微塑料；生物基微塑料；接合转移

作者简介：邵 昱，硕士研究生，E-mail: 19850508191@163.com

通讯作者：肖 霞，副教授，博士，E-mail: xiaoxia@yzu.edu.cn；王志强，教授，博士，E-mail: zqwang@yzu.edu.cn

T13-0011

多胺调控山羊乳腺上皮炎症损伤的机理

林佳琪，王梦芝*
（扬州大学，动物科学与技术学院，江苏扬州，225009）

摘要：山羊乳被誉为“奶中之王”，其中含有大量的乳脂肪，营养价值极高。山羊乳腺炎的防治一直是困扰奶山羊养殖业发展的难题，多胺作为一种细胞关键生长因子，不但具有抗炎作用，还是动物体内多种生理过程的重要调节因子。为阐明多胺介导山羊乳腺上皮细胞的炎性反应的机理，本课题运用LPS刺激山羊乳腺上皮细胞（GMECs）建立体外炎症损伤模型，并添加多胺进行处理，分组如下：（1）对照组（CON）：GMECs在完全DMEM/F12中培养；（2）脂多糖组（LPS）：GMECs在含有1μg/ml LPS的基础DMEM/F12中培养；（3）LPS+腐胺组（PUT）：PUT浓度3mM；（4）LPS+亚精胺组（SPD）：SPD浓度3mM；（5）LPS+精胺组（SPM）：SPM浓度3mM。将五个试验组分别孵育24小时后，收集细胞及上清，使用试剂盒检测线粒体活性氧（ROS）含量、细胞上清液中丙二醛（MDA）含量、超氧化物歧化酶（SOD）和总抗氧化能力（T-AOC）活

性，检测细胞凋亡和周期，同时白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等炎性因子含量。炎性因子含量检测结果表明，外源添加SPD显著抑制了IL-6、P53、MYD88、mTOR和TNF-α等炎症相关基因的mRNA表达量，刺激了TLR4基因的表达。这表明多胺可能发挥着重要的抗炎作用，其中亚精胺有着优秀的表现，不仅通过调节NF-κB信号通路，有效预防山羊乳腺上皮细胞的炎症损伤，对维持细胞健康与稳定起重要作用，还使细胞中SOD活性得到了显著提升，增强细胞抗氧化能力。进一步为了验证多胺对LPS诱导的GMECs乳脂合成及其代谢通路的影响，利用试剂盒检测细胞中甘油三酯（TG）含量、脂滴分泌和游离脂肪酸（FFA）的含量，此外，还利用RT-qPCR技术检测外源添加多胺对LPS诱导的GMECs乳脂分泌功能损伤和乳脂合成相关基因的表达情况。结果表明，由LPS诱导的GMECs在外源添加多胺后，脂滴光密度均显著性升高（P<0.01），特别是SPD处理后细胞的甘油三酯含量显著提高（P<0.01）。多胺的处理显著抑制了脂肪酸转运、甘油三酯合成和核受体编码基因的转录水平，包括ACACA、LPIN1、FABP3、JAK2、STAT3，并且显著增加了脂肪合成基因LPIN1、PPARG的表达水平（P<0.001）。结果表明，多胺可能通过其对脂质代谢相关基因的mRNA丰度的影响和通过调节PPARG启动子活性来促进LPS诱导GMECs中的TAG合成。

关键字： 多胺；GMECs；氧化应激；炎症损伤；乳脂代谢

通讯作者： 王梦芝，E-mail：mengzhiwangyz@126.com

T13-0012

马度米星对大鼠肝细胞BRL-3A和肾细胞NRK-52E的毒性作用

徐　艳[1,2]，陈　琳[1]，陈　新[1*]

（扬州大学兽医学院，江苏　扬州　2250001）

摘要：目的　马度米星是一种高效的聚醚类离子载体抗球虫药，由于安全范围较窄，临床上使用不当会造成畜禽心肌和骨骼肌损伤。而肝肾作为药物代谢和残留的主要器官，容易受到药物蓄积的影响。目前，马度米星对肝肾细胞的潜在毒性及其损伤机制尚不明确，因此，本研究旨在探讨马度米星对肝肾细胞的毒性作用，为进一步阐明其作用机制提供理论基础。**材料与方法**　选用大鼠肝细胞BRL-3A和肾细胞NRK-52E作为体外模型，0~2.0 μmol/L马度米星处理细胞24 h、48 h或72 h，镜下观察细胞生长状态；MTT法检测细胞活性；台盼蓝法检测细胞死亡率；EdU检测细胞增殖情况；鬼笔环肽染色检测细胞骨架变化；流式细胞术分析细胞周期和凋亡的变化；Western blot检测周期相关蛋白Cyclin D1和凋亡相关蛋白Cleaved caspase 3的表达情况。**结果**　随着马度米星剂量和处理时间的增加，镜下观察细胞生长状态，BRL-3A和NRK-52E细胞形态明显改变，胞质空泡增多，数量减少，生长受到抑制。MTT试验结果显示，两株细胞活性极显著降低（P<0.01），呈时间、剂量依赖性。台盼蓝染色结果显示，与对照组相比，各剂量组台盼蓝阳性细胞比例极显著增加（P<0.01），表明细胞死亡率升高。EdU结果显示，与对照组相比，各剂量组EdU阳性细胞比例显著减少（P<0.05，P<0.01），提示细胞增殖受到抑制。鬼笔环肽染色结果显示，BRL-3A和NRK-52E细胞药物处理24 h或48 h后，细胞骨架微丝断裂、排列紊乱，表明细胞骨架受到破坏。细胞周期分析发现，马度米星导致细胞周期停滞在G0/G1期，BRL-3A细胞中，0.5、1.0和2.0 μmol/L药物处理，G0/G1期细胞比例极显著增加（P<0.01）；NRK-52E细胞中，0.5和1.0 μmol/L处理后G0/G1期比例极显著增加（P<0.01）。与对照组相比，周期相关蛋白Cyclin D1表达显著下降（P<0.05，P<0.01）。细胞凋亡分析发现，BRL-3A细胞中，1.0和2.0 μmol/L马度米星使细胞凋亡率显著提高（P<0.05，P<0.01）；NRK-52E细胞中，2.0 μmol/L马度米星处理使细胞凋亡率显著提高（P<0.05）。1.0 μmol/L马度米星作用BRL-3A和NRK-52E细胞使Cleaved caspase3蛋白表达显著上升（P<0.05），说明细胞凋亡通路被激活。**结论**　马度米星可以抑制BRL-3A和NRK-52E细胞增殖、破坏细胞骨架微丝结构、改变细胞周期分布以及诱导细胞凋亡。

关键词： 马度米星；肝；肾；细胞毒性

通讯作者： 徐　艳，E-mail地址：xuyan110426@163.com

T13-0013

Metabolic behavior analysis and biological effects of nanomaterials *in vivo*

Mingjing Cao

(National Center for Nanoscience and Technology of China)

