毒理学赋能健康中国与创新发展

中国毒理学会
第十二次全国毒理学大会

论文集

主办单位：中国毒理学会

协办单位：四川大学华西公共卫生学院(华西第四医院)

成都华西海圻医药科技有限公司

2026年10月16-19日 四川 成都

October 16-19, 2026

中国毒理学会第十二次全国毒理学大会

2026年10月16日–19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
靶器官毒理、皮肤毒理、肝脏毒理、眼毒理、循证毒理学、系统毒理学与生物标志…… T08
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

中国毒理学会第十二次全国毒理学大会

（四川 成都）

T01-0001

小核酸药物在食蟹猴中的重复给药毒性探索研究案例

林晴晴，戴锦龙，黄 浪，郭健敏，杨 威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，从化区动物病理与医学检验检测工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 本研究通过食蟹猴连续4周静脉注射给予不同剂量的小核酸后，根据食蟹猴产生的毒性反应及其严重程度，初步判断毒性靶器官和靶组织。**材料和方法** 试验选用健康合格的食蟹猴8只，按体重和性别均衡随机分为4组，分别为辅料对照组（空白LNP）、低剂量组（0.3 mg·kg^{-1}）、中剂量组（1.0 mg·kg^{-1}）和高剂量组（3.0 mg·kg^{-1}），雌雄各半，每周给药1次，共给药4次。检测指标包括体重、摄食、肛温、心电图、眼科检查、血液学、凝血功能、血液生化学、尿常规检查、骨髓细胞分类检查、脏器重量及脏器系数、病理学检查等。**结果** ① 临床观察、体重、摄食量、肛温、眼科检查、心电图、脏器重量、尿常规各指标均未见与受试物相关具有毒理学意义的变化。② 血液学：低剂量组仅雌性动物见血小板减少（PLT-O↓），中、高剂量组除血小板减少外，还可见明显凝血功能异常（APTT、PT、TT延长）以及炎症相关指标的变化（高剂量组雌性动物见LYMPH%↓、MONO%↓和NEUT#↑）。③ 生化指标：所有组在给药后48 h内均可见ALT、AST、LDH、CK和CPR升高，中高剂量组可见TBIL、DBIL和GGT升高，以及高剂量组雌性动物见BUN↑及CREA↑。④ 病理学：试验期间未见动物死亡或濒死。高剂量组雌性动物观察到红色腹水、内脏脂肪多处点状出血、肠道黏膜以及胆囊变色等，组织学检查可见多脏器出血，与其血液指标和凝血功能改变相符，支持受试物相关不良作用。此外该例动物还可见肾上腺肥大及胸腺淋巴细胞减少，结合血液学改变，提示高剂量受试物可诱导明显的应激反应。中、高剂量组或可见脾脏、肝脏中性粒细胞浸润、肝脏单个细胞坏死以及肾上腺束状带胞质改变，亦考虑与受试物相关。**结论** 本试验条件下，受试物可引起食蟹猴血小板减少/凝血功能异常及出血性素质，符合小核酸类药物已知的血液学毒性特征。此外，脾脏/肝脏中性粒细胞浸润、肝脏单个细胞坏死、肾上腺改变和胸腺淋巴细胞减少等，结合血液学炎症指标变化，提示受试物可诱导全身性炎症及应激反应。

关键词： 食蟹猴；小核酸药物；重复给药毒性；毒性病理学

基金项目： 广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者： 林晴晴，硕士，中国兽医协会兽医病理师，E-mail：linqingqing@lewwin.com.cn

通讯作者： 杨 威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司董事长、总经理，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T01-0002

幼龄SD大鼠重复经口给予某化药的毒性病理学研究

丁洁芸，戴锦龙，林晴晴，牛慧君，郭健敏，杨 威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，从化区动物病理与医学检验检测工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 本研究通过对7日龄大鼠连续35天经口给予不同剂量的受试物，根据幼龄大鼠产生的毒性反应及其严重程度（包括发育毒性和靶器官毒性等），初步判断毒性靶器官和靶组织。**材料和方法** 试验选用经观察合格的幼龄SD大鼠184只，按体重和性别均衡随机分为4组，分别为阴性对照组、低剂量组（1.0 mg·kg^{-1}）、中剂量组（3.0 mg·kg^{-1}）、高剂量组（10.0 mg·kg^{-1}），雌雄各半。动物出生后7日龄开始按给药剂量以及体重进行给药，连续灌胃5周。检测指标包括临床观察、体重、摄食量、骨髓细胞分类、血液学、凝血功能、血液生化学、脏器重量及系数、病理学。**结果** ① 临床观察、体重、摄食量、血液生化学、凝血功能等指标均未见受试物相关毒理学意义变化。② 血液学：中剂量雌性WBC、LYMPH、EO%降低，NEUT%升高；高剂量进一步MONO、EO%降低。雄性低剂量EO、EO%降低，中剂量另可见WBC、LYMPH、BASO降低，高剂量进一步NEUT%升高、LYMPH%降低。③ 脏器重量及系数：低剂量雌性脾脏重量及脏体系数降低，中剂量另可见脾脏脏脑系数降低，高剂量进一步胸腺重量、脏体系数及脏脑系数降低；中剂量雄性脾脏重量、脏体系数及脏脑系数降低，高剂量进一步胸腺重量及脏脑系数降低。④ 骨髓细胞分类：高剂量雌性LYMPH%、EO%降低，NEUT%、MONO%、无核细胞比升高；高剂量雄性LYMPH%降低、MONO%升高。⑤ 病理学：高剂量雌性脾脏红髓细胞减少。⑥ 受试物为JAK抑制剂，临床上拟用于治疗特异性皮炎，有一定的免疫抑制作用，以上异常变化认为与受试物的药效相关，均为非有害作用的变化，因此判断本研究的无可见有害作用水平剂量（NOAEL）为10 mg·kg^{-1}。**结论** 在本试验条件下，受试物（1.0、3.0、10.0 mg·kg^{-1}）经连续5周经口重复给予后，血液学、脏器重量及系数、骨髓细胞分类、病理学均可见药效相关免疫抑制反应，NOAEL为10 mg·kg^{-1}。

关键词： SD大鼠；化药；幼龄动物重复给药；毒性病理学

基金项目： 广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者： 丁洁芸，中国兽医协会兽医病理师，毒性病理学方向，E-mail：dingjieyun@lewwin.com.cn

通讯作者： 杨 威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司董事长、总经理，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T01-0003

食蟹猴皮下重复注射某小核酸的毒性病理学研究

罗荣荣，戴锦龙，岑雪萍，黄 浪，郭健敏，杨 威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，从化区动物病理与医学检验检测工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 本研究通过对食蟹猴3次皮下注射不同剂量小核酸药物，观察其毒性反应及严重程度，确

定潜在毒性靶器官/组织并评估损害可逆性，重点分析免疫系统相关指标及病理组织变化，以判断受试物的免疫毒性风险，为临床安全剂量设计及监测指标提供依据。**材料和方法** 按体重均衡原则将食蟹猴随机分为阴性对照组及药物低、中、高剂量组，每组2只，雌雄各半。每2周给药1次，给药周期为4周（共3次）。检测指标包括血液学、凝血功能、T细胞亚群分布、免疫球蛋白、细胞因子、补体含量及病理组织学检查。**结果** ① 临床观察、体重、摄食量、肛温、心电图、血液学、凝血功能、淋巴细胞亚群（T细胞、B细胞、NK细胞）、免疫球蛋白（IgA、IgG、IgM）、补体（C3、C4）、细胞因子（IL-2、IL-6、IL-10、IFN-γ、TNF-α）、脏器重量及脏器系数等指标均未见药物相关的毒理学意义变化。② 病理学检查显示，淋巴结（颌下、肠系膜、腹股沟）窦空泡状巨噬细胞增多，并可见嗜碱性颗粒，呈剂量-效应关系。中、高剂量药物组动物给药部位真皮层可见混合细胞浸润，空泡状巨噬细胞增多，并可见嗜碱性颗粒，呈剂量-效应关系。**结论** 在本试验条件下，50、150、300 mg·kg^{-1}药物经食蟹猴皮下注射给药4周（共3次），未见系统性的毒理学意义不良反应。给药部位真皮层和淋巴结窦巨噬细胞出现的嗜碱性颗粒及空泡化为GalNAc-siRNA经淋巴引流至淋巴结后被巨噬细胞摄取、经化学修饰的siRNA链在溶酶体内降解缓慢致核酸-载体复合物累积所致，属机体清除药物防御性反应，非毒性反应，淋巴结结构及全身免疫指标未见异常，给药部位皮肤未见坏死或/和纤维化。

关键词： 食蟹猴；小核酸；重复给药；毒性病理学

基金项目： 广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者： 罗荣荣，中国兽医协会兽医病理师，主要从事毒性病理学研究，E-mail：luorongrong@lewwin.com.cn

通讯作者： 杨　威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司董事长、总经理，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T01-0004

间充质干细胞外泌体对Wistar大鼠重复静脉给药毒性和免疫毒性试验研究

郑雪雪，温玉莹，郭健敏*，杨　威

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东　广州　510990）

摘要：目的 间充质干细胞外泌体（MSC-Exos）是天然纳米级囊泡，含有多种生物分子，具有介导细胞信号传导和参与调控受体细胞的功能，在再生医学领域展现出巨大的治疗潜力，但重复给药后的生物安全性尚待阐明。本研究旨在系统评估间充质干细胞外泌体经重复静脉注射后对Wistar大鼠的毒性及免疫毒性，为其临床前安全性评价提供实验依据。**方法** 选取适应性观察和眼科检查合格的Wistar大鼠40只，按体重均衡随机分成4组，分别为阴性对照组、人脐带间充质干细胞外泌体注射液低（1.25 × 10^{10} particles/kg/次）、中（6.25 × 10^{10} particles/kg/次）、高（1.25 × 10^{11} particles/kg/次）剂量组，10例动物/组，雌雄各半。分组后按设定要求进行给药，每间隔3天给药1次，共给药5次，给药速度为0.5 mL/min。动物按体重调整给药量，给药容积为10 mL/kg/次。给药期间进行临床观察，并测定摄食量与体重。末次给药后，系统检测血液学、凝血功能、血清生化、骨髓细胞分类及尿常规；采用流式细胞术检测T淋巴细胞亚群（CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$）及细胞因子（IL-2、IL-6、IL-10、IFN-γ、TNF-α）；采用ELISA法检测免疫球蛋白（IgA、IgG、IgM）及补体（C3、C4、CH50）；计算免疫器官脏器系数，并对主要脏器进行组织病理学检查及免疫荧光检查。**结果** 重复静脉注射MSC-Exos后，与阴性对照组比较，各剂量组动物一般状况良好，体重及摄食量未见异常（$P > 0.05$）；血液学、凝血及血清生化指标均在正常生理范围内；免疫器官脏器系数及免疫细胞比例未见显著异常，未引发

明显的系统性炎症反应。组织病理学检查显示未见与受试物相关的器质性损伤。免疫荧光染色结果显示，MSC-Exos通过尾静脉注射后，主要分布在动物的肝脏、脾脏、肾脏、肺脏，未见明显的靶器官毒性蓄积。**结论** 间充质干细胞外泌体在Wistar大鼠中经重复静脉给药后未观察到明显的毒性及免疫毒性反应，具有良好的耐受性和生物安全性。本研究为间充质干细胞外泌体的临床前开发与临床转化提供了重要的非临床安全性数据支持。

关键词： 间充质干细胞；外泌体；Wistar大鼠

基金项目： 广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者： 郑雪雪，广东莱恩医药研究院有限公司（广东省药物非临床评价与研究重点实验室），电话：19584321021，E-mail：xuexzh1021@163.com

通讯作者： 郭健敏，硕士导师/正高级工程师，广东莱恩医药研究院有限公司副总裁兼科技总经理，电话：18028620702，（020）87998656，E-mail：guojianmin@lewwin.com.cn

T01-0005

药物血液系统毒性发生机制与监测策略研究进展

黄馒静，柳 璐，温玉莹，雷夏凌，黄远铿，郭健敏，杨 威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要： 药物诱导的血液毒性（贫血、粒细胞缺乏、血小板减少、骨髓抑制乃至继发恶性造血病变）是非临床安全性评价与临床用药风险管控的核心关注点。然而，传统依赖血常规、凝血功能等终点指标的监测模式，仅能识别中重度、晚期造血损伤，对低剂量或短期暴露引发的亚临床毒性漏检风险较高。近年来，新型生物标志物的发现、机器学习预测模型的应用以及多组学技术的介入，正推动该领域从“终点确诊”向“早期预警、精准分型”转变。本文系统梳理药物血液系统毒性的机制研究新发现，总结监测技术进展，并分析现存短板，以期为优化评价体系提供参考。

（一）药物血液系统毒性主要发生机制

药物血液毒性按损伤靶点可分为红细胞、白细胞、血小板及骨髓造血微环境损伤四大类。红细胞损伤的经典机制包括血红蛋白亚铁离子氧化、膜脂质过氧化、DNA合成受阻（如叶酸拮抗剂）及血红素酶活性抑制；新近研究还发现，部分靶向药物（如抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂）可通过破坏骨髓血管内皮细胞，间接干扰红细胞成熟。白细胞系统毒性以骨髓粒系造血抑制、免疫炎症异常活化为核心，可诱发粒细胞减少症、嗜酸性粒细胞增多症等，直接降低机体抗菌免疫能力，大幅提升感染风险，多见于化疗药物、靶向药物及部分抗菌药物干预后。血小板与凝血功能损伤主要表现为血小板数量减少、黏附聚集功能障碍，以及凝血因子合成抑制、纤溶系统紊乱，轻则无明显临床体征，重则引发皮肤瘀斑、黏膜出血甚至弥散性血管内凝血。相较于单一血细胞损伤，药物诱导的骨髓造血毒性危害最为严重，可分为剂量依赖性可逆性骨髓抑制与特异质性不可逆骨髓损伤，长期药物暴露还可能诱发造血细胞基因突变，提升药源性白血病的发生风险。此外，除药物直接损伤造血干祖细胞，近年研究揭示其还可通过破坏骨髓微环境中的血窦内皮细胞及基质细胞（如Venetoclax联合Azacitidine方案）或诱导局部缺氧（如抗血管生成TKI）来阻断红细胞成熟。氧化应激失衡、炎症因子介导的造血微环境紊乱，是各类药物血液毒性发生的共性核心机制，外源药物可通过激活氧化应激通路、诱导TNF-α、IL-6等炎症因子释放，损伤造血干细胞及祖细胞，干扰造血调控因子EPO、TPO的正常表达，进而破坏血液系统稳态。

（二）药物血液系统毒性监测策略研究进展

在监测策略方面，传统方法（血常规、凝血功能、血涂片镜检、骨髓基础病理）虽仍是基础手段，但其灵敏度不足和时效滞后的短板已日益凸显。为弥补这些缺陷，近年发展出多层次的新型监测手段。

在外周血精细化检测层面，网织红细胞参数、红细胞分布宽度及平均血小板体积等衍生指标，可提前数天反映骨髓红系、巨核系的代偿性变化；而氧化应激指标SOD、GSH、MDA则能在分子水平提供超早期的氧化损伤信号。

在造血功能深度评估层面，骨髓精细评估（如粒红比值、细胞成熟障碍等微观指标）可在外周血象尚未出现异常时，即检出轻度骨髓抑制。同时，造血调控因子、炎症因子等分子指标可有效区分原发性骨髓造血损伤与免疫介导性血细胞破坏，提升毒性机制归因的精准度。

在组学层面，通过整合多组学数据，构建血毒性相关的动态分子网络模型，深入解析毒性发生的关键靶点与通路机制，利用机器学习算法筛选高效生物标志物（如亚铁原卟啉、δ-氨基酮戊酸等）并建立预测模型。BET抑制剂所致血小板减少症已被证实可通过NFE2和PF4转录组标志物实现早期预警。

此外，计算毒理学模型的引入更为早期预测提供了新路径：基于人造血系统的系统毒理学模型已可整合临床与实验数据预测贫血和血小板减少；采用AdaBoost算法的骨髓抑制风险模型AUC可达0.81；定量系统药理学模型能定量预测药物诱导的贫血、中性粒细胞减少和血小板减少；而分子指纹结合随机森林、XGBoost等算法也已用于药物血液毒性的早期筛选。

综上，药物血液系统毒性呈多靶点、多通路及隐匿性特点，传统指标难以满足精准化、前置化评价需求。当前监测短板包括：缺乏统一判读标准，不同品系/周龄大鼠早期指标参考区间缺失，多指标联合模型不成熟，检测易受操作与环境干扰，且动物数据与临床转化关联不足。未来应整合基础研究与临检技术，构建“外周血精细指标+氧化应激+骨髓细胞学”联合筛查模型，并结合定量系统药理学预测与临床不良反应数据库，系统验证转化效能，推动从“终点确诊”向“早期预警、精准归因”升级，完善临检毒理体系，为新药研发与临床安全用药提供技术支撑。

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：黄镘静，广东莱恩医药研究院有限公司（广东省药物非临床评价与研究重点实验室），电话：（020）87998751，E-mail：huangmanjing@lewwin.com.cn

通讯作者：杨　威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T01-0006

某中药方剂引起SD大鼠多器官组织病理学变化分析

戴锦龙，岑雪萍，罗荣荣，郭健敏，杨　威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，从化区动物病理与医学检验检测工程技术研究中心，广东　广州　510990）

摘要：目的　结合动物临床和剖检病理学各项数据结果，对某中药方剂SD大鼠6个月重复给药的多器官组织病理学改变进行梳理分析，推断潜在的病理生理改变机制，为该类药物临床前毒性病理变化提供参考价值。**方法**　80只SD雌性大鼠分为对照组和给药低、中、高剂量组，连续6个月重复给予治疗女性痛经的中药方剂（含色素成分），分别于给药中期（90 d）、给药结束（180 d）和恢复期结束（210 d）剖检部分动物，整个试验期间按照《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》要求进行各项指标检查。**结果**　① 大体病理

学可见给药中和结束各剂量组均有部分动物肝脏、脾脏、肾脏、胃肠道、卵巢、子宫等全身多个脏器变黑色或深色，组织病理学可见肝肾实质细胞内色素沉积，后期实质细胞变性坏死，β-微球蛋白显著升高，Long Ziehl-Neelsen法检测为大量脂褐素阳性，判断为色素在实质细胞蓄积导致继发损伤。② 肝脏另可见肝细胞肥大/巨大核，胆小管和卵圆细胞增生，肝脏重量和系数显著增加。电镜检测可见肝细胞线粒体和内质网大量增多，肿胀，推断由酶诱导反应引起，属于种属特性的代偿反应。③ 骨髓造血和脾脏髓外造血（红系）显著增多，脾脏血窦扩张充血，重量和系数显著增加。血液学可见红细胞及其相关指标极显著降低，网织红细胞极显著升高，直接和间接胆红素均极显著升高。推断红细胞破坏后，在脾脏过滤清除，同时引起髓内和髓外造血补偿。释放的血红素在肝脏转化后经胆道排出至肠道，推测肝脏胆小管增生亦为血红素排泄功能增强适应性反应。④ 在给药后期股骨骨小梁显著减少，血生化ALP和磷离子显著升高，推断肾脏实质细胞损伤导致磷排泄障碍，血磷升高，刺激甲状旁腺大量分泌 PTH，激活破骨细胞，溶解骨小梁。⑤ 大肠（盲肠、结肠、直肠）肠腺萎缩，部分动物出现炎症/溃疡等，考虑为药物直接毒性反应。⑥ 中、高剂量组动物心脏、子宫、卵巢、胸腺等脏器重量和系数显著降低，组织病理学见卵巢和骨骼肌萎缩。结合该剂量组下动物摄食量明显减少，体重降低，血生化TP、ALB、GLU和CREA等降低，判断为大剂量给药下动物进食减少，造成的营养缺乏的表现。以上变化在恢复期观察结束均出现不同程度恢复。**结论** 在本试验条件下，该中药方剂可引起动物全身多个脏器色素沉积、肝肾和肠道损伤，继发引起一系列反应；同时，高剂量给药下可引起动物进食障碍营养缺乏导致的继发性变化。表明在毒性病理研究中，需要病理学家梳理整个试验所有研究结果，做出系统综合性分析，推断病理生理机制，阐明药物对机体的影响。

关键词：中药方剂；SD大鼠；色素；肝肾损伤

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：戴锦龙，中国兽医协会兽医病理师/兽医师，主要从事毒性病理学研究，广东莱恩医药研究院有限公司（广东省药物非临床评价与研究重点实验室），E-mail：daijinlong@lewwin.com.cn

通讯作者：杨 威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司董事长、总经理，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T01-0007

恒河猴玻璃体重复注射某药物的毒性病理学研究

岑雪萍，戴锦龙，柳 璐，郭健敏，杨 威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，从化区动物病理与医学检验检测工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 本研究通过对恒河猴8周玻璃体注射给予相应的受试物，停药恢复4周后，观察受试物可能引起的毒性反应的性质、程度、量效和时效关系及可逆性，判断毒性靶器官或靶组织。**材料和方法** 选用适应性观察合格及双眼检查合格的18只恒河猴用于本专题研究，按体重和性别均衡随机分为3组，分别为对照组、受试物Ⅰ组、受试物Ⅱ组，每组6只动物，雌雄各半。分组后按照设定要求玻璃体注射给予相应的受试物（受试物属于抗血管内皮生长因子类药物，拟用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性、糖尿病黄斑水肿等），每4周给药1次，共给药3次。按照计划进行各项指标的检查，检查指标包括：眼科检查〔裂隙灯检查、眼底检查、眼压测定、光学相干断层扫描检查（OCT）〕、体重、摄食量、心电图、血液学、凝血功能、血液生化学、骨髓细胞分类检查、组织病理学检查等。**结果** ① 临床观察、体重、摄食量、肛温、心电图、血压、血液学、凝血功

能、血生化、骨髓细胞分类检查、脏器重量及脏体系数等指标均未见受试物相关的毒理学意义变化。② 眼科检查：眼底检查、眼压、裂隙灯检查未观察到与受试物相关的改变。OCT检查结果显示，对照组和受试物Ⅱ组部分动物在不同检查时间出现了异常变化（视网膜神经上皮层脱离、视网膜积液、视网膜水肿增厚等）。③组织病理学检查结果显示，给药末期及恢复期，受试物Ⅰ组、受试物Ⅱ组部分动物眼睫状体轻微至轻度单个核细胞浸润，个别动物可见轻微视网膜血管周单个核细胞浸润、轻微角膜缘基质和/或巩膜单个核细胞浸润，考虑与受试物相关。对照组、受试物Ⅱ组部分动物轻微至中度视网膜变性，镜下主要表现为视网膜感光细胞变性，外核层移位，由于外核层、光感受器和视网膜色素上皮细胞的营养是完全依靠邻近的脉络膜，视网膜分离会导致光感受器的迅速缺血变性，并最终导致外核层缺血变性，与OCT检查结果一致，以上改变推测与辅料相关。恢复期与给药末期比较，其程度有所减轻。**结论** 在本试验条件下，对恒河猴玻璃体分别给予受试物Ⅰ、受试物Ⅱ及辅料对照品，每4周给药1次，共给药3次，受试物Ⅰ、受试物Ⅱ可引起部分动物眼睫状体轻微至轻度单个核细胞浸润、轻微视网膜血管周单个核细胞浸润、轻微角膜缘基质和/或巩膜单个核细胞浸润；辅料对照品、受试物Ⅱ可引起动物轻度至中度视网膜变性。

第一作者：岑雪萍，中国兽医协会兽医病理师，研究方向：毒性病理学，广东莱恩医药研究院有限公司（广东省药物非临床评价与研究重点实验室），E-mail：cenxueping@lewwin.com.cn

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

通讯作者：杨　威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司董事长、总经理，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T01-0008

共价抑制TrxR1介导氮芥诱发应激颗粒依赖性间充质干细胞功能异常

裴志鹏[1]，赵璇[1,2]，刘俊宏[1]，聂为民[1,2]，孙铭学[1*]，孟文琪[1,2*]