Abstract: Nanoscale substances will inevitably encounter complex and changeable biological barriers and physiological structures upon entry into the biosystem, to exert the medicinal functions or elicit toxic effects. Exploration of the biological behavior and fate of nanomaterials is becoming crucial to understand the underlying mechanism of nanotoxicity and guide the rational design to mitigate the toxicity or improve the medicinal efficacy. To overcome the challenge arising from the complexity of biological environment and the dynamic changes of nanomedicines, we developed the cross-scale in situ analytical methods by integrating multiple synchrotron radiation-based techniques, intravital fluorescence imaging, proteomics, single-cell analysis, molecular dynamics simulations, to explore the nano-bio interactions at molecular, cellular and organ levels. With developed analytical methods, we firstly elucidated the whole process of "protein corona-bridged in vivo transport-biotransformation-bioavailability" of nanomaterials. The finding is a new discovery and new thinking in the field of nanobiotechnology, providing a new understanding for complex biological effects of nanomaterials in vivo. Furthermore, based on the analytical methods and discovered nanobiological effects, a new SARS-CoV-2 nanovaccine was formulated with manganese nanoadjuvants. The nanovaccine achieved high lymph nodes-targeting efficiency, showed stronger and more durable immune efficacy than the commercial aluminum adjuvant vaccine, providing a new perspective for the design of vaccines with long-lasting immunity. Biosafety evaluation demonstrated good biocompatibility, degradation and bioavailability in vivo.

T13-0014

NRF2 protects against TiO_2NP-induced arteriovenous thrombosis

Yiying Bian[1, 2, 3* #], Qiushuo Jin[1, 2, 3*], Yuanyuan Xu[1, 2, 4#], Jingbo Pi[1, 2, 3, #]

[1. Key Laboratory of Environmental Stress and Chronic Disease Control & Prevention Ministry of Education (China Medical University); 2. Key Laboratory of Liaoning Province on Toxic and Biological Effects of Arsenic (China Medical University); 3. Program of Environmental Toxicology, School of Public Health, China Medical University. No. 77 Puhe Road, Shenyang North New Area, Shenyang, Liaoning, 110122, P.R. China; 4. Group of Chronic Disease and Environmental Genomics, School of Public Health, China Medical University. No. 77 Puhe Road, Shenyang North New Area, Shenyang, Liaoning, 110122, P.R. China]

Abstract: Human exposure to titanium dioxide nanoparticles (TiO2NPs), which have been extensively used in food products and as ingredients in a wide range of pharmaceutical products and cosmetics, is becoming a public health concern. Our previous studies have demonstrated that TiO2NPs induce thrombosis by increasing the procoagulant activity of blood cells. However, the underlying mechanisms remain unclear. Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (NFE2L2, also known as NRF2) is a master regulator of cellular adaptive antioxidant response that coordinates the transcription of a suite of

genes involved in cell redox homeostasis, detoxification, and numerus stress responses. In the current study, we aimed to elucidate the potential protective role of NRF2 against TiO_2NP-induced thrombosis with specific focus on blood cells. Using arterial thrombosis (AT) and venous thrombosis (VT) mouse models triggered by chemical stimuli, we found that *Nrf2*-knockout (*Nrf2*-KO) mice are more sensitive to TiO_2NP-induced AT and VT. While the red blood cells (RBCs) isolated freshly from Nrf2-KO mice without TiO_2NPs exposure displayed markedly increased phosphatidylserin (PS) exposure, microvesicles (MVs) generation and procoagulant activity relative to the RBCs of wild-type (WT) vehicle controls, an 1-hour exposure to TiO_2NPs significantly augmented the PS exposure, MVs generation and procoagulant activity in RBCs of *Nrf2*-KO mice. Mechanistic studies revealed that *Nrf2*-KO mice showed reduced activities of glutathione peroxidase and catalase, and antioxidant capacity accompanied with elevated levels of reactive oxygen species (ROS) in RBCs compared to WT mice under basal and TiO_2NP-exposed conditions. In addition, aggravated platelets (PLTs) aggregation was observed in the PLTs from *Nrf2*-KO mice. In contrast, the levels of ROS and procoagulant activity of PLTs showed no significant difference between genotypes. Taken together, *Nrf2* deficiency in mice results in decreased antioxidant capacity and elevated procoagulant activity of RBCs leading to AT and VT, highlighting that NRF2 might be a valuable target in preventing against TiO_2NP toxicity.

Key words: TiO_2NPs; Nfe2l2/Nrf2; RBCs; Platelets; Thrombosis

Corresponding author: Yiying Bian, E-mail: yybian@cmu. edu. cn; Yuanyuan Xu, E-mail: yyxu@cmu.edu.cn, E-mail: laurel1214@hotmail.com; Jingbo Pi E-mail: jbpi@cmu.edu.cn

T13-0015

The toxic effects of microplastics on ovarian function and potential therapeutic approaches

Xing Duan

(Southeast China University)

Abstract: Ovarian aging represents a significant risk factor for female infertility, primarily due to a decline in ovarian reserve and diminished oocyte quality. However, whether microplastics (MPs) exposure poses a potential factor in inducing ovarian aging and the underlying mechanisms remain poorly understood. In this study, we demonstrated that MPs exposure accelerates ovarian aging, characterized by elevated expression of senescence markers (p16 and p21) and increased fibrosis. Mechanistic analysis indicated that MPs exposure led to ovarian inflammatory damage and mitochondrial dysfunction, which contribute to reduced ovarian reserve. Furthermore, MPs exposure compromised oocyte maturation competence and embryo development by triggering mitochondrial dysfunction and DNA damage. Multi-omics analysis identified L-arginine as a crucial metabolite that protects ovaries from MPs-induced aging. Notably, L-arginine supplementation significantly mitigated the aging phenotypes induced by MPs, as evidenced by reduced ovarian fibrosis, inflammatory damage, and mitochondrial dysfunction, alongside enhanced oocyte quality. These findings provide theoretical support for reproductive protection against MPs and inform environmental risk assessments.

Corresponding author: Xing Duan, E-mail: duanxing@seu.edu.cn

T13-0016

Extra-pulmonary translocation of ultrafine particles in the human body

Yu Qi
(Chinese Academy of Sciences)

Abstract: As one of the major pollutants in the air, ambient ultrafine particles are gaining considerable attention in terms of public health concerns. Significant progress has been achieved in recent years in understanding the biological effects and mechanisms of ambient ultrafine particles. The airborne particles can enter the human body through various pathways and translocate to a range of different organs, and further stay in these organs for extended periods. Current studies are making substantial achievements, while many challenges remain. On one hand, the whole picture of the concurrent exposure pathways and the translocation of particles in the human body should be explored, requiring technological advances and systematic biobanking of human samples for analysis. On the other hand, the correlation between the environmental exposure of ambient particles and related diseases needs to be investigated. We recapitulate the current knowledge gaps in understanding the fate of exogenous ambient fine particles in extra-pulmonary organs of the human body and the related biological effects, and also propose future research directions to support both fundamental studies and policy making.

Corresponding author: Yu Qi, E-mail: yuq@rcees.ac.cn

T13-0017

Microplastic exposure induces gut microbiota dysbiosis and suppresses taurochenodeoxycholic acid synthesis leading to bone metabolic Imbalance

Guangjun Jiao
(Qilu Hospital of Shandong University)

Abstract: The researcher has dedicated considerable time to interdisciplinary studies that focus on drug resistance in bone tumors, the regulation of bone metabolism, and the process of bone regeneration. Recent advancements in the field of environmental osteopathology have introduced a novel perspective that connects environmental pollutants with epigenetic regulation and disruptions in bone homeostasis. Studies using animal models have demonstrated that exposure to PM2.5 and microplastics significantly alters bone microstructure and leads to bone loss, providing clear evidence for a condition termed environmental osteoporosis. The research team discovered that these pollutants can trigger the aging and death of osteoblasts by activating the PERK-eIF2α-ATF4 signaling pathway. This discovery aligns with previous findings indicating that silicic acid can inhibit endoplasmic reticulum (ER) stress. Additionally, mechanisms of epigenetic reprogramming that suppress the formation of new bone cells (osteogenesis) were identified through the regulation of genes mediated by m6A. These results establish a molecular link between environmental exposure and disturbances in bone homeostasis. Furthermore, they draw on insights from various disciplines, which is crucial for developing risk assessment systems aimed at evaluating the impact of environmental toxicants on bone health.

Corresponding author: Guangjun Jiao, E-mail: jiaoguangjun@sdu.edu.cn

T13-0018

Safe and efficient precision delivery system based on guanidinyl macromolecules

Meng Qin*, Qiuhong Ouyang, Xiaobo Cen

(Center for Preclinical Safety Evaluation of Drugs, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Guanidinyl compounds hold significant application in the biomedical field due to its excellent transmembrane biological effects. Guanidinyl cationic polymers demonstrate high loading capacity and exhibit considerable potential for the delivery of nucleic acids and protein-based therapeutics. However, the high cytotoxicity associated with cationic polymers has remained a major limitation for their clinical application. In recent years, our research team has successfully modulated the positive charge effects of guanidinylated macromolecular materials through coordinated regulation of charge density, chemical modification, and electrostatic assembly strategies. This approach has effectively balanced the transmembrane efficiency and biocompatibility of guanidinyl macromaterials, addressing the critical issue of high cytotoxicity that has hindered the clinical translation of cationic polymers. The following advancements have been achieved: (1) Development of a controllably degradable guanidinyl cationic polymer platform. To mitigate the cytotoxicity of cationic materials, we reduced their positive charge density through chemical grafting and electrostatic assembly. This innovation overcame the limitations of traditional cationic carriers, which are plagued by high cytotoxicity and metabolic inefficiency, enabling efficient and safe transmembrane delivery of nucleic acids and protein drugs. (2) Design of guanidyl polypeptide polymers targeting vascular inflammation. Leveraging the "molecular recognition-transmembrane enhancement" effect, polypeptide polymers rich in guanidyl amino acid sequences can be designed for the targeted delivery to vascular inflammation. These agents significantly enhanced the accumulation rate of probes and drugs in lesion sites and elucidated their mechanisms for crossing the vascular barrier. This work provides novel tools for the precise diagnosis and treatment of solid tumors and cerebrovascular diseases. (3) Construct inhalable guanidyl polysaccharide complexes. By optimizing the topological structure of guanidinyl-polysaccharide chain, we investigated their mechanisms for penetrating the mucus barrier. This strategy improved the effective deposition of drugs in the lungs, facilitating rapid diffusion and penetration of the carrier within pulmonary tissues. Through the delivery of antibiotics via guanidinyl polysaccharide complexes, we achieved targeted drug accumulation at inflammatory sites, enhancing their antibacterial efficacy.

Key words: guanidine-based macromolecules; precision delivery; targeted diagnostics; biotoxicity

Corresponding author: Meng Qin, E-mail: qinmeng212@scu.edu.cn

T13-0019

Neurotoxic effects of nanoplastic on the brain: blood-brain barrier disruption, long-term retention, chronic inflammation, and neurodegeneration

Shan Shan, Xiulan Zhao*

(Institute of Toxicology, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University)

Abstract: Nanoplastics (NPs) have raised significant concerns regarding their potential impact on

human health, especially their neurotoxicity. We first investigated the effects of 50 nm polystyrene nanoplastic (PS-NP) on the blood-brain barrier (BBB), neuroinflammation, and neuronal damage in mammals. Our experiments in vivo showed that short-term exposure to PS-NP (0.5–50 mg/kg body weight for 7 days) resulted in a dose-dependent increase in BBB permeability, allowing PS-NP to accumulate in the brain. Notably, PS-NP were detected in microglia and induced microglia activation, neuronal damage, and synapse loss in the mouse brain. Subsequently, we found that even 10 months after termination of PS-NP exposure, the mice exhibited obvious cognitive dysfunction and anxiety-like behaviors, accompanied by an increase in M1 microglia and A1-reactive astrocytes. In addition, the PS-NPs were detected in the brain of mice using electron microscopy and further confirmed by nanoscale hyperspectral microscope imaging system. Studies in vitro demonstrated that PS-NP were internalized by various neurovascular unit (NVU) cells, including microglia, astrocytes, and brain microvascular endothelial cells, leading to oxidative stress, inflammation, and disruption of tight junctions in endothelial cells. Moreover, RNA-seq analysis revealed that microglia-mediated neuronal injury was closely linked to disturbances in synaptic function and cell death pathways. Interestingly, inhibiting microglial activation using minocycline significantly alleviated synapse loss and neuronal damage induced by PS-NP. These findings suggest that PS-NP not only pass through the BBB but also persist in the brain, where they initiate a complement cascade-driven vicious cycle of chronic neuroinflammation involving M1 microglia and A1 astrocytes, leading to neuronal damage, neurodegeneration, and cognitive dysfunction. Our results highlight the neurotoxic potential of PS-NPs and suggest that targeting microglial activation could be an effective strategy to mitigate NP-induced neurodegeneration.

Key words: Nanoplastic; Neurotoxicity; Brain-blood barrier; Cognitive dysfunction; Microglia

Corresponding author: Xiulan Zhao, E-mail: zhao.xl@sdu.edu.cn

T13–0020

SIRT5-mediated desuccinylation of RAB7A protects against cadmium-induced Alzheimer′s disease-like pathology by restoring autophagic flux

Ping Deng
(Army Medical University)

Abstract: Cadmium (Cd) is a neurotoxic contaminant that induces cognitive decline similar to that observed in Alzheimer′s disease (AD). Autophagic flux dysfunction is attributed to the pathogenesis of AD, and this study aimed to investigate the effect of autophagy on environmental Cd-induced AD progression and the underlying mechanism. Here, Cd exposure inhibited autophagosome-lysosome fusion and impaired lysosomal function, leading to defects in autophagic clearance and then to APP accumulation and nerve cell death. Proteomic analysis coupled with Ingenuity Pathway Analysis (IPA) identified SIRT5 as an essential molecular target in Cd-impaired autophagic flux. Mechanistically, Cd exposure hampered the expression of SIRT5, thus increasing the succinylation of RAB7A at lysine 31 and inhibiting RAB7A activity, which contributed to autophagic flux blockade. Importantly, SIRT5 overexpression led to the restoration of autophagic flux blockade, the alleviation of Aβ deposition and memory deficits, and the desuccinylation of RAB7A in Cd-exposed FAD4T mice. Additionally, SIRT5 levels decrease mainly in neurons but not in other cell clusters in the brains of AD patients according to single-

nucleus RNA sequencing (snRNA-seq) data from the public dataset GSE188545. This study reveals that SIRT5-catalysed RAB7A desuccinylation is an essential adaptive mechanism for the amelioration of Cd-induced autophagic flux blockade and AD-like pathogenesis.