（1. 海军军医大学海军医学系，上海　200433；2. 中国医科大学公共卫生学院环境卫生系，辽宁　沈阳　110122）

摘要：目的 氮芥（nitrogen mustard, NM）作为毒剂及化疗药物，存在严重毒性问题，限制其疗效与安全性，同时对公共安全构成威胁。间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSC）具有多向分化潜能与免疫调节功能，在组织损伤修复中发挥关键作用，是NM的关键靶细胞，损伤机制未知。本研究采用基于亲和性的蛋白质分析技术（activity-based protein profiling, ABPP），鉴定NM在MSC中的直接作用蛋白，阐明其结合位点及损伤机制，为降低NM毒性和探索防护措施提供依据。**方法** 采用人源脐带、脂肪及骨髓来源MSC，通过CCK-8、荧光染色、DCFH-DA探针、脂质过氧化指标测定、线粒体膜电位及ATP检测等方法评估NM的细胞效应。设计合成NM活性探针（HNP-1），应用ABPP技术鉴定靶蛋白。利用SPR、CETSA、DARTS等方法验证NM与TrxR1的结合及修饰位点。通过酶活性测定、免疫共沉淀及免疫荧光等方法分析TrxR1功能及其与G3BP1的相互作用。**结果** NM诱发MSC氧化应激与线粒体功能障碍，导致骨架收缩，影响其迁移能力。TrxR1被鉴定为NM的直接作用靶蛋白，二者高亲和力结合；NM共价修饰TrxR1的Sec498位点，抑制其酶活性。进一步发现，NM增强TrxR1与应激颗粒（SGs）核心蛋白G3BP1的内源性结合，驱动SGs异常组装并抑制其解聚。过表达TrxR1可显著缓解NM诱导的氧化损伤、线粒体功能障碍及骨架收缩。**结论** NM通过共价修饰TrxR1的Sec498位点抑制其酶活性，加剧氧化应激与线粒体损伤，并经由TrxR1-Sec498增强与G3BP1互作，促进SGs异常组装与稳定化，最终导致MSC稳态失衡。本研究揭示了NM毒性新机制，为临床减轻化疗毒副作用及防范NM类毒剂暴露提供了潜在干预靶点。

关键词：氮芥；间充质干细胞；基于亲和性的蛋白质分析技术；硫氧还蛋白还原酶1；应激颗粒

第一作者：裴志鹏，E-mail：peizhipeng_cpu@163.com，电话：13301986609

T01-0009

基于病-证模型探讨山豆根“病(证)-量-毒-效”动态关系及安全用药规范

文金财[1,2,3], 湛小燕[2,3], 肖小河[1,2,3*], 柏兆方[1,2,3*]

(1. 成都中医药大学药学院,四川 成都 611137; 2. 中国人民解放军总医院第五医学中心,全军中医药研究所,北京 100039; 3. 中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部,北京 100039;)

摘要: 目的 山豆根(*Sophorae Tonkinensis* Radix et Rhizoma)作为临床常用中药,具有清热解毒、消肿利咽功效,其生物碱类成分是主要活性物质,兼具免疫调节、护肝等药理作用,其在不同病理状态下对机体免疫功能的调控规律及安全性尚不完全明确。本研究基于病-证结合思路,构建多种病理模型,探讨山豆根在不同病-证状态下的作用特点,为其临床合理用药、规避毒性风险提供实验依据。**方法** 本研究采用病-证结合的实验设计思路,分别建立环磷酰胺(CTX)诱导的免疫抑制模型与刀豆蛋白(ConA)、脂多糖(LPS)诱导的免疫活化模型。通过低剂量模型评估山豆根在不同“证”候背景下的易感性及免疫调节作用(效),通过高剂量模型评估其对肝损伤的治疗效应及潜在毒性(毒)。监测动物免疫功能指标、肝功能生化指标(ALT、AST)及组织病理学变化,系统分析在不同“病”与“证”的背景下,剂量变化对药效发挥及毒性反应的影响。**结果** 山豆根呈现显著的双向效应:正常动物单次给予临床32倍剂量以下(24 h内)均未诱发明显肝损伤,但在给药5 d天时32倍临床剂量组发生死亡,但在低剂量CTX介导的免疫抑制易感性模型中临床8倍剂量就出现死亡,在LPS诱导的免疫活化模型中,32倍临床剂量下死亡率较模型组也出现了增加,连续灌胃时随剂量增加死亡率显著上升,提示低剂量CTX介导的免疫抑制易感性模型和LPS诱导的免疫活化模型中增加了其致死风险;而在高剂量CTX、ConA和LPS介导的肝损伤模型中,临床8倍剂量下均表现出显著治疗效应,能有效降低肝功能指标和组织病理水平。**结论** 本研究基于病-证结合思路,通过多组模型系统阐明了山豆根的“病(证)-量-毒-效”动态关系,证实其药理作用具有显著的病-证依赖性和剂量依赖性。山豆根在低剂量环磷酰胺介导的免疫抑制、脂多糖诱导的免疫活化模型中,易增加机体致死风险,提升药物易感性;而在高剂量环磷酰胺、刀豆蛋白A及脂多糖介导的肝损伤病-证模型中,临床8倍剂量即可发挥显著治疗效应。本研究明确了山豆根的安全治疗窗,揭示了其双向药理作用的核心影响因素。研究首次揭示其“病(证)-量-毒-效”动态关系,明确免疫紊乱相关肝损伤为疗效优势病种,同时划定了安全治疗窗,为山豆根的临床安全精准用药提供了关键数据支持。

关键词: 山豆根; 病-证模型; 易感性; 治疗效应

通讯作者: 柏兆方, E-mail: baizf2008@hotmail.com

T01-0010

全氟辛酸蓄积增加通过重塑细胞力学促进肺癌细胞迁移与侵袭

许 克, 梅 婕, 刘 颖*, 陈春英*

(国家纳米科学中心,中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 北京 100190)

摘要: 目的 探讨全氟辛酸(perfluorooctanoic acid, PFOA)体内蓄积与肺腺癌发生、进展及转移的关系,并从肿瘤细胞力学重塑角度阐明PFOA促进肺癌迁移和侵袭的作用机制。**材料和方法** 纳入120例肺腺癌患者和150名健康志愿者,采用液相色谱-串联质谱检测血清及肿瘤组织中28种全氟和多氟烷基物质(PFAS),分析PFOA暴露水平与肺腺癌、肿瘤分期及转移状态的关系。建立PFOA口服暴露的肺癌原位移植、尾静脉转移及患者来源肿瘤异种移植(PDX)模型,评价环境相关剂量PFOA对肿瘤生长和转移的影响。体外以PFOA持续处理A549等肺癌细胞,通过细胞黏附、划痕、Transwell、免疫荧光及活细胞成像等实验评价细胞表型;采用原子力显微镜和光镊测定细胞力学性质,并结合转录组测序、通路富集、蛋白质印迹、分子

对接、微量热泳动及通路抑制和整合素阻断实验解析其分子机制。**结果** 肺腺癌患者血清中多种PFAS水平显著升高，PFOA在血清及肿瘤组织中均呈较高蓄积；晚期及发生转移患者的血清PFOA水平显著高于早期和未转移患者。动物实验显示，PFOA暴露可促进肺癌生长及肺内、胸壁等部位转移，并在环境相关暴露剂量下表现出促肿瘤效应。PFOA处理使肺癌细胞黏附能力下降、迁移能力和干性增强，同时诱导肌动蛋白细胞骨架重组和细胞软化，并降低巨噬细胞介导的肿瘤细胞杀伤。机制研究显示，PFOA可与整合素α2β1、α5β1和α10β1相互作用，扰动整合素介导的机械信号转导并激活FAK-PI3K-Akt通路；临床肿瘤组织中整合素α2、α5和α10表达水平与PFOA浓度呈显著负相关。**结论** PFOA蓄积与肺腺癌进展和转移密切相关，其可能通过靶向整合素、激活FAK-PI3K-Akt信号并重塑细胞骨架和力学性质，降低肿瘤细胞刚度及黏附能力，增强迁移、干性和免疫逃逸，从而促进肺癌转移。本研究揭示了环境污染物通过机械生物学途径影响肿瘤进展的新机制，并提示长期PFOA暴露可能是肺腺癌不良进展的重要环境风险因素。

关键词： PFOA蓄积；肺腺癌；转移；细胞力学重塑

第一作者： 许　克，E-mail: xuk2022@nanoctr.cn

T01-0011

扶正制毒法配伍减毒策略探要

张林落[1,2]，周学平[2]，苏　奔[3]

（1. 江苏护理职业学院，江苏　淮安　223000；2. 南京中医药大学第一临床医学院，江苏　南京　210009；3. 上海中医药大学附属龙华医院，上海　200032）

摘要：目的 本文旨在系统理清扶正制毒法完整内涵、理论源流与配伍应用策略，构建以正气生理特性为核心的配伍减毒体系，为临床含毒中药复方安全配伍、降低药毒损伤提供理论依据与实践参考。**材料和方法** 1. 文献溯源法：梳理《黄帝内经》《神农本草经》《本草经集注》《伤寒论》等中医经典古籍，追溯扶正制毒理论雏形与临床实践源流，辨析“正气、药毒、邪气”三者理论关联，阐释药毒归属于邪气范畴、扶正可祛邪制毒的底层逻辑。2. 理论归纳法：依托正气“充足、通畅”两大核心生理特性，划分扶正制毒两大治疗维度——补正气制毒、通正气制毒，结合先后天正气生成来源、药毒损伤脏腑规律，分类归纳不同配伍减毒手段。3. 现代文献佐证法：整合国内外相关药理、毒理实验文献，收集附子、雷公藤、关木通、何首乌、补骨脂等典型有毒中药配伍补益、活血行气药的现代机制研究成果，佐证各类扶正配伍减毒的科学机制。4. 临床方药分析法：以四逆汤、十枣汤、肾气丸、清络通痹方等经典含毒复方为范例，剖析甘草、人参、黄芪、地黄、女贞子、川芎、三七等配伍药物的扶正减毒临床应用规律。**结果** 1. 理论溯源层面：扶正制毒根植于《内经》扶正祛邪与《本经》相畏相杀配伍理论，经《伤寒论》大量含附子方剂长期临床验证，现代国医大师团队结合雷公藤复方临床实践正式提炼“扶正制毒法”，具备完整理论与临床传承脉络。2. 正气核心理论层面：正气发挥抗毒、化毒功能依赖两大基础条件，一是正气物质基础充足，依托先天肾元、后天脾胃水谷气血生成；二是正气周身流通无阻，气血郁滞则正气失司、药毒易损机体。3. 补正气配伍减毒策略分为三类，① 顾护脾胃中土，选用甘草、党参等甘味药，优先保护药物吸收代谢核心脏腑，阻断药毒初伤通路；② 益气养血，配伍黄芪、熟地、大枣，通过调控肝脏CYP450酶系统加速毒性成分代谢排泄；③ 补肾培元，分滋阴、温阳、填精三法，改善雷公藤、关木通等药物造成的生殖、肾脏损伤，稳固机体排毒本源。4. 通正气配伍减毒策略：以行气活血为核心，配伍当归、丹参、川芎、赤芍、三七疏通郁滞气血，恢复正气流通功能，改善何首乌、补骨脂壅滞气血引发的肝损伤。5. 现代药理证据：各类扶正配伍可通过调控药物代谢酶、改善脏器组织损伤、调节激素与凋亡蛋白平衡、减少毒性成分吸收等多条途径实现减毒。**结论** 扶正制毒配伍减毒法包含“补正气”与“通正气”，二者分别对应正气“充足”“通畅”特点，相互配合、各有侧重。补正重在夯实气血肾精物质基础，从本源提升机体化解、排泄药毒的能力；通正重在疏通周身气血运行，解除药毒郁滞导致的正气功能失常。该法理论根基深厚，经古今临床与现代药理研究双重验证，能指导附子、雷公藤等有毒中药的复方配伍，降低中药用药风险，

推动有毒中药安全、规范地临床运用，对解决中药毒性难题、助力中医药国际化具有重要理论与临床价值。

第一作者：张林落，江苏护理职业学院讲师，博士，E-mail：13674991073@163.com，电话：13160207721

T01-0012

砷暴露促进HIV-1感染人群病毒储存库再激活的机制研究

翟一蔓，杜亚菲，王文宇，张延昭*

（中国医科大学公共卫生学院，辽宁 沈阳 110122）

摘要：目的 人类免疫缺陷病毒1型（human immunodeficiency virus type 1, HIV-1）感染后可在宿主细胞内形成长期稳定的潜伏病毒储存库，是实现HIV-1彻底治愈的主要障碍。砷是广泛存在于饮用水等环境介质中的类金属污染物，可扰乱机体免疫稳态。已有研究表明砷暴露可促进HIV-1感染与病毒复制，但其对HIV-1潜伏状态及病毒储存库稳定性的作用尚不明确。热休克蛋白90（heat shock protein 90, HSP90）被认为是调控HIV-1潜伏再激活的重要宿主因子。因此，本研究建立砷暴露下的HIV-1潜伏感染细胞模型，探讨砷对病毒潜伏再激活的影响及HSP90在其中的调控作用。**材料与方法** 选用HIV-1潜伏感染细胞模型J-Lat 6.3（该细胞处于深度潜伏且带有完整Tat结构）和ACH-2（该细胞基因组突变而缺乏功能性Tat延伸反式激活的能力）开展实验。① 首先确定无机砷亚砷酸钠（sodium arsenite, SA）及其代谢产物二甲基胂酸（dimethylarsinic acid, DMA）暴露的浓度范围。② 采用流式细胞术检测J-Lat 6.3细胞中绿色荧光蛋白（green fluorescent protein, GFP）阳性细胞比例，Western blot检测ACH-2细胞中HIV-1蛋白表达。③ 整合比较毒物基因组学数据库、GeneCards数据库及蛋白质相互作用数据库，筛选SA暴露相关的核心候选基因并进一步采用qPCR验证候选基因的表达变化。④ 采用SA与潜伏逆转剂潜伏逆转剂（Latency-reversing agents, LRAs）单独或联合处理两种细胞，比较GFP阳性细胞比例及HIV-1蛋白表达水平的改变。⑤ 在SA处理基础上加入HSP90抑制剂进行干预，检测J-Lat 6.3细胞中GFP阳性细胞比例。**结果** ① SA对细胞活力的抑制作用呈剂量依赖性，当其浓度≥2 μmol·L^{-1}时，细胞活力显著降低；DMA在250 nmol·L^{-1}～8 μmol·L^{-1}浓度范围内未表现出明显细胞毒性。② SA可剂量依赖性增加J-Lat 6.3细胞中GFP阳性细胞比例，并上调ACH-2细胞中HIV-1蛋白的表达，而DMA无明显作用。③ 生物信息学分析共筛选出82个核心候选基因。qPCR结果显示，HSP90AA1在J-Lat 6.3和ACH-2两种细胞模型中均呈一致性上调。④ 与LRAs单独处理相比，SA与LRAs联合处理可进一步增强J-Lat 6.3细胞的潜伏再激活效应，使GFP阳性细胞比例由10.4%升高至18.8%，同时显著上调J-Lat 6.3和ACH-2细胞中HIV-1的表达水平。⑤ HSP90抑制剂干预可显著降低J-Lat 6.3细胞中GFP阳性细胞比例。**结论** 无机砷暴露可促进HIV-1感染细胞病毒储存库的转录激活及病毒蛋白表达，且HSP90AA1可能是调控上述表型的重要候选因子。本研究揭示了砷暴露可能影响HIV-1感染人群病毒储存库的稳定性，并增加艾滋病发病的潜在风险。

关键词： 砷暴露；HIV-1；病毒储存库；HSP90；潜伏再激活

通讯作者： 张延昭，E-mail：yanzhaozhang@cmu.edu.cn

T02-0001

微塑料在人体胆汁中蓄积并诱导胆管细胞衰老

车 琳[1,*]，詹磊磊[2]，曾庆理[3]，许 哲[2]，梁瑞茵[2]

〔1. 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室，中山大学肿瘤防治中心，广东 广州 510060；2. 南方医科大学附属第十医院（东莞市人民医院），广东 东莞 523059；3. 中山大学附属第一医院，广东 广州 510062〕

摘要：目的 微塑料广泛分布于环境中，可经多种途径进入人体组织，但其在肠肝循环及胆道系统的蓄

积特征与慢性毒性机制尚不明确。本研究旨在分析人体胆汁中的微塑料分布特征，阐明其对胆管细胞的慢性毒性机制并探索干预策略，为评估微塑料健康风险、防治相关胆道疾病提供理论依据。**方法** 采用多模式定量和定性分析方法，检测人体胆汁中的微塑料含量，鉴定微塑料的聚合物类型、粒径等分布特征；通过慢性低剂量微塑料暴露实验，探究其对胆管细胞的毒性作用机制；运用褪黑素靶向抗氧化干预实验，验证抗氧化手段对微塑料细胞毒性的缓解效果。**结果** 人体胆汁中普遍存在微塑料，共检测出6种聚合物类型，以聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）和聚乙烯（PE）为主，颗粒粒径主要集中在 20 ~ 50 μm；慢性低剂量微塑料暴露会诱导胆管细胞发生线粒体功能障碍相关的细胞衰老；褪黑素靶向抗氧化干预可有效维持线粒体功能，显著减轻微塑料引发的胆管细胞毒性。**结论** 人体胆道系统是微塑料蓄积和排泄的重要场所，微塑料慢性暴露可通过损伤线粒体诱发胆管细胞衰老，而褪黑素可有效缓解其毒性损伤。

关键词： 微塑料；线粒体功能障碍相关细胞衰老；人体胆汁；健康风险

基金项目： 国家自然科学基金青年科学基金项目（82304180）；广东省基础与应用基础研究基金面上项目（2024A1515010893）

通讯作者： 车　琳，E-mail：chelin2016@163.com

T02-0002

孕期多环芳烃暴露与新生儿血脂水平及心血管代谢风险指数的关联

陈锦豪[1,2]，杨可莹[1,2]，赵力颖[1,2]，黄玉甜[1,2]，鲁　英[1,2*]

（1. 海南医科大学公共卫生学院环境与职业医学教研室，海南　海口　571199；2. 海南医科大学公共卫生学院热带转化医学教育部重点实验室，海南　海口　571199）

摘要：目的 通过对孕妇及新生儿血清中16种多环芳烃（polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs）的检测，初步了解乌鲁木齐孕产妇及新生儿PAHs的暴露情况，进一步探讨孕期PAHs暴露对新生儿血脂水平和心血管代谢风险指数的影响。**方法** 本研究以乌鲁木齐市某三甲医院356对母婴为研究对象，采用气相色谱-质谱联用法测定孕妇静脉血及新生儿脐带血中PAHs浓度；应用全自动生化分析仪检测脐带血血脂相关指标（总胆固醇TC、甘油三酯TG、高密度脂蛋白HDL、低密度脂蛋白LDL），并计算心血管代谢风险指数，包括甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值（TGH）、卡斯泰利风险指数Ⅰ（Castelli-Ⅰ）、Castelli-Ⅱ、血浆致动脉粥样硬化指数（AIP）、动脉粥样硬化系数（AC）、血脂综合指数（LCI）。采用广义线性模型（GLMs）评估PAHs单独暴露与血脂四项及心血管代谢风险指数的影响，并结合加权分位数回归（gWQS）和贝叶斯核机器回归（BKMR）进一步分析PAHs混合暴露对新生儿血脂四项及心血管代谢风险指数的影响。**结果** 在孕妇静脉血中，苊（Ace）、蒽（Ant）、苯并[a]蒽（BaA）、苯并[g,h,i]苝（BghiP）、䓛（Chr）、二苯并[a,h]蒽（DahA）、荧蒽（Flt）、芴（FLu）、萘（Nap）、菲（Phe）、芘（Pyr）等11种PAHs的检出率均超过50%，上述PAHs除了蒽以外在新生儿脐带血中的检出率也都超过50%。GLMs分析结果发现，孕期PAHs暴露与多个心血管代谢风险指数存在显著关联，TC、Castelli-Ⅰ、Castelli-Ⅱ、AC与孕妇静脉血及新生儿脐带血中检测率超过50%的所有PAHs均为正相关，而LDL、LCI、AIP与其中部分PAHs存在正相关。gWQS分析结果显示，在孕妇静脉血中，BaA在TC中权重最高，占16.12%；Phe在Castelli-Ⅱ中权重最高，占27.27%；Chr在Castelli-Ⅰ和AC中权重最高，均占16.11%。在新生儿脐带血中，Ace在TC、Castelli-Ⅱ中权重最高，分别占21.84%、22.59%；DahA在Castelli-Ⅰ和AC中权重最高，分别占24.30%和24.31%。BKMR模型分析结果显示，在孕妇静脉血中，TC、Castelli-Ⅱ与PAHs的正相关在其浓度高于50百分位数时在具有统计学意义，Castelli-I、AC与PAHs的正相关在高于60百分位数时才具有统计学意义；新生儿脐带血中，TC、Castelli-Ⅱ与PAHs的正相关也同样在高于50百分位数时才具有统计学意义。**结论** 孕期PAHs暴露与新生儿多项血脂指标和心血管代谢风险指标呈现出较高的相关性，提示PAHs暴露在改变新生儿血脂代谢的同时，也能增加心血管疾病的风险。

关键词： 多环芳烃；血脂代谢；心血管代谢风险指标；孕产妇；新生儿

通讯作者： 鲁　英，E-mail：316139862@qq.com

T02-0003

高温通过肠道菌群促进苯并[a]芘代谢活化及肠道损伤的机制研究

肖 婷，张家豪，李 淼，杨璇羽，温雪梅，陈禹心，陈 雯，陈 燊*
（中山大学公共卫生学院卫生毒理学系，广东 广州 510080）

摘要：目的 探讨高温暴露对苯并[a]芘（BaP）代谢活化及肠道损伤的影响，并阐明肠道菌群在其中的作用机制。**方法** 建立高温联合BaP经口染毒小鼠模型，检测肠道结构、屏障功能、DNA损伤（γH2AX）和细胞增殖（Ki67）；分离肠隐窝建立肠道类器官评价肠道干细胞功能；通过肠道内容物处理类器官（ex *vivo*）、粪菌移植（FMT）、宏基因组测序及菌群离体培养等方法验证肠道菌群及其代谢作用在高温促进BaP毒性中的作用。**结果** 高温显著增加BaP暴露后BPDE-DNA加合物形成，其中肠道组织升高最为明显。与单独BaP暴露相比，高温联合BaP进一步加重肠道损伤，表现为绒毛缩短、隐窝变浅、杯状细胞减少，肠道屏障功能显著下降。高温共暴露条件下肠隐窝γH2AX表达明显升高，而Ki67$^+$增殖细胞减少。类器官培养结果显示，高温降低BaP暴露后肠道干细胞成器官能力，并伴随Ki67$^+$和Muc2$^+$细胞减少。转录组分析表明，高温显著增强BaP诱导的DNA损伤及致癌相关信号通路，同时抑制昼夜节律相关基因 *Bmal1* 和 *Cry* 表达，提示CLOCK通路及DNA损伤修复异常可能参与上述过程。进一步发现，高温促进肠腔BaP降解及3-OH-Pyr生成，提示高温增强BaP代谢活化。ex vivo实验及FMT实验进一步证实，高温暴露形成的肠道菌群及其代谢产物能够促进BaP诱导的DNA损伤并抑制肠道干细胞功能。宏基因组分析显示，高温富集多环芳烃降解相关代谢通路及关键菌群；菌群离体培养进一步证实，高温相关菌群具有更强的BaP代谢活化能力，并增强BaP诱导的DNA损伤及肠道干细胞功能障碍。**结论** 高温可通过重塑肠道菌群代谢功能，促进BaP在肠腔内代谢活化，增加DNA损伤，并抑制DNA损伤修复导致肠道干细胞功能障碍，最终加剧BaP诱导的肠道屏障损伤。本研究揭示了高温与环境污染物联合暴露导致肠道毒性的关键机制，为极端高温背景下环境污染健康风险评估提供了新的理论依据。

关键词： 高温；苯并[a]芘；肠道菌群；肠道干细胞；DNA损伤
基金项目： 国家自然科学基金面上项目（82574130）
通讯作者： 陈 燊，Email：chensh325@mail.sysu.edu.cn

T02-0004

小核酸吸入药物临床前安全性评价的挑战与对策

陈欣宇[1]，周华斌[1]，王 雁[2]，魏丽萍[2]*
（1. 益诺思生物技术南通有限公司，江苏 南通 226133；2. 上海益诺思生物技术股份有限公司，上海 201203）