Corresponding author: Ping Deng, E-mail: joydeng66@126.com

T13-0021

Exploring the impact of short-term environmental noise exposure on cardiovascular health and its potential pathways

(Peking University School of Public Health)

BACKGROUND Environmental noise is a major public health concern linked to cardiovascular health risks. However, its impact pathways remain unclear, with limited population-based research.

OBJECTIVES This study investigates the effects of short-term environmental noise exposure on cardiovascular health-related biomarkers and metabolomics in healthy adults, which aims to elucidate the potential pathways through which environmental noise impacts cardiovascular health.

METHODS A randomized crossover trial with 40 healthy college students simulated environmental noise indoors. Biological samples were collected for cardiovascular biomarkers and metabolomics analysis. Linear mixed-effects models were used to analyze the impact of environmental noise on these metrics.

RESULTS Median (IQR) noise levels were 33.29 (3.72) dB(A) in the control and 46.59 (1.67) dB (A) in the exposure scenario. Noise exposure increased salivary cortisol (1.58%; 95% CI: -0.17%, 3.37%), angiotensin-converting enzyme (ACE) (55.79%; 95% CI: 40.27%, 73.03%), and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) (19.44%; 95% CI: 10.98%, 28.54%). Metabolomics identified 255 differential metabolites, with 245 upregulated, mainly lipids. Mediation analysis showed that specific phosphatidylcholines, lysophosphatidylcholines, phosphatidylethanolamine, and noradrenocholic acid partially mediated the noise-VCAM-1 link, explaining 16% – 37% of the effect.

CONCLUSIONS This study provided the potential pathways through which environmental noise would affect cardiovascular health, including triggering the renin-angiotensin system and leading to endothelial dysfunction, with lipid metabolites playing a significant role.

T13-0022

Development of hepatic insulin resistance in offspring exposed to caffeine prenatally and its intrauterine programming mechanism

Hao Kou

(Zhongnan Hospital of Wuhan University)

Abstract: Both epidemiological and experimental evidences reveal that intrauterine growth retarded (IUGR) offspring present glucose intolerance and predisposition to type Ⅱ diabetes after maturity, especially for females. Caffeine has reproductive and developmental toxicity and a large dose of caffeine consumption during pregnancy may cause IUGR and increased the susceptibility to adult on-set meta-

bolic syndrome. Here we investigated the dynamic alteration of glucose metabolic phenotype and insulin sensitivity in female IUGR offspring exposed to caffeine prenatally before and after birth, and explored the developmental programming mechanism of hepatic insulin resistance. By using previously established IUGR rat model induced by prenatal caffeine exposure (PCE), we firstly found that PCE induced an age-dependent changes of insulin sensitivity in the IUGR female offspring, specifically, the whole-body insulin sensitivity was increased at early stage but gradually deteriorated and lead to insulin resistance in later life. The increased insulin sensitivity of PCE female offspring at early life may due to the enhanced expression of hepatic insulin signaling pathway regulated by lowered level of blood glucocorticoids (GC) via miR1224, which were also characterized by intrauterine programming effect. Furthermore, we demonstrated that the intensified hepatic insulin signaling induced over-synthesis and accumulation of advanced glycation end products (AGEs) in liver. The high content of AGEs inversely suppressed the expression of hepatic insulin signaling via a negative feed-back regulation through binding with receptor for advanced glycation end products (RAGE). The impaired glucose uptake in liver finally lead to hepatic insulin resistance of PCE female offspring.

Key words: caffeine, intrauterine growth retardation; insulin resistance; glucocorticoids; advanced glycation end products

Corresponding author: Hao Kou, E-mail: kouhao007@163.com

T13-0023

Synergistic toxicity and mechanistic insights into co-occurring contaminants in specialty fruits

Hongyuan Zhou
(Southwest University)

Abstract: Research on the combined toxicity of foodborne risk factors constitutes a pivotal area in food safety and toxicology, aiming to elucidate the mechanisms of action and assess health risks associated with co-occurring contaminants under realistic co-exposure conditions. In contrast to conventional toxicological studies centered on single-contaminant toxicity assessments, combined toxicity evaluations better captures the complexity of real-world exposure scenarios. This study mainly investigated the combined toxic effects of two contaminant pairs, the mycotoxin mixture of Tenuazonic acid (TeA) and Patulin (PAT), and the pesticide mixture of Profenofos (PFF) and Etoxazole (ETO). Key findings revealed that the TeA+PAT mixture induced synergistic toxicity in both *C.elegans* and Caco-2 cells based on Combination Index (CI) model. In *C.elegans*, this synergy manifested as reduced body length, brood size and dysregulation of oxidative stress and intestinal stress-related genes, while Caco-2 cells exhibited compromised viability and redox imbalance. Mechanistic analyses identified FOXO/DAF-16 signaling pathway activation and perturbations in lipid/amino acid metabolism were mainly involved in the TeA+PAT-induced synergistic toxic effects. For the PFF+ETO mixture, enhanced neurotoxicity was observed in *C. elegans*, mainly characterized by impaired locomotor activity, cognitive deficits, disrupted neurotransmitter levels, and mitochondrial dysfunction. Further mechanistic study demonstrated that aberrant PI3K/cAMP signaling pathway activation was involved in exacerbating oxidative stress and calcium homeostasis dysregulation. Notably, appropriate hesperidin supplementation could partially mitigate PFF+ETO-induced neurotoxicity by restoring locomotor capacity and normalizing the related signaling pathways.

T13-0024

Effects of phthalate exposure on the male reproductive system and antagonism of lycopene

Yi Zhao*, JinLong Li

(College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin, China, 150030)

Abstract: OBJECTIVES Male infertility is an attracting growing concern owing to decline in sperm quality of men worldwide. Phthalates, in particular to di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), affect male reproductive development and function, which mainly accounts for reduction in male fertility. Lycopene (LYC) is a natural antioxidant agent that has been recognized as a possible therapeutic option for treating male infertility. How DEHP causes spermatogenesis disturbance and whether LYC can prevent DEHP-induced male reproductive toxicity have remained unclear.

METHODS In this study, the mice and testicular cell line (GC-1, TM3, TM4) were treated with LYC, DEHP and/or MEHP.

RESULTS Using *in vivo* and *vitro* approaches, we demonstrated that DEHP induced growing developmental disorders, spermatogenic dysfunction, testosterone synthesis disorder, and blood-testis barrier (BTB) destruction. Mechanistically, DEHP induced Sertoli cell ferroptosis by activating transferrin receptor (TFRC)-mediated imbalance in iron homeostasis and lipid peroxidation. Of note, DEHP did not induce Leydig cell ferroptosis but synergizes Erastin-induced ferroptosis by inhibiting solute carri1er family 7 member 11 (SLC7A11) expression. Furthermore, LYC could reduce the accumulation of DEHP metabolites in mouse testicular tissue, thereby reducing the toxic effect of DEHP. LYC also prevented DEHP-induced male reproductive toxicity by regulating Connexin-43 (Cx43) and testosterone/androgen receptor pathway signaling pathway.

CONCLUSIONS Our study establishes a correlation between ferroptosis and phthalates cytotoxicity, providing a novel view point for mitigating the issue of male reproductive disease and "The Global Plastic Toxicity Debt". This research also provides new evidence for the molecular mechanism of LYC antagonizing phthalate-induced male reproductive toxicity.

Key words: Phthalate; lycopene; ferroptosis; blood-testis barrier; male reproductive

Corresponding author: Yi Zhao, Tel: 13613679066, E-mail: zhaoyi@neau.edu.cn

T13-0025

The transferrin a signaling pathway mediates uranium-induced hematopoietic dysfunction

Gao Jin

(Suzhou Medical College, Soochow University)

Abstract: The aim of our study was to investigate the toxic effects and mechanisms of uranium on the development of the hematopoietic system in zebrafish. We established exposure models by placing zebrafish embryos in culture media with different concentrations of uranyl ions. Multiple methods were used to observe the toxic effects. Embryos exposed to a specific concentration of uranyl ions were collected

for transcriptomic analysis to screen for differentially expressed genes. The expression level of the tfa gene was detected, and a tfa - overexpressing gene model was established to observe the development of the hematopoietic system and the content of reactive oxygen species (ROS). The results showed that uranyl ions reduced the expression of hemoglobin and key transcription factors in zebrafish. There were numerous differentially expressed genes in zebrafish embryos exposed to 100 μg/L uranyl ions. The tfa gene was downregulated at a specific time. Overexpression of tfa could increase the expression of hemoglobin and gata1 and reduce the ROS content. In conclusion, 100 μg/L uranyl ions had toxic effects and affected the development of the hematopoietic system through multiple pathways. Overexpression of tfa could alleviate the damage.

Corresponding author: Gao Jin, E-mail:jingao@suda.edu.cn

T13-0026

Impact of prenatal mixed exposure to phthalates on neurodevelopment in children aged 2-3 years

Hong Cheng
(Guangxi Medical University)

Abstract: Phthalates (PAEs) have been demonstrated to exert adverse effects on neurodevelopment. In addition, prenatal exposure to PAEs has been shown to affect maternal thyroid hormone levels, which play a crucial role in fetal brain development. Based on the Guangxi Birth Cohort, we conducted a comprehensive evaluation of the association between prenatal PAEs exposure and child neurodevelopment, as well as the mediating role of thyroid hormone levels. A total of 750 mother-child pairs were included in this study, prenatal serum PAEs concentrations were determined using a triple quadrupole tandem mass spectrometer. Thyroid hormone levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay: thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3) and free tetraiodothyronine (FT4). The neurodevelopment of children aged 2-3 years was assessed using the Gesell developmental assessment scale. Among boys, mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate (MEHHP) had adverse effects on gross motor [odds ratio (OR): 7.38, 95% confidence interval (CI):1.42, 38.46], and joint effect was discovered between mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) and MEHHP. We did not find statistically significant relationships in girls. In the 1st trimester, adverse effects were identified between mono-2-ethyl-5-oxoyhexyl phthalate (MEOHP) and adaptation, and monomethyl phthalate (MMP) with social area (P<0.05). In the 2nd trimester, MEHHP had adverse effects on social area (P< 0.05). FT3 was negatively associated with MEHHP, the association between MEHHP and gross motor was mediated by maternal FT3 (P<0.05). In summary, maternal PAEs had adverse effects on children's neurodevelopment, and the effects were gender- and trimester-specific. Maternal thyroid hormones mediated the association between prenatal PAEs and children's neurodevelopment.

Corresponding author: Hong Cheng, E-mail:chenghong@stu.gxmu.edu.cn

T13-0027

Non-clinical immunotoxicity research strategies and case analysis of compound chinese medicines

Guo Jianmin, Liu Lu, Huang Yuankeng, Li Yujiao, Dai Cailing, Wen Yuying, Yang Wei*
(Guangzhou Bay Area Biomedical Research Institute)

Abstract: Guangzhou Bay Area Institute of Biomedicine, Guangdong Lewwin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Guangdong Provincial Key Laboratory of Drug Non-Clinical Evaluation and Research, TCM Non-clinic Evaluation Branch of National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Engineering Research Center for Innovative Drug Evaluation and Research

Compound Chinese medicines exert complex and systematic regulatory effects on the immune system through multi-component synergistic interactions, demonstrating unique clinical advantages in treating immune-related diseases. For chronic conditions such as autoimmune disorders, chronic inflammation, and immunodeficiency, these formulas improve systemic symptoms by integrating immunomodulatory and anti-inflammatory mechanisms. Commonly used immunomodulatory herbs such as Astragalus (Huangqi): Enhances lymphocyte proliferation, macrophage phagocytosis, and humoral immunity; Ginseng (Renshen): Contains ginsenosides that activate T cells and NK cells, boosting immune responses; Chinese Angelica (Danggui): Regulates Th1/Th2 balance and suppresses excessive inflammation; Peony (Shaoyao): Promotes T lymphocyte differentiation, proliferation, and B lymphocyte activity to enhance specific immunity.

The bidirectional immunomodulatory properties of compound Chinese medicines arise from their "multi-component, multi-target" characteristics, which maintain systemic and dynamic immune equilibrium. However, improper or excessive use may disrupt this balance, leading to safety risks such as overactivation or suppression. Non-clinical immunotoxicity evaluation of these formulas requires a comprehensive strategy that integrates their multi-component synergy, holistic regulation, and potential risks, combined with modern toxicological and immunological techniques. This study analyzes the immunomodulatory mechanisms of herbs, self-limiting properties of immune enhancement, and toxicity detection strategies, using a paeoniflorin-containing formula as a case study to provide scientific insights for non-clinical research.

The evaluation of immunotoxicity in compound Chinese medicines necessitates the integration of traditional toxicology with omics technologies. Case studies highlight the importance of distinguishing progressive toxicity from self-limiting alterations and defining the "therapeutic window" and toxicity thresholds. In clinical practice, rational formulation and dose control are critical to balancing efficacy and safety.