摘要：目的 小核酸吸入药物是指将小干扰RNA（siRNA）、反义寡核苷酸（ASO）、微小RNA（miRNA）模拟物或抑制剂等核酸类药物，直接沉默肺部疾病相关基因（如突变蛋白、病毒RNA、炎症因子），实现基因沉默、转录调控或靶向治疗的创新疗法。**方法** 小核酸吸入药物的临床前安全性评价面临人体与实验动物的呼吸道结构、生理功能差异显著，毒性机制复杂，可导致靶向毒性（药理学作用过度放大）、杂交依赖的脱靶毒性（与非靶序列结合）和非杂交依赖的脱靶毒性（如免疫原性、器官蓄积毒性），且吸入给药会增加肺部局部毒性风险，如气道炎症、肺纤维化等。除常规的全身毒性指标外，本机构增设肺部局部毒性专项评价，包括气道上皮损伤、炎症因子水平、肺组织病理学检查等。引入生物信息学工具（如 BLAST 分析、Smith-Waterman算法）、动物给药后肺组织全转录组测序预测脱靶序列，结合体外细胞模型验证脱靶效应，同时评估药物的免疫原性（如抗药物抗体产生、细胞因子释放）和长期蓄积毒性。顺应全球化新药申报趋势，应用人源化TLR转基因小鼠体外替代模型、肺类器官共培养模型（模拟气-液界面），预测局部毒性，减少动物实

验依赖，增加多模型验证体系。小核酸吸入药物的临床前动物给药剂量的精准控制难度高，吸入给药依赖动物自主呼吸，使用高精度的吸入给药装置，实时监测气溶胶浓度、动物通气量、给药装置稳定性，选择适配的雾化设备（如振动筛网雾化器，相比射流雾化器剪切力更低，对载体损伤小），结合影像学技术（如 Micro-CT）、荧光标记载体直接测定药物在肺部不同区域的沉积量和分布特征，替代传统的估算方法。**结果** 小核酸吸入药物临床前安全性评价面临多重挑战，在对策方面，需优化载体设计以降低免疫原性，采用靶向递送技术减少脱靶效应；建立呼吸道组织特异性检测模型，结合分子生物学手段监测基因表达变化；规范气溶胶制备工艺，统一粒径质控标准。同时，开展长期毒性试验，整合病理、分子毒理数据，为临床研究提供精准安全依据。**结论** 小核酸吸入药物在临床前阶段面临的挑战涵盖制剂研发、递送效率、安全性评价及动物模型验证等多个维度。需结合小核酸药物本身的固有特性与吸入给药的生理特点，针对性地解决上述挑战。

关键词： 小核酸吸入药物；浓度精准检测；非临床安全性评价

通讯作者：魏丽萍，E-mail：lpwei@innostarbio.com

T02-0005

烟草暴露对高血压患者血管内皮损伤水平的影响

陈亚叶[1]，刘舒月[1]，陈桂华[1]，陈元辉[1]，王若珊[1]，罗显云[2]，祝朝勇[3]，肖　莎[1*]

（1. 海南医科大学公共卫生学院热带转化医学教育部重点实验室，海南　海口　571199；2. 海南省老年病医院心血管内科，海南　海口　571199；3. 海南省人民医院健康管理中心，海南　海口　570311）

摘要：目的 本研究旨在探讨烟草暴露与高血压患者血管内皮损伤水平之间的关联，为筛选烟草暴露相关高血压的生物标志物提供参考依据。**材料和方法** 采用1∶1匹配病例对照设计，于2025年7月 - 2026年6月纳入100例来自海南省老年病医院心血管内科高血压患者，以及同期按性别、年龄±3岁匹配100例来自海南省人民医院体检科的健康对照，所有研究对象均签署知情同意，并接受问卷调查如性别、年龄、吸烟情况和饮酒情况等基本信息，并采集空腹静脉血样，采用ELISA法检测研究对象血浆中尼古丁和血管内皮损伤指标（Syndecan-1、VE-cadherin、UCP2、FN1）的水平。比较分析高血压组和对照组间各检测指标的差异，采用多变量条件Logistic回归分析尼古丁水平及血管内皮损伤指标与高血压的关联，采用Bootstrap法开展探索性中介分析，评估血管内皮损伤指标在烟草暴露与高血压之间的潜在中介作用，构建ROC曲线评价单项及联合指标对高血压的区分能力。**结果** 两组年龄和性别分布均衡。两组吸烟等级分布具有显著差异（$P < 0.001$），高血压组重度吸烟者比例较高（24例，72.7% vs 7例，21.2%），但两组血浆尼古丁水平差异无统计学意义。血管内皮损伤指标中，高血压组仅VE-cadherin水平显著高于对照组〔（757.78 ± 129.32）ng·L^{-1} vs（716.33 ± 122.22）ng·L^{-1}，$P = 0.028$）〕。根据吸烟等级分层后，在重度吸烟组中，与对照组相比，高血压组UCP2水平显著降低〔（119.57 ± 21.72）ng·L^{-1} vs（150.67 ± 23.03）ng·L^{-1}，$P = 0.011$）〕，FN1水平显著升高〔（900.05 ± 100.88）μg·L^{-1} vs（803.05 ± 83.97）μg·L^{-1}，$P = 0.025$）〕。校正BMI、吸烟情况和饮酒情况等混杂因素后，VE-cadherin水平与高血压风险呈正相关（OR = 1.003，95%CI：1.000 ~ 1.005，$P = 0.020$）。在探索性中介分析中，尚未发现Syndecan-1、VE-cadherin、UCP2和FN1等指标在尼古丁与高血压关联中存在中介效应，其中VE-cadherin估计的中介比例最高（14.14%）。将各个血管内皮损伤指标分别构建模型，其AUC值为0.580 ~ 0.612；全部指标联合构建模型，校正混杂因素后，其AUC值为0.637，在最佳截点下灵敏度和特异度分别为44.44%和84.44%。**结论** VE-cadherin水平与高血压风险呈正相关。UCP2和FN1可作为重度吸烟的高血压患者的潜在生物标志物。

关键词： 烟草暴露；高血压；血管内皮损伤

通讯作者： 肖　莎，E-mail：hy0208032@muhn.edu.cn

T02-0006

益生菌拮抗镉致肝损伤的研究进展与展望

崔雪萍
（兰州大学第一临床医学院，甘肃 兰州 730000）

摘要：镉是我国环境污染中重点管控的重金属污染物，经口摄入受镉污染的食物后，通过肠道吸收进入门静脉循环，肝脏是其主要蓄积器官与核心毒性靶器官。慢性镉暴露可诱导肝细胞氧化应激损伤、炎症细胞浸润、脂质代谢紊乱甚至肝纤维化，长期镉暴露与慢性肝病、肝细胞癌的发生发展密切相关。目前对于镉致肝损伤的临床干预缺乏特异性手段，多以对症支持治疗为主，难以从暴露源头阻断毒性进程。近年来肠-肝轴理论的发展和研究，揭示了肠道菌群紊乱介导的肠屏障功能受损、细菌内毒素易位及菌群代谢产物异常，是加重镉致肝损伤的重要机制，肠道微生态干预因此成为镉毒性防控的新兴方向。益生菌因安全性高、可靶向调控肠道微环境等优势，成为拮抗重金属所致肝脏毒性的研究热点。

现有研究证实，乳杆菌属、双歧杆菌属等多种益生菌可通过多重途径拮抗镉诱导的肝损伤。在肠道微生态调控层面，益生菌可恢复镉暴露导致的菌群多样性下降与结构失衡，提升有益菌丰度、抑制条件致病菌过度增殖，减少肠道来源的炎症刺激。在肠屏障保护层面，益生菌可上调结肠紧密连接蛋白表达，修复肠黏膜屏障完整性，降低门静脉内毒素水平，减少通过肠-肝轴移位至肝脏的病原相关分子，减轻肝脏炎症级联反应。在代谢调控层面，益生菌可调节肠道短链脂肪酸、胆汁酸等代谢产物的生成与稳态，通过门静脉作用于肝细胞，调控肝脏脂质代谢、氧化应激与炎症通路。此外，部分益生菌还可通过在肠道内直接结合镉离子、减少机体对镉的吸收，降低肝脏中镉的蓄积，直接减轻肝脏的重金属负荷。

尽管现有研究已初步证实益生菌对镉性肝损伤的保护效应，但当前研究仍存在诸多局限：一是菌株异质性显著，不同菌株的保护效果差异较大，缺乏统一的筛选标准与作用靶点；二是机制研究多停留在菌群结构与肝损伤表型的关联分析，对菌群-代谢物-肝脏信号通路的深层调控机制解析不足；三是现有证据多来自动物实验，人群队列研究与临床干预试验十分匮乏，益生菌在人体中的干预剂量、时效及长期安全性仍不明确。综上，益生菌介导的微生态干预在镉致肝损伤防控中具有重要应用前景，未来可进一步聚焦精准菌株筛选、深入解析肠-肝轴介导的分子机制，并开展高质量人群干预研究，为镉暴露人群的肝脏毒性防控提供科学依据与新策略。

关键词：镉；肝损伤；益生菌；肠-肝轴；肠道菌群；肠道微生态

通讯作者：崔雪萍，E-mail：13093628977@163.com

T02-0007

F53B暴露引起小鼠全脑转录组重编程及神经炎症通路介导的认知功能和社交行为损伤

单星月，王苏苏，石 岚，李 斐*
（上海交通大学医学院附属新华医院 环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室，上海 200092）

摘要：目的 探讨新型持久性污染物F53B暴露对小鼠中枢神经系统的影响，重点阐明其对全脑转录组表达格局、神经炎症及突触可塑性相关通路的调控，并结合脑组织形态学和行为学表型分析F53B诱导认知功能及社交行为损伤的潜在分子机制。**材料和方法** 采用C57BL/6J雄性小鼠，随机分为对照组和F53B暴露组，F53B剂量为0.1 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，连续暴露4周。暴露结束后采集全脑组织进行RNA测序（RNA-seq），以$|\log_2FC|\geq1$、FDR<0.05筛选差异表达基因，并对差异基因开展Gene Ontology（GO）、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes（KEGG）及Reactome通路富集分析，以评价F53B暴露后神经功能相关分子

通路的变化。同时对内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)进行苏木精-伊红(HE)染色,观察神经元形态改变;采用新异物体识别实验评价小鼠认知功能,采用三箱社交实验评价小鼠的社交新颖性。**结果** F53B暴露显著重塑小鼠全脑转录表达谱,差异表达基因及功能富集结果显示神经免疫和神经炎症相关信号明显改变,同时突触功能及突触可塑性相关通路受到抑制,提示F53B可从转录水平干扰脑内免疫稳态与神经功能。组织学观察进一步显示,F53B暴露组小鼠mPFC脑区出现神经元形态异常。行为学结果显示,与对照组相比,F53B暴露小鼠的新异物体识别能力下降,并出现社交新颖性受损,表明其认知功能和社交行为均受到影响。**结论** 连续F53B暴露可引起小鼠全脑转录组重编程,并伴随神经炎症相关通路激活、突触可塑性相关功能抑制及mPFC神经元形态异常,最终表现为认知功能和社交行为受损。本研究提示神经免疫异常和突触功能障碍可能是F53B环境神经毒性的重要作用环节,为进一步解析F53B中枢神经毒性机制及筛选潜在干预靶点提供依据。

关键词: F53B; 全脑转录组; 神经炎症; 突触可塑性; 社交行为

通讯作者: 李 斐, E-mail:1719673926@qq.com

T02-0008

Association between bisphenol exposure and benign prostatic hyperplasia and its inflammatory/metabolite mediation effects: a case-control study

Yimiao Feng[1,2], Yuanjia Sia[2], Yan Liu[1,2], Jinyao Chen[1,2], Xiaomeng Li[1,2]*

(1. West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041; 2. Health Promotion and Food Nutrition & Safety Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract: OBJECTIVE To assess the association between bisphenols (BPs) exposure and benign prostatic hyperplasia (BPH), and to examine modification by the dietary inflammatory index (DII) and lycopene intake, as well as mediation by inflammation/metabolites. **METHODS** This case-control study included middle-aged and elderly men in Chengdu, China, comprising 136 BPH cases and 196 controls. Urinary bisphenol A (BPA) and bisphenol S (BPS) were measured by HPLC-MS/MS with creatinine adjustment. Dietary BPs, DII, and lycopene intake were estimated using a food frequency questionnaire. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were measured, and plasma untargeted metabolomics was performed by UHPLC-QTOF-MS. Logistic regression, interaction analyses, and bootstrap mediation analyses were conducted. **RESULTS** Urinary creatinine-adjusted BPS was 3.80-fold higher in cases than controls (P < 0.001). After adjustment for age, BMI, smoking status, drinking status, and total dietary intake, the highest quartile of BPS and tertile of BPA were associated with increased BPH risk (adjusted OR = 5.46, 95% CI: 2.11 − 14.12, P < 0.001; adjusted OR = 2.61, 95% CI: 1.21 − 5.63, P = 0.012). High dietary BPs exposure combined with high DII showed synergy (adjusted OR = 5.887, 95% CI: 2.831 − 12.244, P < 0.001; interaction P = 0.047), whereas high lycopene intake attenuated BPs-related risk (adjusted OR = 0.341, 95% CI: 0.143 − 0.812, P =0.014). NLR and PLR mediated 17.3% and 12.8% of the BPS-BPH association, respectively (NIE-OR = 1.08, P = 0.011 for NLR; P < 0.05 for PLR). Metabolomics identified nine differential metabolites, including four BPS-associated metabolites: phosphatidylserine (PS), phosphatidylethanolamine (PE), lysophosphatidylcholine (LPC), and phosphatidylcholine (PC). Docosapentaenoyl phosphatidylserine (DPPS) showed a marginal mediating effect (proportion mediated=8.2%, bootstrap P = 0.046).

CONCLUSION BPs exposure is a risk factor for BPH. A pro-inflammatory diet amplifies, whereas lycopene attenuates, BPs-related prostatic injury, partly through systemic inflammation and glycerophospholipid metabolism.

Key words: benign prostatic hyperplasia; bisphenols; dietary inflammatory index; lycopene; inflammatory mediation; case-control study.

Corresponding author: Xiaomeng Li, E-mail: lixm516@scu.edu.cn

T02-0009

锰暴露下星形胶质细胞KCNJ8/Kir6.1相关自噬周转异常及其神经毒性效应

奉 韩，齐丹丹，杜伟杰，吴梦真，欧超燕*
（桂林医科大学公共卫生学院，桂林 541199）

摘要：目的 探讨锰（manganese, Mn）暴露所致神经毒性过程中星形胶质KCNJ8/Kir6.1相关稳态改变及其与自噬周转异常的关系，并从纹状体组织损伤、溶酶体功能及胶质-神经功能联系等层面评价其潜在生物学意义。**材料和方法** 采用C57BL/6小鼠建立Mn暴露模型，以Morris水迷宫和新物体识别实验评价学习记忆功能，采用HE染色、尼氏染色及GFAP免疫组化观察纹状体组织形态和星形胶质反应，并检测纹状体KCNJ8/Kir6.1-SUR2相关分子变化。以C8-D1A星形胶质样细胞为体外模型，采用Western blot和qPCR检测KCNJ8/Kir6.1-SUR2及LC3B、p62/SQSTM1等指标，结合氯喹干预评价可分辨的宏自噬周转，并通过KCNJ8过表达和敲低进行双向遗传学验证；采用DQ-Red-BSA评价内溶酶体蛋白水解功能，并以条件培养体系观察不同KCNJ8状态的Mn暴露星形胶质样细胞对神经元样细胞表型的影响。进一步结合小鼠纹状体转录组、人源脑类器官数据集GSE316010及独立人源模型GSE266943分析神经功能和免疫/胶质相关转录程序。**结果** Mn暴露后小鼠出现学习记忆功能异常，并伴随纹状体组织形态改变及GFAP相关星形胶质反应增强；纹状体及星形胶质样细胞KCNJ8/Kir6.1-SUR2相关状态发生改变。体外研究显示，Mn暴露伴随LC3B、p62相关自噬表型改变，并降低氯喹条件下可分辨的自噬周转响应。KCNJ8恢复可改善Mn相关自噬周转异常，KCNJ8降低则呈相反方向变化；内溶酶体蛋白水解功能的变化方向与上述表型一致。条件培养实验提示，Mn诱导的KCNJ8相关星形胶质样细胞状态伴随神经元样细胞功能/形态表型改变。转录组分析显示，Mn暴露小鼠纹状体免疫/胶质相关转录程序总体增强，而神经元、突触及神经功能相关程序总体下降；该下降方向在人源模型中亦获得支持，GSE266943中多巴胺能突触和谷氨酸能突触相关程序下降。KATP通道和自噬相关转录模块未呈现稳定的跨模型一致性。**结论** Mn暴露所致神经毒性伴随纹状体组织损伤、星形胶质反应以及KCNJ8/Kir6.1相关自噬周转异常。双向遗传学结果支持KCNJ8参与Mn条件下自噬周转表型调节，内溶酶体蛋白水解功能变化为其提供功能性支持。条件培养及跨模型转录组结果进一步提示，Mn诱导的胶质稳态异常可能与更广泛的神经功能损害相联系，为从星形胶质KCNJ8/Kir6.1-自噬稳态角度认识Mn神经毒性提供了新的实验依据。

关键词： 锰；KCNJ8/Kir6.1；星形胶质细胞；自噬周转；神经毒性

通讯作者： 欧超燕，E-mail：331774955@qq.com

T02-0010

Integrated computational and *in vivo* evidence prioritizes MYH6 as a candidate node in PFOS-associated HCM-like cardiac remodeling

Hao Gao[1, 2], Juan Zhang[1, 2, 3*]

[1. State Key Laboratory of Digital Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 211189, China; 2. Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering of Ministry of Education, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210096, China; 3. Institute of Microphysiological Systems (IMPS), Nanjing 211500, China]

Abstract: Per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS), particularly perfluorooctane sulfonate (PFOS), persist in humans and have been associated with cardiovascular outcomes, but cardiac-specific molecular responses remain incompletely characterized. We integrated transcriptomic screening, ensemble machine learning, molecular docking and 100-ns molecular dynamics, cross-species cardiac single-cell atlases with virtual knockout, and a time-stratified mouse exposure study (approximately 5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ for 4 − 8 weeks) to prioritize candidate molecular nodes associated with PFOS-related cardiac remodeling. Robustness analyses supported the stability of the machine-learning prioritization, and MYH6 was repeatedly selected and enriched in cardiomyocytes across human and mouse atlases. Docking and simulation supported a structurally plausible modeled PFOS-MYH6 complex. In exposed mice, Myh6 expression declined over time as septal asymmetry and interstitial fibrosis increased. Batch docking revealed 11 of 26 PFAS with scores at least as favorable as PFOS, indicating compound-level variation in modeled MYH6 compatibility. Together, the data prioritize MYH6 as a candidate molecular node associated with PFOS-related HCM-like remodeling and integrate these multiscale observations into a testable putative AOP-like hypothesis.

Key words: PFOS; cardiac remodeling; MYH6; computational toxicology; new approach methodologies; feature stability

T02-0011

苯并(a)芘介导的铁死亡对肺腺癌预后预测和免疫微环境的影响

高丽云，汪　鑫

（九江学院基础医学院，江西　332005）

摘要：目的　苯并(a)芘(Benzo[a]pyrene, B[a]P)与多种癌症(包括肺腺癌，LUAD)的进展密切相关。然而，B[a]P在诱导LUAD铁死亡中的作用尚未被充分探索。**材料和方法**　在本研究中，我们利用多个数据库，包括ChEMBL、CDT、PubChem、GeneCards、DrugBank、OMIM、TTD、STITCH和TCGA，以识别与B[a]P、铁死亡以及*LUAD*差异表达基因相关的潜在靶基因。我们采用最小绝对收缩和选择算子(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, LASSO)及列线图方法构建预后模型，并使用Kaplan-Meier绘图评估生存结局。**结果**　我们鉴定出四个与B[a]P介导的铁死亡相关的独立预后特征基因(*DPP4*、*NQO1*、*SLC7A11*和*TXNRD1*)。基因本体论(Gene Ontology, GO)京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)分析表明，这些基因参与免疫调节通路。进一步研究证实了DPP4、NQO1、SLC7A11和TXNRD1与免疫微环境之间的密切关系。**结论**　B[a]P介导的铁死亡相关特征基因有潜力作为预后指标，并为LUAD的免疫微环境提供新的见解。

通讯作者：高丽云，E-mail：gaoliyun813@126.com

T02-0012

Long-term nicotine exposure promotes resistance to HER2-targeted herapy in HER2-low breast cancer patient-derived xenograft models

Ho Yuansoon*

(Institute of Biochemistry and Molecular Biology, College of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan, China)

Abstract: Long-term nicotine exposure has been investigated mainly through epidemiological studies in relation to HER2-positive breast cancer, while its underlying molecular mechanisms remain poorly understood. Consequently, clinicians lack sufficient mechanistic evidence to develop effective treatment strategies. This study investigated the effects of chronic nicotine exposure on the interaction between α9 nicotinic acetylcholine receptor (α9-nAChR) and HER2 in HER2-positive breast cancer, as well as its impact on the efficacy of HER2-targeted therapy. Using fluorescence resonance energy transfer (FRET) analysis of HER2-positive tumor specimens from smokers and non-smokers, we found that the interaction between α9-nAChR and HER2 was stronger in breast tumor tissues from non-smokers. Long-term nicotine exposure was then modeled in breast cancer patient-derived xenograft (PDX) mice (n = 6 per group). Compared with the control group, chronic nicotine exposure significantly weakened the α9-nAChR-HER2 interaction. Because HER2-low tumors generally show a poorer clinical response to trastuzumab, often require combination chemotherapy, and are associated with less favorable outcomes, a HER2-low PDX model was further used to evaluate the effects of nicotine exposure and potential treatment implications. Tumors in mice receiving long-term nicotine grew more rapidly, and the tumor-inhibitory effect of trastuzumab was significantly reduced ($P < 0.05$). These findings demonstrate that long-term nicotine exposure weakens the interaction between α9-nAChR and HER2, reduces the efficacy of HER2-targeted therapy, and promotes therapeutic resistance. The results further highlight the carcinogenic and treatment-related risks associated with nicotine exposure.