T13-0028

Decoding the initiation of drug-induced cardiotoxicity: from initiating molecular mechanism to precision intervention

Zhifei Xu,
(Zhejiang University)

Abstract: Drug-induced cardiotoxicity, particularly caused by anti-cancer agents and anti-inflam-

matory drugs, manifests as life-threatening complications including cardiac dysfunction and heart failure, accounting for 23% of drug-related mortality. Despite its clinical significance, the molecular initiation mechanisms remain elusive, and effective interventions are critically lacking. Through multi-omics approaches and gene-editing mouse models, we uncovered cell type-specific toxicity initiation pathways. We identified the HER2 inhibition in vascular endothelial cell as the initiating factor for cardiotoxicity induced by HER2 monoclonal antibody, the first-line therapy for $HER2^+$ cancers. We found that HER2 inhibition triggers compensatory EGFR-STAT3 activation and induces the transcription and secretion of PTX3 from vascular endothelial cells. Secreted-PTX3 indirectly reduces the contractility of cardiomyocytes by impeding calcium signaling. In addition, we demonstrated that autophagy is the initiating factor for cardiotoxicity induced by drugs like ALK Inhibitors, the first-line drugs for ALK^+ non-small cell lung cancers. ALK inhibitors impede autophagy flux in cardiomyocytes through AMPK-FOXO1 signaling, which leads to the abnormal accumulation of MET protein and then causes cardiomyocytes apoptosis, while the cytotoxic effects in tumor cells were mediated by AMPK-independent pathways. Furthermore, our data found that sunitinib, a multi-target tyrosine kinase inhibitor approved to treat gastrointestinal stromal tumor, pancreatic neuroendocrine tumor and renal cell carcinoma, activates autophagy in cardiomyocytes by increasing HMGB1 protein level, leading to the TOLLIP-mediated degradation of CCN2 protein, thereby inducing the death of cardiomyocytes and pathological cardiac remodeling. Our work elucidated the distinct mechanisms, by which cardiotoxic drugs causes therapeutic effects or cardiac adverse outcomes, which guides the discovery of precise intervention targets and strategies for drug-induced cardiotoxicity. We identified EGFR, AMPK and HMGB1 as the intervention targets and proposed EGFR inhibitor lapatinib, HMGB1 inhibitor glycyrrhizic acid or AMPK agonist metformin as the treatments for cardiotoxicity induced by HER2 monoclonal antibody, ALK inhibitors and sunitinib, respectively, all of which have achieved significant therapeutic efficacy in clinic and been implemented in 14 hospitals. Our work establishes a "mechanism-to-clinic" paradigm for precision cardiotoxicity management, significantly enhancing drug safety profiles.

Corresponding author: Zhifei Xu, E-mail: xzfzjut@zju.edu.cn

T13-0029

Evidence-based practice: clinical diagnosis and treatment of acute diquat poisoning

Hao Sun

(School of Medicine, Nanjing University),

Abstract: As a prominent agricultural nation, pesticides such as insecticides, fungicides, herbicides, fumigants, and rodenticides are indispensable for agriculture, animal husbandry, public health, and other sectors. However, they are also deadly poisons that pose significant harm to the human body. Their toxic effects pose a life-threatening challenge in emergency medicine. According to the National Bureau of Statistics Health Yearbook, there are at least 500 000 pesticide poisoning incidents annually, resulting in up to 115 000 deaths. Additionally, with the introduction of new pesticides like the herbicide diuron into the Chinese market, the number of severe poisoning deaths is on the rise. Urgent breakthroughs are needed in clinical practice to swiftly diagnose, accurately predict prognosis, and precisely guide treatment. As one of the earliest research teams in China to investigate pesticide poisoning

damage, our team has focused on the selective toxicity effects of diuron. Through clinical research, we have further clarified an effective model for predicting the risk of diuron poisoning-related deaths. We have optimized toxicological testing methods to serve clinical needs and align with precise diagnosis and treatment. The development of clinical guidance documents has played a crucial role in saving more pesticide poisoning patients, improving their prognosis, and conserving medical resources.

Corresponding author: Hao Sun, E-mail: haosun_6@163.com

T13-0030

Safety analysis of three different formulations of amphotericin b: a single-center, prospective study

Chenfeng Xu

(Wuhan Union Hospital, Department of Pharmacy)

Abstract: Background Amphotericin B is a widely used broad-spectrum antifungal agent, despite being associated with significant adverse events, including nephrotoxicity.

METHODS We conducted a single-center, prospective study to describe the safety of three different formulations of amphotericin B, including amphotericin B deoxycholate, amphotericin B cholesteryl sulfate complex, liposomal amphotericin B.

RESULTS A total of 450 patients respectively received amphotericin B deoxycholate (*n*=150), liposomal amphotericin B (*n*=150), or amphotericin B cholesteryl sulfate complex (*n*=150) were investigated. The mean duration of therapy was 9.2 days for amphotericin B deoxycholate, 13.6 days for amphotericin B cholesteryl sulfate complex, and 15.7 days for liposomal amphotericin B. Of the patients initially treated with amphotericin B deoxycholate or amphotericin B cholesteryl sulfate complex, respectively 36% and 11% had therapy switched to lipid formulations of amphotericin B. Nephrotoxic effects (defined by a serum creatinine level two times the upper limit of normal) were significantly less frequent among patients treated with liposomal amphotericin B (6/150) than among those treated with amphotericin B deoxycholate (51/150, $P<0.001$) or amphotericin B cholesteryl sulfate complex (23/150, $P<0.001$).

CONCLUSION Liposomal amphotericin B is as effective as conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with fever and neutropenia, and it is associated with fewer breakthrough fungal infections, less infusion-related toxicity, and less nephrotoxicity.

Corresponding author: Chenfeng Xu, E-mail: xuchenfengcpu@126.com

T13-0031

Population pharmacokinetics of edoxaban in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation and model-informed dose adjustment

Shiyun Dai

(Fuwai Hospital)

Abstract: Edoxaban is a direct factor Xa (FXa) inhibitor and a novel oral anticoagulant (NOAC). The ENGAGE population pharmacokinetic (PopPK) model was established using data from the

ENGAGE AF-TIMI 48 trial, which involved over 21,000 participants, 81% of whom were White/Caucasian. However, the applicability of this model to Chinese patients requires further assessment. In this study, we evaluated the applicability of the ENGAGE PopPK model in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). We analyzed 730 pharmacokinetic (PK) blood samples collected from 104 Chinese NVAF patients using nonlinear mixed-effects modeling. The best model for Chinese NVAF patients was a two-compartment model with sequential zero-order then first-order absorption and linear elimination. The results demonstrated that body weight (WT) and creatinine clearance (CrCl) are significant covariates for the apparent clearance (CL/F). Furthermore, Chinese patients exhibited higher edoxaban exposure compared to the population studied in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Model-based simulations indicated that in the 30 mg once-daily (q.d.) dose group, patients with moderate renal impairment and low body weight had higher overall exposure than those with only one of these conditions. Additionally, patients with moderate renal impairment, either alone or in combination with low weight, had higher trough concentrations (Cmin,ss) than those receiving the 60 mg q.d. dose. Our PopPK model accurately characterizes the PK profile of edoxaban in Chinese NVAF patients, identifies key covariates influencing drug exposure, and proposes an evidence-based dosing regimen for this population.