Key word: α9-nAChR; HER2; smoking; breast cancer; herceptin resistance; patient-derived xenograft (PDX) model

T02-0013

铜暴露通过mtDNA泄漏引发鸭空肠ZBP1依赖性坏死性凋亡和炎症

江 舟，幸程鸿，张莫凝，陈华伟，代雪艳，刘灵莉，李浩棠，曹华斌，胡明文，杨 帆*

（江西省农业大学动物科学与技术学院，江西 南昌 330045）

摘要：目的 铜（Cu）作为环境中广泛存在的重金属污染物，可通过饲料和饮水途径进入动物机体，并在消化道蓄积，引起肠道结构和功能损伤。然而，铜暴露导致肠道损伤的分子机制，尤其是线粒体损伤是否与炎症性细胞死亡关联及调控关系尚未完全阐明。本研究旨在探究铜暴露诱导鸭空肠损伤的毒性效应及其潜在分子机制，为重金属污染导致动物肠道健康损害提供理论依据。**材料和方法** 本研究以1日龄北京鸭建立鸭铜（100、200、400 mg·kg^{-1} Cu）暴露模型（45 d），通过组织病理学观察、氧化应激指标检测及分子生物学分析评价铜暴露引起的空肠损伤。结合网络毒理学和生物信息学方法筛选铜毒性相关关键靶点及信号通路。进一步采用透射电子显微镜（TEM）、实时荧光定量PCR、Western blot及免疫荧光等技术分析线粒体功能障碍、mtDNA释放、cGAS-STING信号激活以及坏死性凋亡相关分子的变化。同时，结合分子对接

和分子动力学模拟验证ZBP1与RIPK3之间的结合稳定性及相互作用。**结果** 网络毒理学分析显示，铜暴露相关靶点主要富集于氧化还原过程、炎症反应以及程序性细胞死亡相关信号通路。体内实验结果表明，铜暴露导致鸭空肠组织及线粒体结构损伤，并诱导坏死性凋亡和炎症级联反应。进一步研究发现，铜暴露破坏线粒体膜完整性，促进线粒体DNA（mtDNA）泄漏。泄漏的mtDNA被胞质DNA感知系统cGAS-STING识别后，激活了ZBP1信号并招募RIPK3，最终引发了由RIPK1/RIPK3/MLKL介导的坏死性凋亡以及NF-κB/NLRP3介导的炎症反应，导致鸭空肠损伤。分子对接及分子动力学模拟显示，ZBP1与RIPK3之间形成稳定结合模式，提示二者可能参与铜诱导坏死性凋亡信号传递。**结论** 本研究揭示了铜暴露诱导鸭空肠损伤的潜在机制，发现线粒体损伤介导的mtDNA泄漏可通过cGAS-STING-ZBP1信号轴促进坏死性凋亡与炎症反应。其中，ZBP1可能作为调控线粒体损伤向炎症性坏死性凋亡转化的重要枢纽。本研究为深入理解重金属诱导动物肠道毒性的发生机制及寻找潜在干预靶点提供了新的理论依据。

关键词： 铜；空肠；线粒体DNA；ZBP1；坏死性凋亡；炎症

通讯作者： 杨　帆，E-mail：yfan@jxau.edu.cn

T02-0014

甘油三酯在镉暴露与动脉粥样硬化关联中的作用研究

黎思如，黄海斌，欧阳道，万　宇，莫丽芬，万思雨，杨杏芬*，宋　佳*

（南方医科大学公共卫生学院，食物安全与健康研究中心，广东省热带病研究重点实验室，粤港澳污染物暴露与健康联合实验室，广东　广州　510515）

摘要：目的 探讨镉（Cd）暴露与动脉粥样硬化的关联，并评价甘油三酯（TG）在镉暴露与动脉粥样硬化关联中的潜在作用。**方法** ① 人群研究：采用病例对照研究，于2019年12月－2020年1月在某环境镉污染地区，选择201例颈动脉斑块者为病例组，以性别和年龄（±2岁）为匹配因素，按1∶1匹配原则选取201例无颈动脉斑块者为对照组，进行体格检查并检测研究对象的尿镉（U-Cd）和血脂水平。采用多因素Logistic回归模型分析U-Cd与颈动脉斑块的关联、Spearman秩相关性分析U-Cd与血脂指标的相关性、中介效应分析评价TG在U-Cd与颈动脉斑块关联中的中介效应。② 动物实验：将ApoE-/-小鼠随机分为对照组、非诺贝特组、Cd组和Cd+非诺贝特组。油红O（Oil Red O）和苏木精-伊红（HE）染色观察主动脉组织病理变化；酶法检测血清脂质水平。采用单因素分析进行数据分析，若各组方差齐，用LSD法进行两两比较；若方差不齐，则用Dunnett's T3法。**结果** ① 人群研究：在校正混杂因素后，总人群与各亚组的U-Cd与颈动脉斑块患病风险呈正相关（$P < 0.001$）。Spearman秩相关性分析提示U-Cd与TG水平呈正相关（$r_s = 0.24$，$P < 0.05$）。中介效应分析提示TG在尿镉与颈动脉斑块关联中起部分中介作用，中介占比17.9%（95%CI：3.5% ~ 35.0%）。② 动物实验：与对照组相比，Cd组TG水平升高（$P < 0.05$）。非诺贝特干预后，Cd+非诺贝特组TG水平降低（$P < 0.01$）。组织染色结果提示Cd组主动脉内动脉粥样硬化斑块形成明显增加。与Cd组相比，Cd+非诺贝特组主动脉粥样硬化斑块形成明显减少，血管腔狭窄程度改善。**结论** 镉暴露与TG水平升高及动脉粥样硬化存在关联，TG可能参与镉相关动脉粥样硬化的发生发展，降低TG水平可减轻镉诱导的动脉粥样硬化。

关键词： 镉；动脉粥样硬化；甘油三酯

基金项目： 国家自然科学基金（82373600）；国家自然科学基金（82073599）

通讯作者： 宋　佳，E-mail：Jia_Song1991@126.com

T02-0015

基于网络毒理学与分子对接探究锂神经毒性的作用机制

魏 薇[2*]，普思婷[1,2]，鄢程心[1,2]，杨洪早[1,2]，陈红伟[1,2]
（1. 西南大学动物医学院，重庆 400715；2. 西南大学医学研究院免疫学研究中心，重庆 400715）

摘要：目的 锂（Li）相关工业活动的快速增长以及含锂产品的广泛应用，已成为日益突出的人类健康问题。锂虽已被用于治疗人类精神障碍，但锂盐的过量蓄积可导致脑损伤。长期锂暴露致脑毒性的作用机制仍有待深入阐明。**材料和方法** 本研究建立了一种网络毒理学策略，用于评估氯化锂（LiCl）诱导神经毒性的分子机制。首先利用SuperPred和STITCH数据库预测LiCl潜在靶点，通过OMIM和GeneCards数据库筛选神经毒性相关靶点（以中位数评分作为筛选阈值），再经Venny 2.1.0取交集获得LiCl-神经毒性共同靶点。其次，将交集靶点导入STRING数据库（置信度>0.7）构建PPI网络，并以Cytoscape 3.9.1进行拓扑分析，结合cytoHubba插件筛选hub基因，MCODE模块识别功能密集区。接着，采用DAVID数据库进行GO和KEGG通路富集分析（FDR < 0.05）。选取TP53、AKT1、MAPK1及GSK3β等核心靶点，通过Discovery Studio 2019以CDOCKER半柔性对接方法验证其与Li^+的结合模式。最后，饲喂C57BL/6雄性小鼠（8 ~ 10周龄），将小鼠随机分为LiCl组和对照组（n = 10），实验组小鼠经口灌胃给予15 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ LiCl，对照组小鼠经口灌胃给予等体积生理盐水，连续28天，后采样进行动物实验验证。**结果** 通过分析在线数据库，确定了80个与LiCl诱导的神经毒性相关的交集靶点。随后利用STRING和Cytoscape软件筛选出10个核心靶点。通路富集分析显示，磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（PI3K/AKT）通路、凋亡通路以及丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路为主要富集通路。分子对接验证了核心靶点与Li^+之间存在较强的亲和力。体内实验表明，LiCl暴露小鼠脑组织出现显著的病理学改变、神经元退行性变及神经细胞凋亡；同时，LiCl可上调核心基因的mRNA表达水平，并调控核心蛋白的磷酸化状态。**结论** LiCl通过调控MAPK和PI3K/AKT-GSK3β信号轴，诱导海马神经元凋亡和退行性变，从而产生神经毒性。

关键词： MAPK信号通路；PI3K/AKT信号通路；细胞凋亡

T02-0016

纳米材料诱导铁死亡的研究进展

李新伟
（济南市疾病预防控制中心）

摘要： 铁死亡是2012年提出的新型程序性细胞死亡形式，其核心特征是细胞内铁离子依赖的脂质过氧化反应失控，最终导致细胞膜破裂。GPX4是唯一能直接还原脂质过氧化物的关键酶，其活性依赖谷胱甘肽供应。

1 纳米材料诱导铁死亡的分子机制

1.1 铁代谢紊乱与Fenton反应

纳米颗粒可通过多种途径扰乱细胞内铁稳态：含铁纳米材料直接释放铁离子；通过诱导铁蛋白自噬降解铁蛋白释放储存铁；干扰铁转运蛋白功能。聚苯乙烯纳米塑料（PS-NPs）可通过泛素-蛋白酶体途径促进铁外排蛋白FPN1降解，导致Fe^{2+}胞内蓄积。Fe^{2+}通过Fenton反应产生高活性羟基自由基，启动脂质过氧化。

1.2 氧化应激与脂质过氧化

纳米颗粒的高表面活性可直接或间接诱导大量活性氧（ROS）生成，攻击细胞膜上富含多不饱和脂肪酸的磷脂，在ACSL4和脂氧合酶催化下引发脂质过氧化链式反应。

1.3 GPX4失活

GPX4的正常功能需GSH作为辅因子。纳米材料诱导的氧化应激大量消耗GSH，或通过抑制System

Xc(下调SLC7A11)阻断胱氨酸摄取,导致GPX4失活,脂质过氧化物失控累积,最终触发铁死亡。

2 不同类型纳米材料诱导铁死亡的证据

2.1 金属及金属氧化物纳米颗粒

氧化铜纳米颗粒(CuO NPs)在人脐静脉内皮细胞中通过MAPK/NF-κB/NLRP3通路诱导尺寸依赖性铁死亡,5 nm颗粒毒性显著强于20和80 nm颗粒。氧化锌纳米颗粒通过铁蛋白自噬在血管内皮细胞中诱发铁死亡。二氧化硅纳米颗粒(SiNPs)经NCOA4介导的铁蛋白自噬诱发肺铁死亡,经ACSL4/p38 MAPK/GPX4通路引发肝细胞铁死亡,还可通过JAK/STAT3通路触发神经细胞铁死亡。银纳米颗粒在海马神经元中通过铁稳态失衡和System Xc^-/GPX4轴失调诱发铁死亡。纳米氧化铈则可通过清除ROS而抑制铁死亡。

2.2 碳纳米材料

多壁碳纳米管通过NRF2/SLC7A11/GSH/GPX4轴诱导自噬依赖性铁死亡。

2.3 量子点

CdSe/ZnS量子点虽不含铁,却可通过干扰三羧酸循环诱导胚胎干细胞铁死亡并损害神经分化;碳量子点通过谷胱甘肽/半胱氨酸通路触发铁死亡。

2.4 纳米塑料

PS-NPs在肠道上皮细胞中触发氧化应激和铁死亡;在心肌细胞中引起Fe^{2+}累积和GPX4下调;在生殖细胞中通过促进FPN1泛素化降解扰乱铁稳态,诱发铁死亡介导的雄性生殖毒性。

3 挑战与展望

粒径是最关键的决定因素——较小粒径的纳米材料比表面积更大、表面活性更高,ROS生成能力更强,铁死亡诱导效力更高。表面修饰可显著改变铁死亡倾向,核心组成则决定了触发途径的差异。

当前挑战包括:缺乏标准化评估框架,各研究间难以比较;炎症信号加速铁死亡的确切机制尚存争议;长期低剂量暴露的代际效应不清楚;铁死亡与其他死亡方式的交互作用待阐明。未来应建立标准化的评估框架,深入解析构效关系,发展基于铁死亡通路的毒性预测模型,以期为纳米材料安全性评价提供科学支撑。

通讯作者: 李新伟, E-mail: jncdclxw@163.com

T02-0017

基于肺泡-血管屏障3D细胞模型探究 $PM_{2.5}$经 TNF-α/EGF 介导血管内皮细胞活化的作用机制

吴婷婷, 李志刚*

(中国环境科学研究院环境基准标准与风险管控全国重点实验室)

摘要: 目的 $PM_{2.5}$可侵入肺泡引发肺部炎症及全身性血管功能障碍,肺泡-血管屏障可介导肺部局部损伤信号向血管内皮传递。肿瘤坏死因子α(TNF-α)、表皮生长因子(EGF)分别调控炎症反应与内皮功能,但其在$PM_{2.5}$毒性损伤过程中的协同作用及分子机制尚未明确。本研究基于肺泡-血管屏障3D细胞模型,探究$PM_{2.5}$诱导肺泡损伤后,TNF-α和EGF介导血管内皮活化、氧化应激损伤的作用机制,揭示$PM_{2.5}$致肺毒性及跨屏障损伤机理。**方法** 构建由BEAS-2B肺泡上皮细胞、THP-1巨噬细胞与EA.hy926血管内皮细胞组成的肺泡-血管屏障3D细胞模型,设置0 $mg·L^{-1}$ $PM_{2.5}$为空白对照组、100 $mg·L^{-1}$ SRM2786标准$PM_{2.5}$为染毒组,持续干预24 h。观测PM2.5细胞摄入方式、肺泡上皮细胞损伤及凋亡情况,检测炎症因子、生长因子、信号通路关键蛋白及氧化应激指标的表达变化。**结果** $PM_{2.5}$可通过内吞作用进入肺泡上皮细胞,造成线粒体损伤并诱导细胞凋亡;显著上调TNF-α、EGF、IL-8、TGF-α、IL-1β等炎症及生长因子的表达。TNF-α与EGF可穿透肺泡-血管屏障,激活血管内皮细胞PI3K-Akt信号通路;同时氧化应激关键指标Nrf2、CYP1A1表达显著升高。**结论** $PM_{2.5}$诱导肺泡上皮损伤、炎症因子释放与氧化应激激活,通过 TNF-α/EGF 信号介导跨屏障血管内皮活化及功能障碍,阐明肺部局部损伤向全身性血管损伤传导的分子机制。本研究构建的3D细

胞屏障模型可精准模拟$PM_{2.5}$致肺毒性损伤过程，为环境毒理机制研究、相关损伤靶向药物筛选提供了可靠的实验依据与理论支撑。

关键词： $PM_{2.5}$；肺泡-血管屏障3D细胞模型；TNF-α；EGF；血管内皮活化；氧化应激

通讯作者：李志刚，E-mail：lizg@craes.org.cn

T02-0018

腈菌唑如何干扰神经发育？——基于斑马鱼模型的毒性机制探究

刘春兰[1]，朱建胜[2*]

（1. 江苏卫生健康职业学院，江苏 南京 211800；2. 南京中医药大学，江苏 南京 210023）

摘要：目的 腈菌唑（MYC）是一种常用的三唑类杀菌剂，在水体和水生生物中均可检出。本研究旨在阐明MYC暴露所致斑马鱼神经毒性及其作用机制。**方法** 将斑马鱼胚胎暴露于MYC（0.5和1 $mg·L^{-1}$），采用毒理学方法评价发育毒性，运用行为分析系统和神经元标记的转基因斑马鱼（HuC：egfp）评价神经毒性，采用ELISA、分子对接、吖啶橙染色等方法检测甲状腺激素、胆碱酯酶、凋亡及神经发育及相关通路的分子表达，并通过补充T3进一步分析甲状腺功能失调和神经元凋亡在MYC致神经毒性中的作用。**结果** ① MYC对斑马鱼的一般发育毒性：孵化延迟、死亡率升高、畸形率升高、心率降低、自发活动异常。② MYC引起斑马鱼神经行为学改变：运动距离和时间减少、运动轨迹和顺时针旋转时间降低。③ MYC对斑马鱼的神经毒性：中枢神经元发育异常、胆碱酯酶活性降低及神经发育相关基因（*elavl3*等）表达异常。④ MYC引起甲状腺功能失调：甲状腺激素水平异常（TSH、T4升高，T3下降）及HPT轴相关基因表达异常，且分子对接表明MYC与甲状腺激素受体β直接结合。⑤ MYC引起斑马鱼脑部神经元凋亡：脑组织中凋亡小体增加及凋亡相关基因（*p53*等）表达升高。⑥ T3对MYC所致神经毒性的缓解作用：T3可显著抑制MYC诱导的甲状腺功能失调和神经元凋亡，显著改善神经元异常和异常行为表型，进一步确认了甲状腺功能失调和神经元凋亡在MYC所致神经毒性中的关键作用。**结论** MYC可引起甲状腺功能失调，诱发神经元凋亡，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MYC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： 腈菌唑；神经毒性；甲状腺功能失调；凋亡；斑马鱼

基金项目：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）

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

T02-0019

原花青素通过调控*snap47*缓解钼镉联合暴露诱导大脑神经损伤

刘文欣，曹华斌*

（江西农业大学动物科学技术学院，江西 南昌 330100）

摘要：目的 钼（Mo）和镉（Cd）在采矿及养殖环境中常共存，长期联合暴露可蓄积于动物体内并诱发神经毒性。低聚原花青素（OPC）是一类天然多酚化合物，具有抗氧化、抗炎和细胞保护活性。本研究旨在探讨Mo/Cd联合暴露诱导绵羊脑神经损伤的分子机制，并明确OPC的保护作用。**材料与方法** 以绵羊为研究对象，构建Mo暴露、Cd暴露及Mo/Cd联合暴露模型，并设置OPC干预组。采用ICP-MS测定脑组织金属

含量；透射电镜观察超微结构；Western blot、RT-qPCR检测线粒体自噬及神经元损伤相关分子表达；免疫共沉淀和免疫荧光共定位分析SNAP47乙酰化水平及SNARE复合物组装；分子对接和分子动力学模拟预测OPC与SNAP47的结合；并检测氧化应激和线粒体功能指标。**结果** Mo/Cd联合暴露协同诱导绵羊脑神经损伤，表现为体重和脑系数异常、神经元排列紊乱及尼氏体显著减少，轴突和神经纤维断裂。蛋白和mRNA水平上，神经元标志物NeuN及突触蛋白Syn、PSD95明显下调，而轴突损伤标志物NfL、神经退行性蛋白p-Tau及炎症相关蛋白NINJ1显著上调，且Mo与Cd间存在显著交互作用，证实其协同毒性。机制研究表明，联合暴露导致线粒体肿胀、嵴断裂和空泡化，并异常激活自噬与线粒体自噬通路。然而，受损线粒体并未有效转运至溶酶体降解，伴随ATP耗竭、抗氧化能力下降及脂质过氧化加剧，提示线粒体自噬处于“启动增强但降解受阻”的无效状态。进一步发现，联合暴露显著增强SNAP47乙酰化，削弱其与STX17及VAMP8的结合，导致SNAP47-STX17-VAMP8 SNARE复合物组装障碍，并降低STX17与LAMP1共定位，表明该复合物缺陷是自噬体-溶酶体融合受阻的核心原因。分子对接与动力学模拟预示OPC与SNAP47可稳定结合。体内干预证实，OPC处理显著降低脑组织Mo和Cd含量，减轻神经病理损伤并恢复突触蛋白表达。机制上，OPC降低SNAP47乙酰化，增强SNARE复合物组装及STX17-LAMP1共定位，从而改善自噬-溶酶体融合，重启线粒体自噬流（LC3-TOM20共定位减少、TOM20-LAMP1共定位增加，线粒体蛋白积聚缓解），同时恢复能量水平和氧化还原平衡，最终有效拮抗Mo/Cd联合暴露所致的神经毒性。**结论** Mo/Cd联合暴露通过诱导SNAP47高乙酰化破坏SNARE复合物介导的自噬体-溶酶体融合，导致线粒体自噬缺陷和神经元损伤；OPC可通过调节SNAP47乙酰化状态并恢复SNARE复合物组装，发挥神经保护作用。

关键词： 原花青素；钼镉联合暴露；自噬体-溶酶体融合；线粒体自噬；神经毒性；SNAP47

通讯作者：曹华斌，E-mail：chbin20020804.@jxau.edu.cn

T02-0020

微塑料（MPs）对人类健康的毒理影响分析

鲁　进

（湖北科技学院附属鄂州医院樊口院区，湖北　鄂州　436000）

摘要：微塑料（MPs）污染已经成为全球环境卫生危害，一项最新研究发现微塑料对动物和人体生育产生潜在影响。微塑料污染的来源广泛，开始影响全球生物链，人类暴露于微塑料的危害之中。如果不加以控制，后果不堪设想。科学地认识微塑料，系统地分析微塑料在人类与动物环境中的危害，才能有效保护人类与动物的环境健康和身体健康。

关键词： 塑料污染；环境污染；卫生安全；健康；环境毒理

通讯作者： 鲁　进，E-mail：718455330@qq.com

T02-0021

锰诱导的神经毒性：GSDMD介导的线粒体氧化应激加剧焦亡现象及姜黄素对其的缓解作用

罗星宇，张燕子，敖丽红，班佳奇*，李　军*

（贵州医科大学公共卫生与健康学院，环境污染与疾病监控教育部重点实验室，贵州　贵安新区　561113）

摘要：目的 探讨环境或职业性锰（Mn）过量暴露致海马损伤及神经毒性的分子机制，并评估姜黄素（Cur）对锰诱导神经损伤的干预作用，重点阐明线粒体氧化应激与细胞焦亡在其中的作用及其相互关系。

材料和方法 将90只雄性SD大鼠随机分为对照组、低剂量Mn组（6 mg·kg^{-1}）、中剂量Mn组（12 mg·kg^{-1}）、高剂量Mn组（18 mg·kg^{-1}）、Mn+Cur组（18 mg·kg^{-1}+Cur 400 mg·kg^{-1}）及Cur组，腹腔注射给予Mn，灌胃给药，持续18周。采用ICP-MS检测海马Mn含量，八臂迷宫评估学习记忆功能，HE染色观察海马组织病理改变，Western blot检测4-HNE、PRDX3、SOD2、NLRP3、Caspase-1、GSDMD和IL-1β等蛋白表达。体外以小鼠小胶质细胞（BV2）建立Mn损伤模型，设Mn不同剂量组及Mn联合DSF、MCC950、Mito-TEMPO、Cur干预组；通过CCK-8筛选刺激浓度，结合Mito-SOX、JC-1、线粒体分离、透射电镜和Western blot，检测线粒体氧化应激、膜电位变化、线粒体超微结构及焦亡相关分子变化。**结果** Mn暴露可剂量依赖性升高大鼠海马Mn蓄积，导致八臂迷宫错误次数增加及海马神经元坏死、空泡变性等病理损伤。Mn可显著诱导海马及BV2细胞线粒体氧化应激，表现为4-HNE升高、PRDX3和SOD2下调、Mito-ROS增加及线粒体膜电位下降。同时，Mn可激活NLRP3炎症小体，促进Caspase-1剪切和GSDMD裂解，增加成熟IL-1β表达，提示细胞焦亡明显增强。干预实验表明，DSF、MCC950和Mito-TEMPO均可不同程度降低Mn诱导的线粒体损伤、氧化应激及焦亡水平，提示“线粒体损伤-Mito-ROS-NLRP3-GSDMD”通路参与Mn毒性放大过程。Cur干预可降低海马Mn蓄积，改善认知功能和病理损伤，抑制线粒体氧化应激及焦亡相关蛋白表达，并减轻BV2细胞损伤。**结论** 锰过量暴露可通过诱导海马及小胶质细胞线粒体氧化应激，激活NLRP3-GSDMD介导的细胞焦亡，形成线粒体损伤与炎性放大的正反馈环路，最终导致神经毒性和认知障碍。姜黄素可通过缓解线粒体氧化应激、抑制细胞焦亡并减少海马锰蓄积，发挥对锰致神经毒性的保护作用。该研究为锰神经毒性的机制解析及干预策略提供了实验依据。

关键词： 锰；线粒体氧化应激；细胞焦亡；GSDMD；姜黄素

通讯作者：李 军，E-mail：gygwlj@163.com

T02-0022

基于自噬-凋亡轴探究POU4F3介导LPS致HEI-OC1细胞炎症损伤的调控机制

苗 龙*，屈 满，赵秀丽，谢志豪，梁 伟

〔扬州大学医学部（基础医学院·公共卫生学院），江苏 扬州 225009〕

摘要：目的 本研究旨在探究POU4F3在LPS诱导毛细胞HEI-OC1炎症损伤中的调控作用，明确POU4F3介导耳蜗炎性损伤的分子机制，为炎症性耳病的防治提供新的靶点与理论依据。**材料与方法** 应用0、0.25、0.5、1、10 mg·L^{-1} LPS给予HEI-OC1细胞24、48和72 h处理构建细胞炎症模型。采用CCK-8法检测细胞增殖活性，应用ELISA检测细胞上清液中IL-6和TNF-α水平。构建POU4F3敲降的HEI-OC1细胞株，采用流式细胞术和免疫荧光染色技术检测细胞凋亡和ROS水平，采用Western blot法检测自噬相关蛋白和凋亡相关蛋白表达变化。**结果** 1 mg·L^{-1} LPS处理48 h组HEI-OC1细胞增殖活性显著降低（P < 0.001），且随着LPS浓度和时间的增加而加剧，且细胞上清液中TNF-α、IL-6、细胞凋亡和ROS水平较对照组均显著升高（P < 0.01）。POU4F3蛋白表达随着LPS浓度增加显著降低（P < 0.001）。ATG5和LC3-Ⅱ蛋白表达随LPS浓度增加先升高后降低，在1 mg·L^{-1} LPS作用下表达水平最高（P < 0.001）。相较于对照组，Bax和Cleaved Caspase-9蛋白在1和10 mg·L^{-1} LPS作用下表达显著升高（P < 0.001），Bcl-2蛋白表达显著降低（P < 0.001）。LPS+3-MA组LC3-Ⅱ和Bax蛋白表达较LPS组显著降低（P < 0.001），p62和Bcl-2表达显著增加（P < 0.001）。LPS+RAP组LC3-Ⅱ和Bax蛋白表达显著增加（P < 0.001），p62和Bcl-2表达显著降低（P < 0.001）。LPS+si-POU4F3组LC3-Ⅱ和Bax蛋白表达显著升高（P < 0.001），p62和Bcl-2表达显著降低（P < 0.01），同时细胞凋亡和ROS水平亦显著升高（P < 0.01）。**结论** LPS可诱导HEI-OC1毛细胞发生炎症反应、氧化应激损伤及细胞凋亡。POU4F3是调控毛细胞炎性损伤的关键分子，LPS刺激诱导的POU4F3低表达可通过激活细胞过度自噬，促进细胞凋亡与ROS累积，显著增加细胞对炎症损伤的敏感性。