Corresponding author: Shiyun Dai, E-mail: 578034293@qq.com

T13-0032

Computational biology and AI-empowered research on radiation injury

Lu Yiming

(Academy of Military Medical Sciences)

Abstract: The integration of computational biology and artificial intelligence (AI) in radiation injury research is progressively advancing, offering new insights into mechanism elucidation, biomarker discovery, and clinical diagnosis and treatment optimization. Here I will introduction our recent advances in the application of computational biology and AI in radiation medicine research field. The main advances include: (1) establishment of a series of new methods and databases for predicting the biological effects of genome instability; (2) discovery of epigenetic biomarkers for radiation-induced injuries and developing micro-fluidic chip-based method for their rapid measurement; (3) uncovering new mechanisms of radiation-induced inflammation mediated by injured stromal cells in the microenvironment. At last, I will share some view in the promising applications of AI in future radiation medicine research.

T13-0033

Brief discussion on the application of toxicologic pathology in nonclinical drug safety evaluation

Xueyan Pu

[Toxicology, Pharmaceutical Science, Chinese Innovation Center of Roche (CICoR)]

Abstract: In drug research and development, efficacy and safety are like inseparable twins. As research advances and awareness grows, drug safety evaluation has evolved from passively providing

"safe" drugs to proactively managing risks and administering drugs "safely." From target discovery and early compound screening to lead optimization, Investigational New Drug (IND) applications, and New Drug Application (NDA) submissions, drug developers have established comprehensive safety evaluation strategies in accordance with health authority regulations. These strategies encompass in silico predictions of target-related toxicity, *in vitro* cellular evaluations, and *in vivo* safety assessment across various animal species.

Within this evaluation framework, *in vivo* safety studies remain an indispensable component, with toxicologic pathology serving as the cornerstone. From dose tolerance study, minitox study, and dose range-finding (DRF) study to systematic GLP-compliant study, toxicologic pathologists provide critical histopathological diagnoses, analyze potential mechanisms, and offer robust support for compound optimization and dose selection. By characterizing and investigating drug-induced toxicities in nonclinical species, they drive the translation of findings to clinical risk assessment, laying a solid foundation for clinical trials. Assessment.

This presentation explores the role of toxicologic pathology in nonclinical drug safety evaluation, highlighting its significance through case studies and insights into the day-to-day contributions of pathologists in drug development.

Corresponding author: Xueyan Pu, E-mail: Xueyan.pu@roche.com

T13-0034

Ku70 regulates chromosome segregation and spindle formation through aurora b kinase and Eg5 in mitosis

Ying Xie

(Key Laboratory of Molecular Epidemiology of Hunan Province, School of Public Health, Hunan Normal University)

Abstract: Ku70 is a well-characterized DNA damage repair protein that is essential for the repair of DNA double-strand breaks, particularly through the non-homologous end joining (NHEJ) pathway. However, the precise role of Ku70 in chromosome segregation remains poorly understood. This study investigates the function of Ku70 in mitosis, specifically its regulation of spindle formation and chromosome segregation via Aurora B kinase and the mitotic motor protein Eg5.

We observed that Ku70 co-localizes with α-tubulin at the mitotic spindle, indicating its involvement in spindle dynamics. Ku70 depletion resulted in the formation of multipolar spindles and spindle structure abnormalities, which significantly impaired chromosome segregation. Furthermore, real-time imaging of chromosome movement revealed a marked increase in chromosome segregation errors and a noticeable delay in cell cycle progression. The frequency of chromosome misalignment was higher in Ku70-deficient cells, and these cells displayed a significant increase in micronuclei, a hallmark of defective chromosome segregation. These findings suggest that Ku70 plays an essential role in maintaining the integrity of spindle formation and chromosome separation during mitosis.

Moreover, our study uncovered a direct interaction between Ku70 and Aurora B kinase. Ku70 depletion led to an enhancement in Aurora B activity, which in turn caused an upregulation of Eg5 expression. This alteration in Eg5 levels correlated with further defects in mitotic progression. To investigate the consequences of this interaction, we employed small-molecule inhibitors, ZM447439 (an Aurora B

inhibitor) and STLC (an Eg5 inhibitor). Treatment with both inhibitors in Ku70-deficient cells resulted in an exacerbation of chromosome segregation errors, supporting the notion that Ku70 regulates the activity of Aurora B and Eg5 to ensure proper spindle formation.

These results highlight the critical role of Ku70 in regulating Aurora B activity and Eg5 expression, thereby influencing spindle organization and chromosome segregation during mitosis. The disruption of this pathway in Ku70-deficient cells leads to severe mitotic defects and genomic instability.

T13-0035

Suppressed protein translation caused by MSP-8 deficiency determines fungal multidrug resistance with fitness cost

Zhou Mi

(National Institute for Radiological Protection, China CDC)

Abstract: OBJECTIVES Antifungal drugs exert their effects by targeting fungal cell membranes (eg, the azoles, the polyenes), cell walls (eg, the echinocandins), or nucleic acid synthesis (eg, 5-fluorocytosine), thereby inducing cytotoxicity to kill or inhibit fungal growth. However, the current arsenal of antifungal agents available for clinical treatment is very limited, and the prolonged use of such limited antifungals is a major driver of drug resistance in fungi. Unfortunately, the emergence of resistance to single drug classes and now multidrug resistance greatly hampers patient health. Understanding how fungi overcome the toxicity of antifungal drugs and develop multidrug resistance is crucial for comprehending the life activities involved in fungal adaptive evolution under drug exposure, as well as serving as a theoretical foundation for identifying novel drug targets.

METHODS A strategy of experimental evolution under azole stress was performed to understand how the occurrence of multidrug resistance develops and which mechanisms are involved using *Neurospora crassa* as the model. Through cleaved amplified polymorphic sequence (CAPS) and genome sequencing, a resistance-related gene msp-8 was identified. The conserved function of MSP-8 was determined in *N. crassa*, *Aspergillus fumigatus* and *Fusarium verticillioides* through knockout and complement of msp-8. Protein-protein interaction, polysome profiling, HPLC-MS/MS and proteomic were used to explore the underlying mechanism where dysfunction of MSP-8 results in multidrug resistance in fungi. The cytotoxicity assay of *msp-8* mutants *in vivo* was conducted using *Galleria mellonella*.

RESULTS We displayed the emergence of drug resistance followed different adaptive evolutionary trajectories. Among the obtained drug-resistant evolved strains, we identified a novel multidrug-resistance gene, *msp-8*, which encodes a helicase. Deletion of msp-8 resulted in multidrug resistance in *N. crassa*, *A. fumigatus* and *F. verticillioides*. MSP-8 interacted with ribosomal proteins, and this mutant displays compromised ribosomal function, causing translational disturbance. Notably, MSP-8 deficiency or inhibition of translation reduces intracellular ketoconazole accumulation and membrane-bound amphotericin B content, directly causing antifungal resistance. Additionaly, MSP-8 deficiency induces cell wall remodeling, and decreases intracellular ROS levels, further contributing to resistance. However, in vitro colony growth defects induced by dysfunction of MSP-8 are underlined with reduced cytotoxicity in the host insect model.