关键词： *POU4F3*基因；HEI-OC1细胞；LPS；耳蜗炎症；自噬；细胞凋亡

通讯作者：苗 龙，E-mail：miaolong0308@163.com

T02-0023

KSRP/NLRP3轴在锰致神经炎症中的作用及姜黄素干预研究

牟应琴，邱育权，车邓秀，赵 华，李 军*
（贵州医科大学公共卫生与健康学院，环境污染与疾病监控教育部重点实验室，贵州 贵安新区 561113）

摘要：目的 锰（Manganese, Mn）过量暴露可诱发神经毒性，导致帕金森综合征样神经退行性病变，威胁职业人群健康，但其分子机制不明且缺乏有效防治手段。本研究旨在探究锰通过RNA结合蛋白KSRP稳定 *NLRP3* mRNA，持续激活NLRP3炎症小体并驱动小胶质细胞M1型极化，进而诱导神经炎症的分子机制，并评估姜黄素（Curcumin, Cur）的干预效应。**方法** 采用腹腔注射氯化锰（$MnCl_2·4H_2O$，18 mg·kg^{-1}，18周）建立SD大鼠体内模型，对BV2小胶质细胞染锰（200 μmol·L^{-1}，24 h）建立体外模型。采用慢病毒介导 *KSRP* 基因敲低联合NLRP3特异性抑制剂MCC950进行干预处理，结合神经行为学、Western blot、RT-qPCR、RNA免疫共沉淀（RIP）、免疫荧光共定位实验检测大鼠神经行为学变化、纹状体和BV2细胞中KSRP、NLRP3、TNF-α、IL-1β和IL-6 mRNA及蛋白水平变化、观察BV2细胞M1极化；同时给予Cur（体外10 μmol/L，24h；体内经口灌胃400 mg/kg，18周）进行体内外干预。**结果** 与对照组比较，Mn暴露组大鼠的参考记忆错误次数明显增加、平均步幅长度显著缩短、步态周期时长延长（$P < 0.05$），纹状体和BV2细胞中KSRP、NLRP3、TNF-α、IL-1β和IL-6 mRNA及蛋白水平均升高（$P < 0.05$），M1型标志物CD86蛋白表达升高、M2型标志物CD206蛋白表达降低（$P < 0.05$），小胶质细胞向M1型极化。与染锰组相比，*KSRP* 敲低组（shKSRP+Mn）细胞中KSRP、NLRP3及炎症因子mRNA及蛋白水平显著降低（$P < 0.05$），CD86蛋白表达下降、CD206蛋白表达升高（$P < 0.05$）；MCC950干预组（MCC950+Mn）NLRP3、炎症因子水平均下降、KSRP表达也下调（$P < 0.05$）。与染锰组相比，Cur干预组（Cur+Mn）KSRP、NLRP3及炎症因子 mRNA及蛋白水平显著降低（$P < 0.05$），CD86蛋白表达下降、CD206蛋白表达升高（$P < 0.05$），小胶质细胞M1型极化被逆转，神经行为学障碍缓解且纹状体病理损伤减轻（$P < 0.05$）。**结论** 锰暴露通过上调KSRP，导致NLRP3小体持续激活进而引起神经炎症；姜黄素可通过抑制KSRP/NLRP3轴发挥神经保护作用。本研究为锰中毒相关神经损伤的机制研究提供了新思路，也为探索锰暴露所致神经损伤的干预策略提供了实验依据。

关键词： 锰暴露；神经炎症；KSRP；NLRP3炎症小体；姜黄素

通讯作者： 李 军，E-mail：gygwlj@163.com

基金项目： 黔科合支撑〔2022〕一般180号；黔科合基础 ZK〔2024〕一般112号

T02-0024

氟暴露下大鼠骨髓间充质干细胞成骨、成脂分化与糖代谢特征初探

余家齐，石雅迪，王 永，潘雪莉*
（贵州医科大学公共卫生与健康学院，贵州 贵安新区 561113）

摘要：目的 氟中毒是全球性公共卫生问题，主要临床表现为氟斑牙和氟骨症，成骨细胞活化与骨形成过度是氟骨症特征性病变。成骨细胞由骨髓间充质干细胞（BMSCs）分化而来，BMSCs是成骨细胞、脂肪细胞的共同祖细胞，BMSCs成骨-成脂分化平衡是调控骨稳态的关键机制，存在此消彼长竞争关系，研究也显示两种分化糖代谢模式存在差异。本研究通过构建rBMSCs骨-脂共分化及单独分化模型，明确氟暴露下是否存在rBMSCs成骨-成脂分化失衡，以及氟暴露rBMSCs成骨成脂分化中糖代谢模式，为后续从糖代谢重编程调控BMSCs成脂分化角度研究氟骨症发生机制提供线索。**方法** ① 梯度离心法提取rBMSCs并鉴定，含0、150、300 μmol·L^{-1} NaF的成骨分化培养基、成脂分化培养基及骨-脂共分化培养基对rBMSCs进行诱导，ALP和ARS染色评估成骨分化和矿化程度，ORO染色评估脂滴形成能力，Western blot检测成骨分化

标志物（ALP、RUNX2）和成脂分化标志物（PPARγ、CEBPα），流式细胞术检测共分化模型中成骨细胞及脂肪细胞比例。② 含0和300 μmol·L^{-1} NaF的成骨分化培养基和成脂分化培养基对rBMSC进行诱导，48 h后使用seahorse细胞能量代谢分析仪进行线粒体压力测试和糖酵解压力测试实验，检测氟暴露下rBMSCs成骨和成脂分化过程中细胞耗氧量（OCR）和细胞外酸化率（ECAR）；乳酸试剂盒检测氟暴露下rBMSCs在成骨和成脂分化过程中细胞外乳酸含量。**结果** ① 在骨-脂共分化模型中，300 μmol·L^{-1} NaF处理组，ALP和ARS染色结果显示成骨分化和矿化程度增强；ORO染色结果显示脂滴形成显著抑制；Western blot结果显示成骨分化标志物水平升高，成脂分化标志物水平降低；流式细胞术结果显示成骨细胞比例增加，脂肪细胞比例降低。② 线粒体压力、糖酵解压力测试实验及细胞外乳酸检测结果显示，未染氟情况下，成脂分化组OCR水平显著高于成骨分化组，成骨分化组ECAR水平显著高于成脂分化组，成骨分化组细胞外乳酸含量显著高于成脂分化组；300 μmol·L^{-1} NaF处理后，成骨分化染氟组和成脂分化染氟组OCR水平均显著降低，ECAR水平均显著升高，细胞外乳酸含量皆显著升高。**结论** 氟暴露可诱导rBMSCs成骨-成脂分化失衡，表现为rBMSCs成骨分化增强、成脂分化抑制；氟暴露可促进rBMSCs成骨、成脂分化路径中的糖酵解水平。

关键词： 氟骨症；骨髓间充质干细胞；成骨分化；成脂分化；糖代谢

基金项目：国家自然科学基金（82560673）；贵州省基础研究计划面上项目（黔科合基础MS〔2026〕555）

通讯作者： 潘雪莉，E-mail：xuelipan@gmc.edu.cn

T02-0025

铅暴露致昼夜节律紊乱的机制及基于NRF2的防护途径研究

王 菲，娄本涟，李宇杰，郭家彬，彭 辉*

（中国人民解放军疾病预防控制中心，北京 100071）

摘要：目的 探讨铅暴露致昼夜节律紊乱的分子机制，为基于NRF2为靶点的干预策略提供理论依据。**方法** 斑马鱼胚胎暴露于不同浓度（0.01、0.05、0.10 mg·L^{-1}）的Pb暴露液6 d，微视行为分析系统（Danio Scope）监测胚胎至幼鱼的基础发育指标（生存率、心率、孵化率、畸形率），动物轨迹跟踪系统（EthoVision XT）分析光暗周期变换中幼鱼的神经运动行为（速度、休息次数、休息时长），试剂盒检测氧化应激和神经递质相关指标水平，TUNEL染色检测细胞凋亡情况，QT-PCR检测抗氧化因子Nrf2和昼夜节律时钟基因相关mRNA水平，胚胎显微注射构建*Nrf2*敲低组，幼鱼眼部横断面HE染色。**结果** 中高浓度的铅暴露引起斑马鱼胚胎及幼鱼摆尾率、心率、存活率下降，畸形率上升，引起脊柱侧弯、心包水肿、勾状尾巴等畸形。对斑马鱼休息次数和时长的研究发现，随铅浓度增高，昼夜节律振幅降低，相位后移，中值显著降低，减少了斑马鱼幼鱼的总体休息次数；铅暴露导致斑马鱼静息期延长、活动期缩短，节律性被破坏。Pb暴露引起神经递质及其代谢酶改变，AChE和DA活性升高。Pb暴露引起幼鱼SOD活性降低，MDA含量升高，诱导氧化应激。高剂量组铅暴露引起本该在黑暗期上升的核心时钟基因*Bmal1*和*Clock*出现降低，破坏了核心时钟基因的正-负反馈调控。铅暴露引起幼鱼眼部和肠道TUNEL染色荧光强度增加，导致细胞凋亡。铅暴露引起斑马鱼视网膜出现不同程度的肿胀、层次结构模糊。敲低*Nrf2*可部分恢复24 h活动的昼夜波动，修复渐醒期的“晨间激活”与渐休期的“夜间抑制”特征；但未完全恢复至正常对照组节律水平。*Nrf2*敲低后，铅暴露导致的斑马鱼静息期、活动期逐渐恢复正常，节律性逐步恢复。**结论** 重金属铅暴露可浓度依赖性扰乱斑马鱼幼鱼的昼夜节律行为及核心时钟基因的节律性表达，破坏NRF2介导的氧化还原稳态平衡；*Nrf2*敲除可对铅暴露诱导的昼夜节律紊乱有一定改善作用。

关键词： 铅；昼夜节律；NRF2；氧化应激；斑马鱼

通讯作者： 彭 辉，E-mail：ph1996@126.com

T02-0026

硒通过调控内质网应激及cGAS-STING信号轴抑制NLRP3炎症小体减轻镉致绵羊脾脏损伤

邱 倩，曹华斌*
（江西农业大学动物科学技术学院，江西 南昌 338000）

摘要：目的 镉（Cd）作为广泛存在的重金属环境污染物，具有生物半衰期长、蓄积毒性强等特点，Cd可诱发机体免疫器官损伤，但其致脾脏毒性的具体分子机制尚未完全阐明。内质网应激是细胞应答外源性毒物的重要病理生理过程，而cGAS-STING信号轴及NLRP3炎症小体在先天免疫激活与促炎级联反应中发挥核心作用。硒（Se）作为机体必需的微量元素，具有显著的抗氧化与解毒活性。本研究旨在探讨Cd诱导绵羊脾脏损伤的作用机制，并阐明Se通过调控ERS介导的cGAS-STING/NLRP3信号轴发挥拮抗保护效应的分子联系。**材料和方法** 将48只绵羊分为对照组、Cd组（1 mg·kg^{-1}）、Se组（0.34 mg·kg^{-1}）及Se+Cd组（每组12只），灌胃染毒50 d。利用CTD与GeneCards数据库及GO/KEGG富集分析预测Cd毒性通路。通过HE染色与透射电镜评估脾脏病理及内质网超微结构；试剂盒检测氧化应激与炎症指标；结合RT-qPCR、Western blot、免疫荧光共定位（IF）及分子对接，分析ERS标志物、cGAS-STING通路及NLRP3炎症小体相关分子的表达与互作；并采用Mantel test分析通路相关性。**结果** 网络毒理学分析获得81个交集靶点，KEGG富集显示Cd毒性主要涉及cGAS-STING信号通路、钙信号通路及NLRP3炎症小体非经典激活等过程。动物实验表明，Cd暴露引起明显的脾脏组织病理学改变，表现为红白髓分界模糊；透射电镜观察显示内质网严重肿胀与破坏。同时，Cd诱发了显著的脾脏氧化应激并促进炎症因子释放。机制研究显示，Cd显著激活内质网应激通路，并伴随cGAS-STING通路活化与NLRP3炎症小体组装；分子对接及IF证实GRP78-STING、STING-TBK1与STING-NLRP3存在稳定的分子结合界面与空间共定位信号，Mantel检验进一步证实ERS与cGAS-STING/NLRP3级联反应呈显著正相关（$P < 0.05$）。值得注意的是，补充Se可显著减以上变化。**结论** Cd通过触发内质网应激，激活cGAS-STING信号通路并募集NLRP3炎症小体，进而引发促炎级联反应与氧化失衡，最终导致绵羊脾脏组织损伤。Se通过阻断“ERS-cGAS-STING-NLRP3”信号轴发挥关键的拮抗保护作用，可作为防治环境重金属Cd免疫毒性的潜在干预策略。

关键词： 镉；硒；NLRP3炎性小体；cGAS-STING；内质网应激

通讯作者：曹华斌，E-mail：chbin20020804@jxau.edu.cn

T02-0027

硼暴露通过破坏p47phox介导的氧化还原稳态并抑制Nrf2抗氧化防御促进NF-κB相关肝炎症损伤

尚鸿宇，余文兰*
（华南农业大学兽医学院，广东 广州 510642）

摘要：目的 硼（Boron）是一种广泛存在于自然环境中的类金属元素，广泛应用于农业、工业及食品相关领域，人体可通过饮水和膳食摄入产生持续暴露风险。虽然低水平硼参与机体部分生理过程，但过量硼暴露可引起多系统毒性效应，其潜在健康风险逐渐受到关注。肝脏作为外源化学物代谢和解毒的重要器官，是硼蓄积及毒性损伤的重要靶器官之一。然而，目前硼诱导肝损伤的关键分子机制仍缺乏系统认识。本研究旨在探讨过量硼暴露诱导肝毒性的氧化还原调控机制，明确p47phox介导的氧化应激异常与Nrf2抗氧化防御失衡在硼致肝损伤中的作用。**材料和方法** 本研究建立硼暴露小鼠模型，通过饮水方式给予不同浓度硼处理40 d，结合AML-12小鼠肝细胞模型开展体内外验证。通过检测血清及肝组织硼含量、HE染色

及血清ALT、AST、ALP和LDH水平评价肝组织损伤；结合网络毒理学、转录组学分析筛选硼诱导肝毒性的关键调控通路。采用RT-qPCR、Western blot、免疫组织化学及免疫荧光检测氧化应激、抗氧化防御及炎症相关分子表达变化；利用*Nrf2*基因敲除小鼠及AML-12细胞p47phox/Nrf2沉默模型进一步验证关键分子功能。**结果** 硼暴露导致小鼠出现明显肝组织损伤，表现为肝细胞肿胀、充血及核溶解，并伴随血清ALT、AST、ALP和LDH水平升高。网络毒理学分析显示，硼相关靶基因主要富集于TNF及NF-κB炎症信号通路；转录组分析进一步发现，硼暴露显著影响氧化还原过程及炎症反应相关基因表达。进一步研究表明，硼暴露促进p47phox表达升高，抑制Nrf2核转位及其下游抗氧化因子HO-1、NQO1和GCLC表达，导致肝脏氧化还原稳态破坏。同时，硼暴露促进IκBα降解并增强NF-κB p65、TNF-α和IL-1β等炎症因子表达。Nrf2缺失进一步加重硼诱导的氧化应激、炎症反应及肝损伤，而p47phox沉默可恢复Nrf2相关抗氧化防御并减轻炎症激活。**结论** 硼暴露通过增强p47phox相关氧化应激信号，削弱Nrf2介导的抗氧化防御能力，导致氧化还原稳态失衡，并进一步激活NF-κB介导的炎症反应，最终诱导肝毒性损伤。本研究揭示了硼暴露致肝损伤过程中氧化应激与炎症调控失衡的新机制，为环境及食品相关硼暴露风险评价提供毒理学依据。

关键词： 硼；肝毒性；p47phox；Nrf2；氧化应激；炎症反应

通讯作者： 余文兰，E-mail：yuwenlan1989@scau.edu.cn

T02-0028

circSAT1在急慢性镉暴露的气道上皮细胞调控铁死亡与炎症反应的机制研究

李芷雅，梁晓虹，蒋义国，邵月婷

（广州医科大学化学致癌研究所，广州医科大学公共卫生学院，广东 广州 511436）

摘要：目的 急性暴露诱发细胞死亡，而慢性暴露则导致细胞恶性转化。这种差异提示了急慢性镉暴露可能通过不同机制影响细胞结局。本研究探究circRNA调控Cd致铁死亡与炎症反应的分子机制，为全面理解和防治金属Cd所引起的呼吸道上皮细胞损伤，以及恶性转化过程提供新的干预靶点。**材料和方法** 分别建立Cd急性和慢性暴露16HBE细胞和小鼠模型，对16HBE恶转细胞采用划痕实验、Transwell和平板克隆、上皮-间充质转化关键生物标志物和裸鼠成瘤实验检测其恶性转化程度。检测Cd不同染毒代数16HBE细胞中铁死亡蛋白的表达、细胞内铁离子表达水平、电镜线粒体形态学观察Cd对呼吸道上皮细胞中铁死亡与炎症反应的影响。通过qRT-PCR检测circSAT1在Cd诱导16HBE恶性转化细胞中的表达水平。通过构建circSAT1干扰/过表达体系评估其在Cd急性和慢性暴露条件下引起的16HBE细胞铁死亡的异同。生信分析、pulldown实验筛出circSAT1的结合蛋白TERT；利用荧光原位杂交和蛋白免疫染色分析结合蛋白TERT与circRNA核易位区别。**结果** 小鼠肺组织病理切片结果显示Cd慢性暴露导致小鼠恶性病变，划痕实验、Transwell和平板克隆等实验说明Cd染毒第60代16HBE细胞发生了恶性转化。低表达circSAT1通过调控铁死亡促进Cd诱导的呼吸道上皮细胞恶性转化。在Cd急性和慢性暴露的呼吸道上皮细胞中，circSAT1调控铁死亡发生反向变化，circSAT1 低表达在Cd慢性暴露下促进了炎症因子IL-6和IL-8的表达，而在急性暴露下则呈现相反的趋势。circSAT1结合TERT蛋白通过抑制SLC7A11/GPX4信号通路促进Cd诱导的铁死亡。荧光原位杂交和蛋白免疫染色结果显示circSAT1结合TERT蛋白通过核易位调控Cd诱导铁死亡与呼吸道上皮细胞的恶性转化。**结论** 本研究发现Cd急性暴露可致人呼吸道上皮细胞及小鼠肺组织发生铁死亡与炎症反应，慢性暴露可诱导人呼吸道上皮细胞恶性转化。同时，低表达circSAT1通过抑制铁死亡发生促进Cd诱导的人呼吸道上皮细胞恶性转化。circSAT1在Cd急性和慢性暴露中呼吸道上皮细胞的不同表达和调控机制为Cd职业暴露人群呼吸系统疾病的防治提供理论依据。

关键词： 镉；circSAT1；炎症；铁死亡；恶性转化

T02-0029

皮层神经元细胞中LCN2表达上调介导长期低剂量离子辐射诱发的情绪障碍反应机制研究

宋 伦
（军事医学研究院，北京 100850）

摘要：目的 低剂量电离辐射（low-dose irradiation, LDIR）的长期健康危害效应是目前辐射生物学和辐射医学研究领域的重点和难点研究内容。由于针对这一主题的人体流行病学研究在辐射感知的混杂因素干扰下难以获得精准结论，导致目前有关LDIR暴露对人体健康危害效应的研究仍存在较大争议。尤其在脑功能研究领域，由于缺乏与专业神经生物学研究框架的对接，LDIR诱导脑损伤效应及机制研究还未形成体系性布局，更未获得确切的研究结论。针对上述关键未决问题，本研究重点探究LDIR诱导情绪障碍的神经调控机制及防控技术。**方法** 采用经典行为学范式（高架十字迷宫、悬尾实验等）测试8周龄小鼠经0.01Gy γ射线连续暴露10天（总剂量0.1Gy）后1年之内的情绪变化水平；采用经典神经生理学、细胞生物学和分子生物学方法探究LDIR诱导情绪障碍反应的分子机制。**结果** LDIR暴露可诱导小鼠产生长期焦虑抑郁样情绪障碍反应，同时前额叶皮层中LCN2的转录诱导表达水平显著上调，且该反应特异发生于神经元细胞。在神经元细胞中阻断LCN2诱导表达可逆转LDIR诱发的情绪障碍反应。在LCN2的诱导表达机制分析中，我们发现神经元细胞中JAK/STST3和ERK/AP-1（c-Jun：FOSL2）途径的诱导活化在介导LCN2表达上调反应中具有关键作用。更为重要的是，上述反应是由小胶质细胞诱导活化后分泌表达IL-1β和IL-6，进而通过“胶质细胞-神经元功能偶联“而实现的。随后，我们又探究了LCN2表达上调后的下游信号事件。结果发现：LCN2可通过靶向转录因子NPAS4进而阻断神经元突触蛋白SYP表达，这是导致神经元神经传导失调进而引发情绪障碍反应的关键步骤。最后，我们筛选了靶向LCN2的防控药物，并发现雪莲素具有拮抗LCN2表达进而缓解LDIR诱导情绪障碍反应的重要疗效。**结论** 本研究结果为LDIR诱发情绪障碍反应提供了确切证据。同时，揭示了神经元细胞中LCN2的表达上调在介导LDIR诱发情绪障碍反应中的关键作用及上下游神经传递机制。靶向LCN2的LDIR脑损伤防控策略具有重要的科学意义和应用价值。

关键词： 低剂量离子辐射；情绪障碍；LCN2；突触；雪莲素

T02-0030

环境细颗粒物驱动红细胞稳态失衡诱导贫血的机制研究

朱香玉，宋 杨*
（中国科学院生态环境研究中心环境化学与环境毒理全国重点实验室，北京 100085）

摘要：目的 探讨环境细颗粒物（environmental fine particles, EFP）暴露与贫血风险的关联，并阐明其潜在作用机制。**材料和方法** 基于英国生物银行（UK Biobank, UKB）数据库379 358名参与者的数据，分析长期$PM_{2.5}$暴露与贫血风险及红系血液学指标的关联。采用二氧化硅纳米颗粒（SiO_2）作为EFP模型污染物，构建小鼠鼻腔和尾静脉暴露模型，通过血细胞分析仪和流式细胞术考察骨髓红细胞生成、外周红细胞损伤及脾脏清除过程，并在矽肺患者中进行临床验证。**结果** 长期$PM_{2.5}$暴露与贫血风险升高相关，并与RBC、HGB和HCT降低呈稳定的浓度—反应关系；在调整社会人口学特征和生活方式因素后，上述关联仍保持稳健。女性、老年人及低社会经济地位（socioeconomic status, SES）人群表现出更明显的红系指标下降。动物实验显示，SiO_2可蓄积于骨髓并扰乱造血微环境，抑制红系祖细胞增殖与分化，降低$Ter119^+$红系细胞比例及骨髓成熟红细胞数量；该过程伴随铁调素升高、促红细胞生成素（erythropoietin, EPO）下降以及红系细胞JAK2/STAT5信号减弱。同时，SiO_2暴露可造成外周红细胞膜损伤和细胞脆性增加，表现为CD47保护信

号减弱、磷脂酰丝氨酸外翻增加以及红细胞表面IgG自身抗体沉积增多。红细胞IgG负载量与巨噬细胞吞噬效率呈正相关，SiO_2暴露小鼠的红细胞吞噬易感性及脾脏清除率均明显升高。临床样本中，矽肺患者出现RBC及相关红系指标降低，并伴有红细胞CD47表达下降、Band 3等膜骨架相关分子异常、红细胞膜相关IgG自身抗体水平及表面沉积增加；其红细胞在体外更易被巨噬细胞识别和吞噬，与动物实验结果一致。**结论** EFP暴露可能通过抑制骨髓红细胞生成和促进外周红细胞免疫清除两条途径破坏红细胞稳态，进而增加贫血风险。本研究为认识EFP相关血液毒性、识别易感人群及开展贫血风险防控提供了科学依据。

关键词： 环境细颗粒物；贫血；红细胞稳态；自身抗体；疾病经济负担

通讯作者： 宋 杨，E-mail：yangsong@rcees.ac.cn

T02-0031

基于AOP框架下苯胺对小鼠肠道的毒性评价研究

郭有彤，金 硕，邢跃晨，张 博，邵新然，张春怡，付新玉，段忠亮，王 玥*
（哈尔滨医科大学，黑龙江 哈尔滨 150081）

摘要：目的 苯胺是广泛使用的芳香胺类化工中间体，环境及职业暴露可致机体多系统损害，但苯胺介导肠道损伤的发病机制及不良结局通路（adverse outcome pathway, AOP）毒性链条尚不明确。本研究依托AOP框架，解析苯胺致小鼠肠道损伤的毒性层级与效应，阐明分子调控机制，为苯胺暴露人群肠道健康防护提供实验依据。**材料和方法** 构建苯胺体内、体外染毒模型。体内实验：24只无特定病原体（specific-pathogen-free, SPF）雄性C57BL/6小鼠分为空白对照、苯胺10、20、40 $mg\cdot kg^{-1}$组，连续灌胃14 d。采用苏木精-伊红（HE）染色观察回肠病理；免疫组化、蛋白质免疫印迹（Western blot）检测紧密连接蛋白、促炎因子及免疫标志物。体外采用0.0 ~ 40.0 $mmol\cdot L^{-1}$苯胺处理大鼠小肠隐窝上皮细胞系（IEC-6）；细胞计数试剂盒8（CCK-8）结合流式细胞术检测细胞活力、凋亡及活性氧（ROS），Western blot检测凋亡及通路蛋白。检索比较毒理基因组学数据库（CTD）、GeneCards数据库，提取苯胺与炎症性肠病（IBD）交集基因作为分子起始事件（MIEs），开展基因本体论（GO）、京都基因与基因组百科全书（KEGG）富集分析，搭建AOP；利用小干扰RNA（siRNA）敲低、质粒过表达验证激活转录因子2（ATF2）功能；R语言完成统计分析。**结果** 苯胺剂量依赖性致小鼠回肠缩短、绒毛-隐窝破坏、炎症浸润，呈类IBD病理改变；紧密连接蛋白ZO-1、Occludin、Claudin-1下调，回肠TNF-α、IL-17、CD68升高，激活肠道炎症。体外≥5 mmol/L苯胺抑制IEC-6细胞活力，诱导ROS蓄积，激活p38MAPK通路，调控Bax、Cleaved-Caspase-3、Bcl-2表达，诱发细胞凋亡。筛选46个苯胺-IBD交集MIEs，确定ATF2为核心调控节点；蛋白印迹证实苯胺激活ATF2通路。敲低ATF2缓解ROS升高与凋亡，过表达ATF2加重细胞损伤，构建苯胺致肠道损伤AOP体系。**结论** 苯胺可剂量依赖性诱发小鼠类IBD肠道损伤，破坏肠黏膜屏障并激活局部炎症，经ROS-p38MAPK通路介导肠上皮细胞凋亡；ATF2是苯胺肠道毒性的核心调控因子，抑制ATF2能够减轻苯胺所致肠道损伤。本研究有助于完善AOP框架，为环境污染物相关肠道损伤靶向干预提供实验支撑。

通讯作者： 王 玥，E-mail：wangyue@hrbmu.edu.cn

T02-0032

基于转录组学的砷暴露致胎鼠海马来源原代神经干细胞分化异常研究

吴清清，王文娟*，张爱华
（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，贵州 贵阳 550025）

摘要：目的 砷是广泛存在于自然环境中的类金属污染物，具有明确的神经发育毒性，但其干扰神经干细胞（NSCs）分化的分子调控机制仍有待深入研究。本研究建立胎鼠海马原代NSCs体外分化期砷暴露模

型，观察砷暴露对NSCs分化表型的影响，并结合转录组学分析识别与砷暴露剂量相关的共表达模块，为揭示砷神经发育毒性的早期分子机制提供依据。**材料和方法** 从胚胎第17天（E17）的ICR胎鼠海马组织中分离NSCs，在增殖培养基中进行原代培养，待其形成神经球后传代。神经球传至第3代后，将其消化为单细胞并置于分化培养基中诱导分化。诱导分化的同时，分别给予0、0.125、0.25、0.5、1和2 μmol·L^{-1}亚砷酸钠持续暴露7 d。分化结束后，采用TUBB3/GFAP免疫荧光染色观察NSCs的分化方向；采用MAP2免疫荧光染色，通过测量神经突起延伸距离和分支交点数评价神经元形态变化。在此基础上，采集各剂量组细胞进行RNA测序，采用加权基因共表达网络分析（WGCNA）识别与砷暴露剂量显著相关的共表达模块，并对模块基因进行功能富集分析。**结果** 随砷暴露剂量升高，TUBB3阳性细胞比例明显降低，GFAP阳性细胞比例显著升高。MAP2免疫荧光及形态学分析显示，0.25～2 μmol·L^{-1}砷暴露组神经元突起延伸距离和分支交点数较对照组显著减少（均$P < 0.05$），并呈剂量依赖性下降。转录组分析显示，WGCNA识别出两个与砷剂量显著相关的模块；Brown模块与砷剂量显著负相关（$r = -0.88$，校正$P < 0.001$），主要富集于细胞周期、神经发生、突触组织和钙离子转运等过程；Green模块与砷剂量显著正相关（$r = 0.60$，校正$P < 0.01$），主要富集于金属/钙离子应答、脂质定位和神经发生等过程，相关基因多定位于生长锥、远端轴突、突触前结构及突触膜。**结论** 砷暴露可通过干扰原代NSCs命运决定，抑制神经元分化并促进胶质分化偏移，同时损害神经元形态发育。其作用可能与神经发生、细胞周期和突触组织相关程序受抑制，以及金属离子应答、钙信号稳态和脂质调控网络紊乱有关，提示NSCs分化异常及神经结构成熟受阻可能是砷诱导发育性神经毒性的重要机制。

关键词： 砷；原代神经干细胞；细胞分化；神经发育毒性；转录组

基金项目： 国家自然科学基金面上项目（82273679）

通讯作者： 王文娟，E-mail：wangwenjuan@gmc.edu.cn

T02-0033

m^{6}A修饰通过抑制磷酸酶SHIP2表达促进砷诱导的细胞恶性转化

吴松轩，赵田禾*

（四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院 劳动卫生与环境卫生学系，四川 成都 610041）

摘要：目的 砷是广泛分布于水、土壤和大气中的Ⅰ类致癌物。N^6-甲基腺苷（N^6-methyladenosine，m^{6}A）修饰指腺嘌呤第6位N原子上的甲基化改变，研究显示砷暴露诱导m^{6}A修饰水平上调是砷致细胞恶性转化过程中的重要环节。因此，本研究使用1 μmol·L^{-1}亚砷酸钠连续染毒人皮肤角质形成细胞22周，通过观察砷暴露过程中m^{6}A修饰水平变化对SHIP2蛋白表达和细胞恶性表型的影响，探究m^{6}A修饰是否通过抑制SHIP2蛋白表达介导砷的毒作用，为砷致皮肤细胞恶性转化寻找潜在的生物标志物。**材料和方法** 使用1 μmol·L^{-1}亚砷酸钠连续染毒人皮肤角质形成细胞22周，取染毒0、4、8和22周的细胞作为长期砷暴露的细胞模型。使用3-脱氮腺苷（DAA）抑制细胞m^{6}A修饰水平，ELISA试剂盒检测SHIP2蛋白表达量。*SHIP2* mRNA上的m^{6}A修饰位点通过基于序列的RNA腺苷甲基化位点预测方法进行预测，在*SHIP2* mRNA上选择3个分别包含多个高置信度m^{6}A修饰位点的特异性区域，并将这3个区域命名为SHIP2-1、SHIP2-2和SHIP2-3。针对这三个区域设计特异性PCR引物，再进行m^{6}A-IP-qPCR实验检测SHIP2 mRNA上的m^{6}A修饰水平。RIP-qPCR检测m^{6}A阅读蛋白与*SHIP2* mRNA的结合水平，CCK-8实验、划痕愈合实验和软琼脂克隆形成实验用于检测细胞的恶性表型。所有实验重复3次，经Shapiro-Wilk检验符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，采用SPSS 26进行统计分析。**结果** 砷染毒22周后，细胞SHIP2蛋白表达量显著降低（$P < 0.001$），*SHIP2* mRNA上三个特定区域的m^{6}A修饰水平均升高（SHIP2-1：$P = 0.019$；SHIP2-2：$P = 0.024$；SHIP2-3：$P = 0.007$），m^{6}A阅读蛋白YTHDF2在*SHIP2* mRNA的3个m^{6}A修饰区域显著富集（SHIP2-1：$P = 0.004$；SHIP2-2：$P = 0.015$；SHIP2-3：$P < 0.05$）。染毒22周细胞经DAA处理后SHIP2蛋

白表达上调（$P < 0.001$），*SHIP2* mRNA上的m^{6}A修饰水平显著降低（SHIP2-1：$P = 0.030$；SHIP2-2：$P = 0.034$；SHIP2-3：$P = 0.002$），YTHDF2与*SHIP2* mRNA的结合明显减弱（SHIP2-1：$P = 0.002$；SHIP2-2：$P = 0.004$；SHIP2-3：$P < 0.001$）。砷染毒22周后细胞的迁移率和软琼脂克隆形成率增加（迁移率：$P < 0.001$；软琼脂克隆形成率：$P < 0.001$），DAA处理后细胞的迁移、增殖及软琼脂克隆形成能力均下降（迁移率：$P < 0.001$；增殖率：$P < 0.001$；软琼脂克隆形成率：$P < 0.001$）。**结论** 长期砷暴露通过时间依赖性上调细胞总m^{6}A修饰水平和*SHIP2* mRNA上的m^{6}A修饰水平，增强m^{6}A阅读蛋白YTHDF2与*SHIP2* mRNA的结合，进而抑制SHIP2表达，最终促进人皮肤角质形成细胞的恶性表型。

通讯作者：赵田禾，E-mail：zhaotianhe8@163.com

T02-0034

Inotilone attenuates nicotine-induced fibronectin 1 upregulation and tumor progression in triple-negative breast cancer xenografts

Chih-Hsiung Wu*

(Department of Surgery, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, China)

Abstract: Breast cancer remains one of the most prevalent and clinically significant malignancies among women. Although smoking and nicotine exposure have been implicated in breast cancer development and progression, their effects on treatment response and the underlying mechanisms remain insufficiently understood. Our previous patient-derived xenograft (PDX) study demonstrated that chronic nicotine exposure accelerated HER2-positive tumor growth and reduced the antitumor efficacy of trastuzumab. In the present study, RNA sequencing of nicotine-exposed PDX tumors identified the 50 most significantly altered differentially expressed genes (DEGs), followed by protein-protein interaction network analysis using STRING. Notably, elevated fibronectin 1 (FN1) expression was associated with poorer survival in patients with triple-negative breast cancer (TNBC) ($P < 0.01$). Using TNBC PDX models and MDA-MB-231 cells, we found that prolonged nicotine exposure promoted tumor growth, increased FN1 protein expression, upregulated cell adhesion- and metastasis-related proteins, and reduced responsiveness to cisplatin. To explore a potential intervention, MDA-MB-231 cells chronically exposed to nicotine (10 mmol·L^{-1} for 17 passages) were treated with Inotilone (15 μmol·L^{-1}, 24 h), which reduced FN1 protein expression and significantly inhibited cell migration ($P < 0.01$). The antitumor activity of Inotilone was further validated in a HER2-positive HCC-1954 xenograft model established in NSG mice, in which intraperitoneal administration of Inotilone (40 mg·kg^{-1} every 4 days) significantly suppressed tumor growth compared with the control group ($P < 0.01$). Collectively, these findings suggest that chronic nicotine exposure promotes breast cancer progression and therapeutic resistance, potentially through FN1 upregulation and activation of adhesion-and metastasis-associated pathways, while Inotilone may serve as a promising adjunctive agent to counteract nicotine-associated tumor progression.

Key words: cisplatin; fibronectin1; inotilone; nicotine; triple-negative breast cancer

T02-0035

环境相关剂量的微/纳米塑料与磷酸铁锂共同暴露诱发肝纤维化：全球可再生能源发展中未被察觉的风险

夏　鹏，邓永锋*

（东南大学公共卫生学院环境医学与工程重点实验室，江苏　南京　210009）

摘要：目的　锂离子电池生产、拆解与回收可同步释放磷酸铁锂（LiFePO4，LFP）和聚氯乙烯微/纳塑料（PVC-MNPs），形成复合污染。本研究评估环境相关低剂量二者长期共暴露的肝毒性及协同致纤维化作用，并解析肠-肝轴机制。**材料和方法**　24只5周龄雄性C57BL/6J小鼠随机分为对照、PVC、LFP和PVC+LFP组，每组6只。PVC以40 mg·kg^{-1}加入饲料，LFP以60 μg·L^{-1}加入饮水，连续暴露18周。采用组织学染色评价肝损伤、胶原沉积和肠黏膜损伤；检测组织中PVC、锂、铁及肝脏MDA、SOD和血浆LPS、IL-1α、IL-1β。结合肝转录组、粪便宏基因组和血浆非靶向代谢组分析，并以HepG2细胞验证协同毒性。**结果**　共暴露组体重下降超过7%，肝脏系数升高，肝组织损伤和炎性浸润加重，肝损伤评分约为PVC组和LFP组的1.5倍和2.6倍；门管区出现广泛胶原沉积和早期纤维化，TGF-β、α-SMA显著上调。PVC可进入结肠和肝脏，共暴露促进铁富集并降低肝内锂。共暴露组MDA升高、SOD降低。转录组显示差异基因远多于单独暴露，显著富集MAPK、花生四烯酸代谢、TGF-β及ECM相关通路；p38磷酸化、cPLA2活化及炎症、胶原相关基因表达增强。同时，结肠组织受损，杯状细胞及黏液减少，短链脂肪酸产生菌和免疫调节菌下降，血浆异丁酸降低，而LPS、IL-1α、IL-1β及花生四烯酸等促炎脂质代谢物升高，提示内毒素、PVC及铁经受损肠屏障转位并放大肝炎症。HepG2实验显示联合暴露IC_{50}低于单独暴露，等效线分析证实协同效应；低剂量共暴露仍降低细胞活力并上调TGF-β和α-SMA。**结论**　环境相关剂量PVC-MNPs与LFP长期共暴露可通过“菌群失衡-短链脂肪酸减少-肠屏障受损-内毒素及污染物转位-肝氧化应激和炎症放大”的肠-肝轴，激活p38-cPLA2-花生四烯酸及TGF-β/ECM信号，最终诱导肝纤维化。研究以多组学和体内外证据揭示锂电池相关复合污染风险，提示新能源产业全生命周期管理应重视低剂量、长期及混合暴露。

关键词：微/纳塑料；磷酸铁锂；联合暴露；肝纤维化

通讯作者：邓永锋，E-mail：xiapeng123456789@163.com

T02-0036

纳米碳化硅颗粒暴露介导的呼吸系统损害效应及干预策略研究

徐　进[1]*，武素芳[1,2]，董　阳[1]，徐　诺[1]，李　泽[1]，吴翔龙[1]，顾爱华[1]*

（1. 南京医科大学公共卫生学院，江苏　南京　211166；2. 溧阳市疾病预防控制中心，江苏　溧阳　213300）

摘要：目的　系统评价不同形貌和粒径碳化硅（SiC）材料的细胞毒性，阐明纳米碳化硅颗粒（SiC-NPs）通过肺成纤维细胞衰老和巨噬细胞线粒体稳态失衡促进肺纤维化的机制，并评价大黄素的干预作用。**材料和方法**　① 材料表征与细胞毒性：采用扫描及透射电子显微镜表征6种SiC材料，并检测不同SiC材料暴露对肺上皮细胞和巨噬细胞活力的影响。② 动物模型：雄性C57BL/6J小鼠经气管滴注不同剂量SiC-NPs，56 d后通过Micro-CT、组织病理学及分子生物学方法评价肺纤维化、衰老、自噬和凋亡及中药单体大黄素的干预效果。③ 纤维化与衰老评估：Micro-CT、H&E/Masson/天狼星红染色观察肺组织病理及胶原沉积；qRT-PCR/Western blot/免疫荧光检测纤维化标志物、衰老标志物表达。④ 自噬与线粒体检测：mRFP-GFP-LC3报告系统监测自噬流；Western blot检测PINK1/Parkin、p62、LC3B；提取线粒体组分分析Parkin募集；PCR检测胞浆mtDNA（ND1、Cytb）拷贝数；免疫荧光观察dsDNA-TOMM20共定位及IRF3核转位。⑤通路干预：使用雷帕霉素（Rapa，自噬激动剂）、氯喹（CQ，自噬抑制剂）、C176（STING抑制剂）、重组

GDF15/siRNA及c-Myc敲低，结合共培养体系（SiC-NPs处理巨噬细胞的条件培养基刺激MRC-5），验证各分子事件的功能关联。**结果** SiC-NPs的半数抑制浓度和基准剂量高于其他SiC材料。SiC-NPs剂量依赖性降低小鼠体重、增加肺系数，导致肺泡结构破坏、胶原沉积。在肺上皮细胞中，SiC-NPs显著激活细胞衰老通路，上调p16、p21、p53及衰老相关分泌表型。GDF15与衰老和纤维化标志物呈正相关。c-Myc可直接结合GDF15启动子，敲低c-Myc可下调GDF15并减轻细胞衰老和纤维化。在肺巨噬细胞中，SiC-NPs促进Parkin泛素化降解，阻滞线粒体自噬，导致活性氧升高、线粒体膜电位下降、线粒体通透性转换孔开放和mtDNA胞浆释放，继而激活cGAS-STING/TBK1/IRF3通路及Caspase-9/3依赖性凋亡；其条件培养基可促进MRC-5细胞活化。大黄素通过稳定Parkin、恢复线粒体自噬，抑制mtDNA-cGAS-STING信号和巨噬细胞凋亡，减轻成纤维细胞活化及小鼠肺纤维化。**结论** SiC-NPs一方面通过c-Myc/GDF15轴诱导肺成纤维细胞衰老，另一方面通过Parkin降解引发线粒体自噬障碍及mtDNA-cGAS-STING依赖性巨噬细胞凋亡，进而促进肺纤维化。大黄素可作为潜在的干预SiC-NPs肺毒性的候选药物。

关键词： 纳米碳化硅；肺纤维化；细胞衰老；线粒体自噬；凋亡；cGAS-STING；大黄素

通讯作者：徐 进，E-mail：jinxu@njmu.edu.cn；顾爱华，E-mail：aihuagu@njmu.edu.cn

T02-0037

长期环境重金属暴露与人群健康效应的五年研究进展

摘要：目的 建立我国西北典型矿山冶炼污染区自然人群前瞻性队列，系统评价长期环境重金属暴露与居民健康效应的关系，并探索相关疾病发生发展的生物学机制。**方法** 以甘肃省白银市东大沟流域重金属污染区居民为暴露人群，以兰州市兴隆山地区居民为对照人群，建立东大沟-兴隆（Dongdagou Xinglong, DDGXL）队列。2019年完成基线调查，共纳入40～69岁长期居住居民503人。通过面对面问卷、体格检查及实验室检测收集人口学特征、生活方式、膳食、疾病史及血液重金属等信息，同时留存血液和粪便样本，用于代谢组、微生物组及其他多组学研究。2023年完成污染区首轮随访，并进一步开展重金属相关健康效应及机制研究。**结果** 污染区居民血液重金属暴露水平总体高于对照区，其中血镉（Cd）中位浓度分别为2.5和0.08 μg·L^{-1}，血铅（Pb）分别为28.1和13.4 μg·L^{-1}。基于队列开展的系列研究显示，Cd、Pb单独或联合暴露与肝功能异常、系统性免疫炎症、血清离子紊乱、血压升高及高血压患病、睡眠状态不良等相关；多种重金属混合暴露还与肾功能和肺功能损伤相关。进一步结合动物实验及多组学研究发现，Cd暴露可引起胆汁酸代谢紊乱、脂质代谢异常、线粒体自噬障碍、DNA甲基化改变及神经酰胺代谢重塑等，其中部分血清胆汁酸具有成为Cd相关早期肝损伤生物标志物的潜力。**结论** DDGXL队列形成了从“环境暴露-人群健康效应-生物标志物-毒性机制”逐步延伸的研究体系，为认识长期低剂量、非职业性重金属暴露的健康危害提供了具有区域特色的人群证据。持续随访及多组学研究有望进一步揭示重金属相关慢性疾病的早期预警指标和关键机制，为污染地区健康风险评估与精准防控提供科学依据。

关键词： 重金属；镉；铅；环境暴露；健康效应

T02-0038

整合网络毒理学、机器学习和分子对接揭示PET微塑料与慢性肾脏病之间的潜在机制联系

袁梦宜，陈泓莉，吴雪杰，杨丽平，刘童童*，占永立*
（中国中医科学院广安门医院，北京 100053）

摘要：目的 整合网络毒理学、机器学习、免疫浸润分析及分子对接技术，识别PET-MPs影响CKD发生

发展的关键靶点，探析其可能涉及的生物学过程和信号通路，为后续实验验证及环境暴露相关CKD的防治研究提供理论依据。**方法** 从GeneCards、OMIM和TTD数据库获取CKD相关靶点，从CTD、ChEMBL、SwissTargetPrediction、PharmMapper和SEA数据库获取PET-MPs潜在作用靶点，取二者交集获得候选靶点，并进行GO和KEGG功能富集分析。利用STRING数据库构建蛋白质相互作用（PPI）网络，结合多种网络拓扑学算法筛选关键靶点。同时，基于GEO数据库开展机器学习分析，以GSE175759为训练集筛选特征基因，并在GSE66494中验证其表达特征及疾病区分能力。合并PPI分析与机器学习验证获得的靶点并去重，确定核心靶点。进一步分析CKD组与对照组的免疫细胞浸润特征及其与核心靶点的相关性，并通过分子对接评估PET相关化合物与核心靶蛋白的结合能力。**结果** 共获得22个PET-MPs与CKD交集靶点。PPI网络拓扑分析筛选出8个关键靶点；机器学习筛选并经独立数据集验证获得HSD11B1和AKT1，其中AKT1与PPI筛选结果重叠。整合后最终确定AKT1、NR3C1、PTGS2、MAPK14、HSD11B1、ESR1、CASP3、KDR和SRC共9个核心靶点。功能富集分析显示，交集靶点主要涉及氧化应激、炎症反应及细胞凋亡等生物学过程，并显著富集于AGE-RAGE、TNF等与CKD病理进程相关的信号通路。免疫浸润分析显示，CKD组与对照组多类免疫细胞浸润水平存在差异，且多个核心靶点与免疫细胞相对丰度相关。分子对接结果显示，9个核心靶蛋白与PET相关化合物均具有一定的预测结合能力，其中HSD11B1、PTGS2和MAPK14的结合能分别为−7.4、−7.2和−7.0 kcal/mol，表现出较高的结合稳定性。**结论** PET-MPs与CKD之间存在潜在分子关联，炎症及免疫相关过程可能参与其作用。HSD11B1、PTGS2和MAPK14可能是关键靶点，可作为后续实验验证PET-MPs与肾功能下降及CKD相关机制的重点研究对象。

通讯作者： 刘童童，E-mail：951118604@qq.com；占永立，E-mail：zhanyongli88@163.com

T02−0039

In vivo CAR-T产品的非临床安全性评价关注点及风险考虑

张成瑞，高婷婷，瞿林海，蒋国政，戴学栋*，王全军
（苏州赛赋新药技术服务有限责任公司，江苏 苏州 215123）

摘要： 传统的嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法因体外制备流程复杂、周期长、成本高，限制了临床可及性。体内（*In vivo*）CAR-T技术通过将*CAR*基因递送载体直接注入患者体内，在体内原位实现T细胞的工程化改造，为这一困境提供了新的解决思路。该产品兼具基因治疗（递送载体）与细胞治疗（体内生成的CAR-T细胞）的双重属性，其非临床安全性评价面临独特挑战。本文从一般考虑、特殊考虑和风险考虑三个方面展开讨论。