CONCLUSIONS Our study demonstrates a novel mode of development of drug resistance where multidrug resistance in fungi can occur under stress of a single azole drug. We reveals a novel multi-

drug-resistance mechanism involving neither target nor efflux pump mutation, whereby dysfunction of helicase MSP-8 leads to suppressed protein translation, facilitating the development of multidrug resistance, offering new insights into the mechanisms of unknown resistant strains in clinical and environmental settings.

Corresponding author: Zhou Mi, E-mail: zhoumi@nirp.chinacdc.cn

T13-0036

Time-varying relationship between systemic oxidative damage and colorectal cancer risk

Yingya Zhao
(Fudan University)

Background A time-dependent relationship between oxidative stress and tumorigenesis has been observed at the cellular level in experimental models, with oxidative stress being pro-tumorigenic in early phases and anti-tumorigenic in late phases of cancer development, but whether it is present at the systemic level in a population-based setting remains unknown.

Objective We aimed to prospectively examine whether systemic oxidative stress levels change with the timing of biomarker assessment in colorectal cancer (CRC) cases and whether the association between systemic oxidative stress and CRC risk is time dependent.

Material and Methods This case-control study was nested within three large prospective cohorts, with primary analysis conducted in two cohorts from Shanghai, China, and replication performed in an independent cohort from the United States. Over a median follow-up of 15.1 years in the Shanghai cohorts, 1,938 incident colorectal cancer (CRC) cases were identified, with each case matched to one control using incidence-density sampling. In the US replication cohort, 285 incident CRC cases were included, each matched to two controls. Systemic oxidative stress was assessed by measuring urinary biomarkers of DNA oxidation (8-oxo-7,8-dihydro-2´-deoxyguanosine [8-oxo-dG]) and RNA oxidation (7, 8-dihydro-8-oxo-guanosine [8-oxo-Guo]) using UPLC-MS/MS assays.

Results In the two Shanghai cohorts, a trend of decreasing oxidative stress biomarker concentrations in CRC cases was observed as the time of cancer diagnosis approached. The downward trend began approximately 9 years prior to CRC diagnosis and reached its lowest point at clinical onset. When compared to their matched controls, we observed an inversion association between biomarker concentrations and CRC risk, and these findings were replicated in the US cohort. Moreover, the inverse association was time-dependent, appearing statistically significant only for CRC cases diagnosed within 5 years of enrollment. No significant association was found for CRC diagnosed beyond 5 years of enrollment.

Conclusion This study suggests an inverse and time-dependent relationship between systemic oxidative stress and CRC development, which, if further confirmed, may provide a new prospective for revisiting the redox-based chemoprevention.

Corresponding author: Yingya Zhao, E-mail: zhaoyingya@fudan.edu.cn

T13-0037

Reproductive and developmental toxicity studies of biopharmaceuticals in transgenic mice

Zhijia Ding
[CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.]

Abstract: Toxicity studies, including reproductive and developmental toxicity studies, conducted in non-relevant species may yield misleading results and are therefore discouraged. As outlined in the ICH S6 Guideline, when no relevant species can be identified due to the lack of interaction between the biopharmaceutical and the orthologous target in any species, the use of homologous proteins or transgenic models may be considered. The information gained from use of a transgenic animal model expressing the human receptor is optimised when the interaction of the product and the humanized receptor has similar physiological consequences to those expected in humans. It is important to note that calculating safety margins relative to human exposures with surrogate molecules is not appropriate.

In recent years, significant advancements have been made in the development of animal models, including induced and spontaneous disease models, transgenic animal models. In this presentation, we will explore the conditions under which transgenic animals can be used for reproductive and developmental toxicity studies, showcase real-world case studies, and provide an in-depth analysis of the challenges and considerations associated with conducting reproductive and developmental toxicity studies in transgenic mice.

Corresponding author: Zhijia Ding, E-mail: dingzhijia@cti-cert.com

T13-0038

Mechanism of NRP1-MAMs in regulating mitochondrial metabolic reprogramming and radioresistance in non-small cell lung cancer

Mingwei Wang, Shunzi Jin*
(NHC Key Laboratory of Radiobiology, School of Public Health, Jilin University, Changchun, Jilin, China)

Abstract: OBJECTIVE This study aims to elucidate the molecular mechanism by which Neuropilin-1 (NRP1) regulates calcium ion transport at mitochondria-associated membranes (MAMs), thereby influencing mitochondrial metabolic reprogramming and contributing to radiation resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC). The findings may provide novel therapeutic targets to improve radiotherapy efficacy in NSCLC.

METHODS Radiation-resistant (RR) cell models of NSCLC (A549, H1299) were established via fractionated high-dose X-ray irradiation (total dose: 30 Gy, dose rate: 1.0 Gy/min). Stable NRP1-overexpressing cells were generated using lentiviral transfection. Cellular radioresistance was validated by colony formation assays, flow cytometry, and CCK-8 proliferation assays. High-throughput proteomics and bioinformatics analyses were performed to compare parental and RR cells. Protein expression of NRP1 in subcellular fractions (cytosol, endoplasmic reticulum, mitochondria) was quantified by qRT-PCR and Western blot. Co-immunoprecipitation (Co-IP) was used to examine interactions between NRP1 and the IP3R/GRP75/VDAC1 calcium channel complex at MAMs. Intracellular calcium flux was monitored

using Fluo4-AM probes. Subcellular localization of NRP1 was analyzed via immunofluorescence. Mitochondrial metabolic activity was assessed by measuring membrane potential, mitochondrial ROS and ATP levels.

RESULTS Radiation-resistant cells exhibited enhanced clonogenic survival (survival enhancement ratio, SER<0), increased proliferation, and elevated radioresistance. Proteomic profiling revealed significant upregulation of NRP1 in RR cells, with prominent localization to both ER and mitochondria. KEGG pathway analysis highlighted enrichment of calcium transport and mitochondrial metabolic pathways. Mechanistically, NRP1 directly interacted with the IP3R/GRP75/VDAC1 complex at MAMs to modulate calcium dynamics. In parental cells, irradiation induced NRP1 translocation to mitochondria, strengthening its binding to VDAC1, which triggered calcium overload, mitochondrial depolarization, ATP depletion, and mtROS accumulation. Conversely, RR cells exhibited NRP1 retention on the ER, enhanced IP3R binding, stabilized calcium homeostasis, and attenuated mitochondrial dysfunction post-irradiation. Overexpression of NRP1 in parental cells recapitulated the RR phenotype.

CONCLUSION Elevated expression of NRP1 in NSCLC cells suppresses calcium ion transfer at MAMs, thereby mitigating radiation-induced mitochondrial calcium overload, inhibiting mitochondrial metabolic reprogramming, and ultimately enhancing radioresistance.

Key words: NRP1; MAMs; mitochondrial metabolic reprogramming; NSCLC; radioresistance

Corresponding author: Shunzi Jin, E-mail: jinsz@jlu.edu.cn