In vivo CAR-T产品非临床研究的一般考虑：标准的毒理学试验并不适用于*In vivo* CAR-T产品，应遵循“具体问题具体分析”（case-by-case）和“基于风险”（risk-based）的原则，综合考虑以下因素：（1）产品特征：包括递送载体类型（整合型病毒如慢病毒、非整合型如AAV、非病毒如LNP）、CAR转基因的序列设计及靶向修饰策略（如抗体/配体偶联实现T细胞特异性递送）等。（2）动物模型：需评估种属相关性，关注动物模型对载体靶向元件的交叉反应性及T细胞转导效率，必要时可采用人源化小鼠或转基因模型；若适应症为肿瘤，应考虑在荷瘤模型中进行评价，以评估肿瘤微环境对载体分布、CAR-T细胞扩增及毒性的影响，同时可整合药效学与安全性评价。（3）受试物：能充分代表临床试验拟用样品，提供载体纯度、滴度、靶向修饰效率、杂质谱等关键质量属性信息。（4）给药途径：采用临床拟用途径。（5）剂量设计：应能确立未观察到有害作用的剂量水平（NOAEL），同时需考虑最大可行剂量（MFD），并综合评估剂量与体内CAR-T细胞生成效率、暴露水平及毒性效应的关系。

In vivo CAR-T产品非临床研究的特殊考虑：（1）生物分布（BD）：生物分布是评价的关键环节，需重点关注载体及*CAR*基因在靶组织（如淋巴器官）与非靶组织中的分布差异。设计时应关注：时间点应反映分布、稳态和消除全过程；取材范围应覆盖靶组织和潜在风险器官（性腺、肝脏、脑、背根神经节等）；可采用PCR、原位杂交等方法学检测。（2）脱靶转导与CAR异位表达：除传统CAR-T的“靶向非肿瘤毒性”外，*in vi-*

vo CAR-T还存在载体层面的特有风险，若载体将*CAR*基因误导入非T细胞（如肝细胞、心肌细胞）并表达，可能引发不可预见的组织损伤。应评估载体细胞靶向特异性及CAR异位表达的生物学后果。（3）免疫原性与免疫毒性：需评估针对递送载体的免疫应答（中和抗体、补体激活）、针对CAR产物的免疫应答，以及CAR-T细胞自身效应功能相关毒性。监测细胞因子（IL-6、TNF-α、IFN-γ等）变化，关注细胞因子释放综合征（CRS）和免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）风险。（4）遗传毒性与致癌性：对整合型病毒载体（慢病毒、γ-逆转录病毒）或转座子元件，应开展整合位点分析，评估插入突变导致的致癌风险。非整合型或非病毒平台风险相对较低，但仍需关注长期表达或重复给药的累积效应。

In vivo CAR-T 产品非临床研究的风险考虑：（1）递送载体相关风险：病毒载体的免疫原性、复制型病毒（RCL/RCR）的生成风险、LNP的补体激活相关假性过敏反应（CARPA）及肝毒性，以及靶向修饰元件可能导致的非特异性组织蓄积。（2）体内CAR-T细胞相关毒性：CRS、ICANS、靶向非肿瘤毒性，以及CAR-T细胞长期存续导致的免疫缺陷或异常免疫激活。（3）脱靶转导与CAR异位表达：*in vivo* CAR-T特有风险。（4）遗传毒性/致瘤性：整合型载体介导的插入突变风险。（5）生殖细胞转导风险：需在BD研究中纳入性腺组织检测。

综上，*in vivo* CAR-T产品的非临床安全性评价需基于风险，采用更为灵活的、科学驱动的非临床研究策略，为临床转化和风险管控提供依据。

关键词： *in vivo* CAR-T；基因治疗；非临床安全性；生物分布；脱靶风险

第一作者：张成瑞，E-mail：zhangchengrui@saifulab.com

通讯作者：戴学栋，E-mail：daixuedong@ saifulab.com

T02-0040

炭黑纳米颗粒致人支气管上皮细胞恶变的环状RNA调控机制

张 晗[1]，陆文锋[2]，赖纪霖[2]，邱 岚[2]，李赛凤[2]，邱丽秋[2]，李文学[1]，李军涛[1]，黄 冰[1]，周 芸[2*]

〔1. 广州市疾病预防控制中心（广州市卫生监督所），广东 广州 510440；2. 广州医科大学公共卫生学院，广东 广州 511436〕

摘要：目的 长期吸入炭黑纳米颗粒（carbon black nanoparticles, CBNPs）会造成肺部DNA损伤和修复异常，但这种损伤异常修复引发癌变的可能性及机制仍不明确。表观遗传学在癌症发生和发展过程中具有调控功能已成为共识。环状RNA（circular RNA, circRNA）已被证明可以作为功能分子发挥对环境化学物诱导的毒性效应的表观遗传调控。然而circRNA在CBNPs致恶性转化过程中的作用尚未可知。因此，本研究将环境毒物暴露引起的DNA损伤异常修复作为分子起始事件，阐明CBNPs致恶性转化的分子机制，为肺癌发展过程中潜在的表观遗传调控机制及潜在治疗靶点提供了生物学见解。**材料和方法** 采用40 mg·L^{-1} CBNPs对人支气管上皮细胞进行长期暴露，通过Western blot、彗星实验、平板克隆、软琼脂克隆、EdU实验、细胞划痕实验对16HBE细胞的DNA损伤和恶性程度进行检测，构建CBNPs诱导的恶性转化细胞模型。通过转录组测序，筛选分析在CBNPs恶性转化过程中与DNA损伤后修复相关的蛋白，进一步通过RIP-seq明确与靶蛋白直接结合的目的circRNA。通过慢病毒转染实验，构建目的circRNA的敲低、过表达细胞株，通过Western blot、彗星实验、平板克隆、软琼脂克隆、EdU实验、细胞划痕实验对敲低、过表达目的circRNA的人支气管上皮细胞的DNA损伤和恶性程度进行检测。通过核质分离实验，对目的蛋白MSH2的核质分布进行检测。采用慢病毒系统，构建目的circRNA过表达和目的DNA修复蛋白敲低的共转染细胞株，测定目的circRNA与DNA修复蛋白对DNA损伤和恶性程度的共同作用。**结果** 采用40 mg·L^{-1} CBNPs染毒人支气管上皮细胞120代后发生恶性转化，同时伴随持续的DNA损伤、细胞异常增殖、细胞迁移以及恶性转化。我们筛选出稳定高表达的DNA修复蛋白MSH2和与其结合的circRIMKLB，并验证了二者的直接结合关系。我们发现随着CBNPs染毒代数的增加，MSH2和circRIMKLB在细胞质的占比增多。敲低*circRIMKLB*并联合CBNPs长期暴露，促进DNA损伤、细胞异常增殖、细胞迁移以及恶性转化；过表达*circRIMKLB*并联合CBNPs长期暴露，DNA损伤、细胞异常增殖、细胞迁移以及恶性转化情况得到缓解。单独敲低*MSH2*并联合CBNPs长期暴露，引起了更为严重的DNA损伤、细胞异常增殖、细胞迁移以及恶性转

化；敲低 *MSH2* 同时过表达 *circRIMKLB*，可减弱单独敲低 *MSH2* 对恶性转化的促进效应。**结论** circRIMKLB 通过与 MSH2 结合来抑制 DNA 损伤，从而调控 MSH2 的表达并影响其在细胞核与细胞质中的分布，最终抑制了 CBNPs 诱导的人支气管上皮细胞恶性转化。

关键词： 炭黑纳米颗粒；恶性转化；环状 RNA；DNA 损伤；DNA 修复

基金项目：国家自然科学基金（82504451）；广东省自然科学基金（2026A1515011950）；广州市卫生健康科技项目（20261A031046）

第一作者：张　晗，E-mail：zhangh_hhh@foxmail.com

T02-0041

重金属暴露对性激素的性别特异性干扰

张宏龙[1]，严　俊[2*]

（1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院乳腺甲状腺外科，湖北　武汉　430022；
2. 兰州大学第一医院普外科，甘肃　兰州　730000）

摘要：目的 环境重金属暴露会造成严重的内分泌干扰风险，但关于金属混合物对易感人群性激素的影响的证据仍然有限。本研究旨在使用多种统计模型评估重金属长期暴露对中国西北农村居民性激素稳态的单独与联合影响，并通过动物模型验证其关键发现。**方法** 本研究开展了一项横断面研究，纳入了来自东大沟兴隆队列的 434 名参与者（167 名男性，267 名绝经后女性）。通过 ICP-MS 和 HPLC-MS/MS 分别测量全血中八种金属（铝、铬、铜、锌、砷、硒、镉、铅）的浓度和血清中六种性激素（包括雄激素和雌激素）的水平。采用多元线性回归、BKMR、WQS 和 Qgcomp 回归模型评估共同暴露于多种重金属对性激素水平的综合影响。进一步构建镉暴露大鼠模型验证人群研究的结果。**结果** 多元线性回归分析显示，男性血镉与硫酸脱氢表雄酮（β = 0.468）、雄烯二酮（β = 0.571）、睾酮（β = 0.680）和雌二醇（β = 0.528）呈显著正相关（$P < 0.05$）。相反，在女性中，血镉与硫酸脱氢表雄酮（β = 0.221）、雄烯二酮（β = 0.375）、睾酮（β = 0.256）、孕酮（β = 0.258）、雌二醇（β = 0.437）和雌酮（β = 0.432）呈负相关（$P < 0.05$）。BKMR、WQS 和 Qgcomp 回归模型一致证明，重金属混合物暴露提高了男性的雄烯二酮和睾酮水平，同时降低了女性的雌二醇水平，并且镉一直被认为是男性和绝经后女性的主要危险因素。此外，动物实验证实了上述发现：镉暴露大鼠表现出剂量依赖性的镉蓄积、血液金属稳态的破坏、血清雌二醇水平升高和睾酮水平降低（$P < 0.05$）。**结论** 总的来说，本研究对环境重金属暴露人群的多模型分析强调，重金属混合物暴露与性别特异性性激素失调有关，其中镉是主要驱动因素，为评估重金属污染环境下的生殖健康风险提供了关键证据。

关键词： 重金属混合物；性激素失调；性别差异；镉

通讯作者：严　俊，E-mail：18419701846@163.com

T02-0042

Combined exposure to Cu and PFOS induces neurotoxicity through PINK1/Parkin-mediated mitophagy in *C. elegans*

Ying Zhang[1], Zijia Wang[1], Yan Wang[1], Wei Shi[1], Lu Lu[1], Meng Li[1], Chao Zhao[2], Hu Zhang[2], Yuepu Pu[1], Lihong Yin[1*]

(1. Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering, Ministry of Education of China; School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. School of Public Health, Faculty of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225000, China)

Abstract: Numerous studies have established that copper (Cu) and perfluorooctane sulfonate

(PFOS) are both independent environmental risk factors for the development of neurodegenerative diseases, and they are ubiquitously detected together in environmental matrices. Our previous research has demonstrated that combined exposure (co-exposure) to environmentally relevant concentrations of Cu and PFOS (Cu/PFOS) induced significant synergistic neurotoxicity in *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) through oxidative stress-dependent mitophagy. The PINK1/Parkin signaling pathway is the primary regulatory cascade for mitophagy and plays a crucial role in maintaining mitochondrial homeostasis. In this study, we employed the autophagy inhibitor chloroquine (CQ) and RNA interference (RNAi)-mediated gene knockdown techniques to investigate the role of the PINK1/Parkin pathway in the synergistic neurotoxicity induced by Cu/PFOS co-exposure. The results revealed that Cu/PFOS co-exposure resulted in a significant decrease in mitochondrial membrane potential (MMP), accumulation of autophagosomes, activation of the PINK1/Parkin pathway, and blockage of autophagic flux. CQ partially reversed both motor behavioral deficits and neuronal damage. RNAi of *pink-1* (PTEN-induced kinase 1) and *pdr-1* (Parkinson′s disease-related 1) blocked autophagosome formation and exacerbated neuronal damage. In contrast, although knockdown of *lgg-1* impaired canonical autophagy, it partially preserved mitochondrial function through a non-canonical compensatory pathway and enhanced lysosomal activity, providing evidence for the pivotal role of the PINK1/Parkin pathway in mediating the synergistic neurotoxic effects. In summary, environmentally relevant concentrations of Cu/PFOS co-exposure trigger a marked decline in MMP, driving persistent overactivation of the PINK1/Parkin pathway. This leads to dysregulation of mitochondrial autophagic flux, characterized by autophagosome accumulation and compensatory lysosomal activation, ultimately culminating in neurological dysfunction.

Key words: Cu; PFOS; PINK1/Parkin; mitophagy; neurotoxicity; *C. elegans*

Founation item: National Natural Science Foundation of China (82404224); National Natural Science Foundation of China (82373541); National Natural Science Foundation of China (82574046), the Jiangsu Natural Science Foundation (BK20241307), and the Special Fund for Basic Research of Central Universities (2242023k30021)

T02-0043

生命早期环境暴露对子代神经发育障碍的影响

赵佳丽

(山东第二医科大学公共卫生学院，山东 潍坊 261053)

摘要：目的 为了探讨孕期$PM_{2.5}$及其主要组分暴露与子代NDDs发生风险的关联，识别关键毒性组分及敏感暴露窗口。**方法** 采用病例对照设计，通过山东第二医科大学附属医院病例库纳入山东省潍坊市435例4～12岁NDDs患儿（依据DSM-5诊断，包括自闭症谱系障碍、抽动障碍、注意力缺陷多动障碍等）及按照性别、出生年份（±1年）、居住地址进行1∶2匹配的870例对照。利用高分辨率时空暴露模型评估孕期个体水平$PM_{2.5}$及其组分（硫酸盐[SO_4^{2-}]、硝酸盐[NO_3^-]、铵盐[NH_4^+]、有机物[OM]、黑碳[BC]）暴露浓度。采用条件Logistic回归模型评估总体关联，并结合分布式滞后非线性模型（DLNMs）识别关键暴露时间窗口。**结果** 条件Logistic回归结果显示，各污染物均与NDDs风险显著关联，其中BC效应最强（$P < 0.001$）。DLNMs分析进一步表明，孕中期为关键敏感暴露窗口。在该阶段，$PM_{2.5}$、SO_4^{2-}、NO_3^-、NH_4^+、OM及BC暴露水平均与NDDs风险显著增加相关（$P < 0.001$）。**结论** 生命早期接触环境污染物与子代神经发育障碍（NDDs）的风险增加密切相关，研究表明，$PM_{2.5}$不同组分都具有神经发育毒性，其中BC可能是$PM_{2.5}$中神经毒性最显著的组分。孕中期被识别为关键敏感暴露窗口，提示在特定妊娠阶段实施精准干预具有重要意义。

关键词： 生命早期暴露；神经发育障碍；细颗粒物组分；黑碳

通讯作者： 赵佳丽，E-mail：wjkzjl1218@163.com

T02-0044

砷下调细胞表面glycoRNA通过RNA结合蛋白易位驱动相分离介导角质形成细胞恶性转化

赵田禾[1]，周文铖[1]，张晰玥[1]，王津涛[1]，吴　媚[1]，李艳红[2]，常子丽[2]，崔　娜[2]，满　瑾[3]，张遵真[1]
〔1. 四川大学华西公共卫生学院（华西第四医院），四川　成都　610041；2. 内蒙古自治区疾病预防控制中心（内蒙古自治区预防医学科学院）地方病防控所，内蒙古自治区　呼和浩特　010031；3. 新疆医科大学公共卫生学院，新疆维吾尔自治区　乌鲁木齐　830011〕

摘要：目的 阐明长期低剂量砷暴露下调角质形成细胞表面glycoRNA通过RNA结合蛋白易位驱动胞内相分离的上游启动机制，为慢性砷中毒早期预警与精准防控提供新靶标。**材料和方法** 采用1 μmol·L^{-1}亚砷酸钠处理HaCaT细胞22周构建恶性转化模型；代谢标记联合点击化学检测总glycoRNA水平；glycoRNA芯片筛选差异表达glyco-miRNA；麦胚凝集素（WGA）pull-down联合RT-qPCR验证糖基化；免疫荧光和荧光漂白恢复实验检测关键蛋白YTHDF2相分离；RNA pull-down联合质谱鉴定互作蛋白；免疫共沉淀和共定位检测特定RNA结合蛋白与YTHDF2互作及亚细胞分布；过表达/敲低结合功能回复实验验证关键分子；建立慢性砷暴露小鼠模型并获取人皮肤组织样本（n = 80）进行体内验证。**结果** 慢性砷暴露使角质形成细胞表面glycoRNA水平降低约80%，其中glyco-miR-4717-3p下调最显著（54%），该下调由寡糖转移酶亚基OSTC介导。恢复glyco-miR-4717-3p可显著抑制砷诱导的YTHDF2相分离（液滴数减少44%）。互作组学发现RNA结合蛋白YBX1为桥梁分子：YBX1通过冷休克结构域与glyco-miR-4717-3p结合，砷暴露导致二者结合减弱、YBX1膜定位减少而胞质定位增多；胞质中YBX1通过内在无序区与YTHDF2结合增强，共定位于相分离液滴；敲低YBX1抑制YTHDF2相分离，而过表达YBX1可逆转glyco-miR-4717-3p对相分离的抑制。小鼠模型证实砷诱导表皮增厚、YTHDF2相分离及YBX1易位。人皮肤样本中glyco-miR-4717-3p水平与YTHDF2液滴数（r = −0.72）及YBX1/YTHDF2共定位比例（r = −0.81）呈负相关。**结论** 长期低剂量砷暴露通过下调角质形成细胞表面glyco-miR-4717-3p，导致YBX1由胞膜向胞质易位，进而驱动YTHDF2相分离介导细胞恶性转化。本研究首次揭示细胞表面glycoRNA作为砷毒性起始感知分子的新机制，为慢性砷中毒早期预警及精准干预提供潜在新靶标。

关键词： glycoRNA；相分离；RNA结合蛋白；砷；恶性转化
基金项目：国家自然科学基金青年项目（82404396）
第一作者： 赵田禾，E-mail：zhaotianhe8@163.com

T02-0045

白藜芦醇对氰戊菊酯致斑马鱼心脏毒性的保护作用及机制研究

朱建胜[1]，葛玉晓[1]，黄　康[1]，刘春兰[2*]
（1. 南京中医药大学，江苏　南京　210023；2. 江苏卫生健康职业学院，江苏　南京　211800）

摘要：目的 氰戊菊酯（FEN）是一种广泛使用的拟除虫菊酯类杀虫剂，传统上被视为神经毒物，但其对心脏发育的影响尚缺乏系统认识。本研究旨在明确FEN暴露所致的斑马鱼心脏发育毒性及白藜芦醇（RES）的保护作用，并揭示潜在的分子调控机制。**方法** 将斑马鱼胚胎暴露于环境相关剂量的DIF异构体（3.5和7 μg·L^{-1}），基于毒理学评价方法和转基因斑马鱼myl7：egfp评价心脏发育毒性，采用ROS染色、ELISA、吖啶橙（AO）染色、免疫荧光等方法筛选、验证相关分子通路并最终锁定到氧化应激和凋亡通路，通过RES干预进一步明确该通路在FEN致心脏毒性中的作用。**结果** （1）FEN所致一般发育毒性：死亡率升高、畸形率升高、心率降低、自发活动异常、体长缩短。（2）心脏毒性：FEN所致的心脏毒性主要表现为心动过缓、

环形结构消失、房室距离增加、心室体积及相关基因表达异常。(3)FEN激活氧化应激:ROS水平升高、过氧化物酶水平异常(MDA↑,SOD↓,CAT↓)、相关基因表达异常。(4)FEN诱发心肌细胞凋亡:AO染色显示心肌细胞、凋亡基因表达升高、心肌细胞Cleaved Caspase-3蛋白表达升高。(5)RES对FEN所致心脏毒性的保护作用:RES可显著抑制FEN诱导的氧化应激和心肌细胞凋亡,显著改善心脏毒性和发育毒性,进一步确认了氧化应激和凋亡在FEN所致心脏毒性中的关键作用。**结论** FEN可激活氧化应激,诱发心肌细胞凋亡,导致心脏结构和功能异常。研究结果有助于阐明FEN暴露的心脏毒性机制,为拟除虫菊酯类杀虫剂的发育毒性研究提供新的思路和干预策略。

关键词: 氰戊菊酯; 心脏毒性; 白藜芦醇; 氧化应激; 凋亡; 斑马鱼

基金项目:2025年江苏省高等学校大学生创新训练计划项目(X202510315283);现代毒理学教育部重点实验室(南京医科大学)开放课题;江苏省自然科学基金(BK20241103)

通讯作者:刘春兰, E-mail: chunlanliu@jshvc.edu.cn

T03-0001

纳米铁制剂的生物分析策略

廖玉玲, 谢雪晴, 林俊粒*

(广州湾区生物医药研究院, 广东莱恩医药研究院有限公司, 广东省药物非临床评价与研究重点实验室, 国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心,创新药物评价与研究广东省工程研究中心, 广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心, 广东 广州 510990)

摘要: 缺铁性贫血(IDA)是全球最常见的营养缺乏性疾病之一。当机体铁供需失衡时,储存铁耗竭,继而功能铁(红细胞内铁)缺乏,最终引发IDA。常见的IDA治疗药物分为口服铁剂(例如琥珀酸亚铁、硫酸亚铁、富马酸亚铁等)和静脉铁剂(例如蔗糖铁、羧基麦芽糖铁、右旋糖酐铁等)。其中,静脉铁剂即纳米铁制剂,是一种糖-铁复合物的胶体溶液,糖-铁复合物由三价铁氢氧化物聚合体核心和碳水化合物外壳组成。作为一种典型的"非生物复杂药物",其具有不同于传统小分子药物的复杂结构与体内行为,这给传统的生物分析带来了挑战。

生物基质(例如血浆、组织匀浆、细胞裂解液等)中纳米铁制剂的铁以三种形式存在,包括游离铁、弱结合铁和被包裹的稳定铁核,三者之间存在体内动态转化。传统分析方法如邻菲啰啉分光光度法、原子吸收光谱法等仅能测定总铁浓度,而无法对铁形态进行区分。电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)具有超高灵敏度元素检测能力,已成为当前纳米铁生物分析的主力工具,可直接定量临床血浆、组织样本中的纳米铁药物,同时监测体内铁形态的动态转化,为纳米铁制剂的药代动力学研究提供了直接检测手段。目前发展出了多种以电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)为基础的生物分析策略,包括超滤-ICP-MS(UF-ICP-MS)、液相色谱-ICP-MS(LC-ICP-MS)、单颗粒-ICP-MS(SP-ICP-MS)、毛细管电泳-ICP-MS/MS(CE-ICP-MS/MS)法等。其中,UF-ICP-MS法是利用超滤将血清样品中的不同形态的铁进行分离,再以ICP-MS分别定量各组分中的铁含量,而LC-ICP-MS法则是将液相色谱的分离能力与ICP-MS的元素检测能力相结合,可在一次运行中同时完成纳米铁制剂的直接定量以及释放铁的形态分析。SP-ICP-MS是近年来新兴的纳米分析技术,可实现单颗粒水平的纳米铁计数、粒径分布检测与浓度定量,精准识别生物基质中完整纳米颗粒的存在状态,区分颗粒态与离子态铁信号,有效规避内源铁干扰。CE-ICP-MS/MS可精准分析血清中纳米铁与蛋白的结合复合物,阐释纳米铁进入体内后的界面互作与形态演变规律,适用于复杂生物基质的微量样品分析,具有低样本消耗量、高分离分辨率的优势。此外,电子顺磁共振(EPR)可作为正交验证技术,特异性定量外源纳米铁含量,校正元素分析结果,提升检测准确性。

综合来说,纳米铁制剂作为一类重要的非生物复杂药物,其生物分析策略的建立既是科学问题,也是监管需求。面对内源性铁干扰、纳米颗粒动态转化、多形态共存等核心挑战,单一分析技术无法满足要求。未

来的生物分析策略应以全链条评价为目标，重视多技术联用和正交表征，为纳米铁制剂的质量控制、安全性评价和临床合理应用提供坚实的技术支撑。

关键词：纳米铁制剂；缺铁性贫血；生物分析

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：廖玉玲，硕士，电话：13272321243，E-mail：2162371955@qq.com

通讯作者：林俊粒，副主任药师/博士，药代毒代高级总监，E-mail：linjunli@lewwin.com.cn，电话：15017556829

T03-0002

靶向荧光造影剂的研究进展

冯毓譞，谢雪晴，林俊粒*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：实体瘤外科手术中，由于肉眼难以辨识微小病灶及肿瘤浸润边界，切缘阳性率高达15% ~ 60%，显著增加术后复发风险。荧光引导手术（fluorescence-guided surgery, FGS）凭借无电离辐射、实时可视化及高灵敏度等优势，已成为推动外科手术精准的重要技术路径。其中，近红外靶向荧光造影剂是突破传统荧光造影剂假阳性高、信噪比低等瓶颈的关键。目前，其分子设计策略主要涵盖被动靶向、主动靶向及可激活靶向三大类，本文主要对不同类别的靶向荧光造影剂的靶向原理、特点以及代表药物研究进展进行综述。

被动靶向荧光造影剂：此类造影剂依托肿瘤特有病理生理特征实现病灶富集，富集途径包括增强渗透与滞留效应（enhanced permeability and retention effect, EPR）、代谢差异响应及非特异性蛋白结合等机制。然而，受限于简单的靶向机制，该类造影剂普遍存在肿瘤特异性较低、背景信号较高的劣势。基于EPR设计的吲哚菁绿（indocyanine green, ICG）是FDA批准最早且应用最成熟的荧光造影剂。针对其局限性，目前优化策略主要包括采用纳米载体包裹增加肿瘤蓄积或细胞摄取，以及联合药理手段调节肿瘤微环境等以改善EPR效应。此外，基于代谢差异响应和非特异性蛋白结合途径的造影剂尚无获批产品，但相关研究正日益深入。

主动靶向荧光造影剂：该类造影剂通过造影剂与特异性配体相偶联、或利用可靶向材料，实现高精度的病灶定位，兼具高灵敏度与特异性富集优势。根据偶联结构分子量大小，主要分为两类：① 小分子量的偶联造影剂：以首个FDA获批的靶向造影剂Pafolicanine（Cytalux）为代表，适用于卵巢癌及肺癌。其特点是分子量小、穿透性佳、免疫原性低、肾脏清除快，给药数小时即可获得最佳信噪比。② 大分子量偶联造影剂：以西妥昔单抗-IRDye 800CW为代表，目前处于临床研究阶段，适用于头颈部鳞癌及胰腺癌。此类造影剂保留时间长，适合复杂耗时手术，但背景清除慢、通常需术前数天给药且存在免疫原性风险。此外，以七甲川花菁类小分子IR-808DB自身靶向材料的造影剂为代表，经结构修饰后脂溶性显著提高，可穿透线粒体膜，兼具靶向与治疗的应用潜力。

可激活靶向荧光造影剂：此类造影剂又称智能探针，其设计原理是利用肿瘤微环境特征（如酸性pH、缺氧状态、高表达的蛋白水解酶等）选择性激活荧光基团。在生理条件下，荧光基团处于荧光猝灭状态；进入肿瘤微环境后被激活并产生显著增强的信号，因而具有极低的背景噪声和极高的信噪比。代表药物Pegulicianine（LUM015）是首个FDA批准的可激活靶向荧光造影剂，适应症为乳腺癌。该药物基于组织蛋白酶激活的设计使其具有多种实体瘤的适用性。在结构上，大分子量PEG链的偶联，一定程度避免了激活后小分子产物易弥散而降低切缘空间分辨率的痛点。

近年来，靶向荧光造影剂的研发进展迅速，但仍面临靶向机制普适性不足、监管法规缺乏针对性以及配套成像设备普及率低等挑战，制约了其临床转化。未来的研发前沿将聚焦多靶点联合探针、近红外二区高亮度荧光分子、多模态诊疗一体化制剂。随着更多靶向探针成功通过临床试验并获批上市，FGS技术必将推动外科手术向更高水平的精准化迈进。

关键词：荧光造影剂；荧光引导手术；被动靶向；主动靶向；可激活靶向

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：冯毓譞，硕士，E-mail：fengyuxuan@lewwin.com.cn

通讯作者：林俊粒，副主任药师/博士，药代毒代高级总监，电话：15017556829，E-mail：linjunli@lewwin.com.cn

T03-0003

靶向脂肪小核酸药物的研究进展

张菀凌，谢雪晴，林俊粒*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：全球肥胖与代谢性疾病持续攀升，脂肪组织在肥胖状态下会发生特征性病理性改变，成为干预肥胖及并发症的靶组织。而小核酸药物的出现，为实现脂肪组织的精准靶向干预提供了全新路径。小核酸药物包括小干扰RNA（siRNA）、反义寡核苷酸（ASO）、微小RNA（miRNA）等，可在转录后精准调控脂肪代谢相关基因表达。

靶向脂肪小核酸主要通过调控三大通路发挥代谢调控效应。INHBE-ALK7信号轴是当前临床进展最快的靶标通路，而沉默INHBE或ALK7可显著促进脂肪降解、减少内脏脂肪、提升胰岛素敏感性。脂肪分化与产热通路包括PPARγ、C/EBPα、UCP1等，抑制前脂肪细胞分化并激活棕色脂肪产热，提升能量消耗。脂肪炎症通路靶向TNF-α、IL-6、TGF-β1等，改善脂肪组织慢性炎症。

早期小核酸递送以肝靶向GalNAc siRNA为代表，其依赖的去唾液酸糖蛋白受体（ASGPR）仅高表达于肝细胞，难以在脂肪组织富集，仅能通过沉默肝脏INHBE实现间接全身代谢调控，无法直接作用于脂肪细胞，对局部脂肪及内脏脂肪调控不足。同时脂肪组织血管密度低、细胞膜脂质含量高、药物易被肝脏截留，长期制约小核酸靶向递送。近年来，随着脂肪酸偶联、脂肪特异性配体及多肽纳米载体的发展，脂肪靶向递送效率显著提升。脂肪酸偶联siRNA通过棕榈酸/硬脂酸修饰，实现皮下注射后优先富集于白色脂肪，单次给药疗效持续3个月以上。该策略无需复杂载体即可突破脂肪组织递送屏障，直接靶向沉默脂肪细胞内的ALK7等关键代谢靶点。多肽纳米载体适用于局部注射，可在皮下脂肪滞留缓释，降低全身暴露。外泌体与水凝胶载体仍处于临床前阶段，未来有望进一步提升组织选择性与长效性。

靶向脂肪小核酸药物以单纯性肥胖、腹型肥胖为核心适应症，可选择性减少内脏脂肪堆积而不影响机体瘦体重，同时对2型糖尿病、胰岛素抵抗、血脂紊乱及非酒精性脂肪病变等并发症发挥协同调控作用。当前小核酸药物通过序列优化、低免疫原性递送系统迭代，已大幅降低脱靶毒性与非靶器官暴露风险。后续随着长期毒理验证与安全评价体系完善，这类高组织选择性的小核酸药物将逐步进入临床，为代谢疾病提供兼具疗效与安全保障的全新治疗选择。

关键词：小核酸药物；脂肪靶向；siRNA；肥胖

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：张菀凌，硕士，E-mail：zhangwanling@lewwin.com.cn

通讯作者：林俊粒，副主任药师/博士，药代毒代高级总监，电话：15017556829，E-mail：linjunli@lewwin.com.cn

T03-0004

LW2537体外3T3中性红摄取光毒性试验研究

代彩玲，戴梦雨，杨　威，郭健敏*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，从化区抗感染药物研究与评价工程技术研究中心，广东　广州　510990）

摘要：目的　光毒性是指作用于机体的物质经暴露于光线后诱发或增强的毒性反应，体外3T3中性红摄取光毒性试验可以用于鉴别受试物暴露于光照后由活性化学物质诱导产生的潜在光毒性。根据OECD. Guideline for testing of chemicals，432：*in vitro* 3T3NRU phototoxicity，选择3T3成纤维细胞，通过测定其经LW2537和紫外线照射联合作用后吸收中性红能力的变化，判断LW2537是否具有体外光毒性。**方法**　选用BALB/3T3小鼠胚胎成纤维细胞作为实验系统，设阳性对照（氯丙嗪盐酸盐）组、KHN707组（最高检测浓度为250 mg·L^{-1}），每组8个浓度，设6个复孔。第一天进行铺板操作，96孔细胞培养板中加入100 μL细胞悬液，培养约24 h；第二天，每孔分别加入不同浓度的受试物或阳性对照品，在37 ℃、5%CO_2条件下加湿培养约1 h后，将其中一块板置于光强度为（1.7 ± 0.2）mw/cm^{2}的UVA条件下照射至剂量达5.0 J/cm^2，另一块板置于室温避光条件下培养相同时间。第三天进行中性红摄取试验，并用酶标仪在540 nm下测定各孔中性红提取物的吸光度值（$A_{540\ nm}$）。整理测得的吸光度值，使软件Phototox（Version 2.0）进行计算受试物的IC_{50}、PIF、MPE。**结果**　阳性对照（氯丙嗪盐酸盐）组检测后的*A*值经软件Phototox（Version 2.0）计算MPE值为0.808，PIF值为38.868，结果预测为有光毒性。LW2537受试物组检测后的*A*值结果表现为无细胞毒性，经软件Phototox（Version 2.0）计算后的PIF值无法得到，MPE值为−0.242（<0.1），结果预测无光毒性。**结论**　在本试验条件下，受试物LW2537（最高检测浓度为250 mg·L^{-1}）体外3T3中性红摄取光毒性试验结果预测无光毒性。

关键词：光毒性；3T3成纤维细胞；LW2537；氯丙嗪盐酸盐

T03-0005

人脐带间充质干细胞对膝骨关节炎的安全性评价案例分享

黄羽静，温玉莹，郭健敏，杨　威*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东　广州　510990）

摘要：目的　膝骨关节炎（KOA）是中老年人常见的退行性关节病，传统对症治疗难以逆转软骨退化。临床研究显示，关节腔内注射人脐带间充质干细胞可改善轻中度KOA患者关节功能、缓解疼痛，并促进软骨修复，且安全性良好，不良反应多为轻微且自限性，提示其在适宜人群中具有较好的风险获益比。本试验通过观察重复关节腔注射给予LW2541后，正常SD大鼠和免疫缺陷M-SRG大鼠产生的毒性反应及其严重程度，初步判断主要毒性靶器官或靶组织及其损害的可逆性，探索无毒反应剂量，为其他安全性评价实验和临床用药提供基础数据。**方法**　SD大鼠随机分为溶媒对照组、LW2541低（1 × 10^6 cells/只/次）、高（4 × 10^6 cells/只/次）剂量组，主试验每组30只动物，卫星组10只动物，雌雄各半。M-SRG大鼠随机分为溶媒对照组、LW2541低（1 × 10^6 cells/只/次）、高（4 × 10^6 cells/只/次）剂量组，主试验每组30只动物，高剂量组设卫星组动物10只，雌雄各半。每两周给药一次，连续6周，共给药4次，给药体积为0.1 mL/关节，检查项目包

括临床观察、摄食量、体重、眼科、血液学、凝血功能、血液生化学、骨髓细胞分类、尿常规、病理组织学等检查等。**结果** SD大鼠：(1)临床观察结果：试验期间，SD大鼠关节腔重复给予低、高剂量的LW2541，均可引起给药部位膝关节轻微至轻度关节肿胀。恢复期可恢复。(2)摄食量、体重、血液学及凝血功能、血液生化、骨髓细胞分类检查、尿常规检查、脏器重量及脏器系数结果：各指标未见与受试物相关的毒理学改变。人源细胞、T淋巴细胞亚群、细胞因子、免疫球蛋白检测、免疫器官病理学检查均未见与受试物相关的免疫毒性。(3)病理学检查结果：给药末期，关节腔可见给药部位滑膜轻微至中度单个核细胞浸润，中度混合细胞炎症，轻度至中度单个核细胞炎症。受试物组发生率及严重程度均明显高于溶媒对照组，但未见明显的剂量-反应关系。恢复期结束，关节腔滑膜炎症有所恢复或减轻。M-SRG大鼠：(1)临床观察结果：M-SRG关节腔重复给予低、高剂量的LW2541后，第3次或第4次关节腔给药后给药部位膝关节可见轻度肿胀，肿胀现象的发生频率和严重程度在各组间未见明显差异，部分动物关节肿胀症状在恢复期可恢复或趋于恢复。(2)眼科检查、体重、摄食量、血液学及凝血功能、骨髓细胞分类检查、尿常规、脏器重量及脏器系数、脏脑系数结果：各指标未见与受试物相关的毒理学改变。(3)病理学检查结果：给药末期，LW2541关节腔给药低、高剂量组可见给药部位关节腔轻微至轻度成纤维细胞增生；恢复期，LW2541关节腔给药高剂量组可见给药部位关节腔轻微至轻度结缔组织增生。(4)伴随生物分布结果：给药末期，LW2541关节腔给药高剂量组受试物主要分布在给药部位；在骨骼肌中分布较低；在全血、大脑、心、肝、脾、肾、肺、脊髓、睾丸、附睾、卵巢、淋巴结、肾上腺、骨髓、小肠中未检测出分布。**结论** 在本研究条件下，LW2541低、高剂量组关节腔给药后均可引起部分SD大鼠/M-SRG大鼠给药部位膝关节轻微至轻度关节肿胀。SD大鼠组织病理学主要表现关节腔可见给药部位滑膜轻微至中度单个核细胞浸润，中度混合细胞炎症，轻度至中度单个核细胞炎症，未见明显的剂量-反应关系。在恢复期结束，临床观察和大体病理学检查可见关节肿胀症状基本都恢复，组织病理学结果显示关节腔滑膜炎症有所恢复或减轻。LW2541关节腔剂量组炎症反应考虑为重复给药操作的机械损伤，同时LW2541的“异种移植免疫排斥反应”也可能导致关节炎症。可认为无毒理学意义。M-SRG大鼠组织病理学显示给药部位关节腔轻微至轻度成纤维细胞增生；恢复期，LW2541关节腔给药高剂量组可见给药部位关节腔轻微至轻度结缔组织增生。M-SRG大鼠给药部位的变化推测与重复给药操作的机械损伤以及受试物的药理作用有关，可认为无毒理学意义。

综上所述，LW2541关节腔注射治疗关节炎时，可能引起可控的一过性关节炎症(可引发一种轻微至轻度、局限在给药关节、且可逆的局部刺激性炎症反应)。

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室(2024)；国家科技创业领军人才(SQ2024RA3E000198)

第一作者：黄羽静，广东莱恩医药研究院有限公司(广东省药物非临床评价研究企业重点实验室)，电话：18377373711，E-mail：huangyujing@lewwin.com.cn

通讯作者：杨威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，(020)87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0006

LW2541细胞注射液在免疫缺陷小鼠体内的组织分布：从定性到定量的探索试验研究

秦筱津，代彩玲，温玉莹，杨 威，郭健敏*

(广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990)

摘要：目的 近年来，人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)因在改善关节功能、促进软骨修复方面展现出

巨大潜力，成为膝骨关节炎治疗的研究热点。LW2541为一款处于研发阶段的人脐带间充质干细胞注射液。根据ICH S12及国家药监局《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》的要求，细胞产品的生物分布评价应采用多种特异性技术手段进行交叉验证。本研究旨在结合活体荧光成像的动态监测与定量PCR的微观定量优势，评价NCG小鼠尾静脉注射LW2541的体内组织分布特征、靶向蓄积及暴露风险，为其安全性评价及临床转化提供坚实的数据支持。**方法** （1）宏观动态定性研究：选取NCG小鼠6只（雌雄各半），尾静脉注射DiR荧光标记的LW2541，于给药前及给药后D1~D28使用小动物活体成像系统连续监测荧光信号消长，D28处死小鼠进行离体脏器成像。（2）微观定量研究：选取NCG小鼠72只（雌雄各半），尾静脉注射LW2541。于给药后D1、D3、D7、D14、D21、D28分批安乐死，采集全血及大脑、心、肝、脾、肺、肾、脊髓、生殖腺等16种组织样本。采用经方法学验证的高灵敏度q-PCR法进行绝对定量分析LW2541含量。**结果** （1）活体成像定性结果：静脉给药后，LW2541迅速分布于肝、脾、肺及骨髓等血流丰富器官。随后，各脏器荧光信号随时间推移呈明显的下降和清除趋势，至给药后28 d，活体及离体主要脏器均已无明显荧光信号蓄积。（2）q-PCR绝对定量结果：给药后D1，LW2541浓度由高到低依次为：肺脏>骨骼肌>心脏；给药后D3，全血及各组织浓度均低于定量下限；给药后D7~D21，仅在个别动物的肝脏、脊髓、骨骼肌或生殖腺中检出极微量的受试物残留；至给药后D28，所有存活动物全血和各组织中，LW2541浓度均完全低于定量下限。**结论** 本研究表明，活体成像技术与q-PCR技术在细胞药物的分布评价中互为补充、印证。研究结果表明，即使在静脉给药的全身暴露条件下，LW2541仅在肺部短暂滞留后便被迅速清除，至第28天已无任何药物蓄积，表明该受试物在体内不存在非靶向长期蓄积的风险，为其后续的系统性安全性评价及临床转化提供了数据支持。

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：秦筱津，广东莱恩医药研究院有限公司（广东省药物非临床评价研究企业重点实验室），电话：15295893136，E-mail：qinxiaojin@lewwin.com.cn

通讯作者：郭健敏，硕士导师/正高级工程师，广东莱恩医药研究院有限公司副总裁兼科技总经理，电话：18028620702，（020）87998656，E-mail：guojianmin@lewwin.com.cn

T03-0007

LW2578对人乳腺癌MDA-MB-468细胞荷瘤NCG小鼠单次静脉给药毒性试验研究

张玉莹，黄羽静，温玉莹，郭健敏，杨　威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东　广州　510990）

摘要：目的　LW2578注射液为一款处于研发阶段的人IL-15 NK细胞注射液，是一类通过IL-15信号通路增强NK细胞抗肿瘤活性的细胞治疗产品；本试验观察单次给予LW2578注射液后对人乳腺癌MDA-MB-468细胞荷瘤的NCG小鼠所产生的急性毒性反应及死亡情况，探索LW2578注射液的最大耐受剂量，为其他安全性评价实验和临床用药提供基础数据。**方法**　试验选取4 ~ 6周龄、适应性观察合格的SPF级NCG小鼠，右腋下皮下接种MDA-MB-468细胞（约1×10^7 cells/0.1 mL/只）进行造模，接种后每天进行观察，临床观察确定模型动物腋下形成明显肿块时，荷瘤模型成功。动物按体重和性别均衡随机分组，用于正式试验。试验共设3个组别，分别为模型对照组、LW2578低剂量组（1×10^9 cells/kg）以及、LW2578高剂量组（2.5×10^9 cells/kg），每组20例动物，雌雄各半。动物分组后按设定组别按10mL/kg单次静脉注射给予细胞或溶媒，给药后连续观察至少4 h，之后每日临床观察2次，重点观察动物的精神行为、呼吸、自主活动、毛发、腺体分泌、粪便、中毒反应和动物死亡情况等；同时按计划进行体重和摄食量测量以及监控肿瘤的生长

情况。动物在D1、D4、D8、D15（给药当天记为D1）分别每组选一半动物进行眼眶静脉丛采血，用于人源细胞因子检测；在D29进行剖检，采集血液进行血液学、血液生化学、骨髓细胞分类等各项检查，固定大体解剖检查异常脏器进行组织病理学检查。**结果** 与模型对照组相比，单次静脉注射不同剂量LW2578注射液后，各剂量组临床观察、体重、摄食量结果未见与受试物相关的具有毒理学意义的变化；血液学、血液生化学、骨髓细胞分类检查各指标未见与受试物相关的毒理学改变；人源细胞因子IFN-γ含量均在给药后出现升高，于D4出现峰值后回落，于D29恢复正常；病理学检查未发现受试物相关的异常变化。**结论** 在本试验条件下，在本试验条件下，LW2578注射液在1×10^9 cells/kg、2.5×10^9 cells/kg的剂量，单次静脉注射给药后，临床观察、摄食量、体重、血液学、血液生化学、骨髓细胞分类、人源细胞因子、以及病理学检查均未产生明显毒理学意义的变化。LW2578注射液对NCG小鼠单次给药的最大耐受剂量>2.5×10^9 cells/kg。

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：张玉莹，广东莱恩医药研究院有限公司（广东省药物非临床评价研究企业重点实验室），电话：13288770867，E-mail：zhangyuying@lewwin.com.cn

通讯作者：杨 威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司董事长，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0008

从“预通知”到“零通知”：FDA首次在华实施GLP Unannounced Inspection的过程分享与质量管理体系应对

吴紫君，李腊梅，王思铭，郭健敏，雷夏凌*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：2025年5月6日，美国FDA正式宣布扩大境外生产设施“未经宣布的检查”（Unannounced Inspection）的适用范围，明确要求外国企业须与美国本土企业接受同等标准的无预警监管，此举终结了境外企业长期享有的检查前预先通知的“双重标准”。中国作为FDA海外检查的试点地区之一，率先面临这一监管模式的重大变革。本文旨在系统分享FDA新规实施后首次在中国药物非临床安全性评价（GLP）机构开展Unannounced Inspection的全过程，为国内毒理学及药物安全评价实验室应对国际监管新常态提供实战参考。

本机构作为FDA新规落地后首批接受检查的中国GLP实验室，在未收到任何书面或口头预先通知的情况下，于检查当日接待了FDA调查官团队。检查流程严格遵循FDA调查操作手册（IOM），采取“抵达即启动”的高强度节奏。涵盖从首次会议、设施巡查、记录审查到末次会议的完整时间线与关键核查节点。检查期间，FDA调查官重点针对电子原始数据的真实性与不可篡改性进行了高强度验证。与传统的“有因检查”或“预定检查”不同，本次“零通知”模式大幅压缩了机构的资料准备窗口期，高度依赖机构日常质量管理体系的即时响应能力。

FDA境外检查模式从“预通知”向“零通知”的全面转型，对国内GLP机构的数据完整性管理体系提出了“全天候战备”级要求。本次首次在华Unannounced Inspection的顺利通关，实证了中国毒理学及药物安全性评价机构的合规水平已具备接轨国际最高监管标准的能力。建议国内同行将“迎接零通知检查”从一次性事件转化为常态化质量管理的核心内驱力，重点关注电子记录的全生命周期管理与人员现场应答心理素质建设，以确保在国际多中心临床试验与药品注册申报中持续占据主动地位。

关键词：FDA；Unannounced Inspection；GLP；数据完整性；质量管理体系

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：吴紫君，质量保证负责人，制药工程师，电话：15622330313，E-mail：1062435377@qq.com

通讯作者：雷夏凌，高级工程师，广东莱恩医药研究院有限公司高级副总经理，E-mail：leixialing@lewwin.com.cn

T03-0009

基于风险的计算机化系统差异化验证策略

李腊梅，吴紫君，郭健敏，雷夏凌*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：随着毒理学研究日益依赖于色谱数据系统、动物行为学分析软件、实验室信息管理系统等计算机化工具，确保这些系统的可靠性、安全性与数据完整性已成为实验室质量体系建设的核心议题。然而，不同类型和用途的计算机化系统在功能复杂度、定制化程度及对研究结果的潜在影响上存在显著差异，采用“一刀切”式的传统验证模式往往导致资源浪费或验证深度不足，难以在合规性与操作效率之间取得平衡。针对这一现实困境，我们在长期实践中探索并建立了一套基于风险评估的差异化计算机化系统验证管理策略。

首先根据软件的可配置性和开发模式将系统划分为基础设施软件、不可配置软件、可配置软件和定制应用软件四个层级，明确各类系统的基本验证框架——从仅需安装确认到涵盖用户需求、设计、开发、测试全环节的深度验证。

在此基础上，引入前期风险评估机制，从数据完整性影响、权限与访问控制、审计追踪能力、数据质量及合规风险等方面，综合评估风险的发生概率与可探测性，将系统判定为高、中、低三个风险等级，并据此动态调整验证范围与测试深度。进而构建系统类别与风险等级交叉匹配的差异化验证矩阵：对于低风险系统，允许简化测试项目或采用供应商验证资料；对于高风险系统，则强制增加性能确认、接口测试及完整的自定义功能测试，以确保验证投入与实际风险相匹配。

与此同时，对验证团队的人员职责、交付文档（包括验证方案、报告、偏离记录、标准操作规程等）以及验证实施流程（涵盖安装测试、运行测试、性能测试三阶段）提出标准化要求，并明确再验证管理、变更控制和偏差处理等全生命周期管理规则。

通过将系统分类的“结构化基线”与风险评估的“动态调节”有机结合，这一管理框架既为毒理学实验室提供了清晰可操作的验证路径指引，又赋予其根据具体场景灵活调整的空间，从而在确保数据完整性与法规符合性的前提下，有效优化验证资源分配，为毒理学研究的高质量开展奠定坚实的技术与管理基础。

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：李腊梅，QA，质量保证部副主任，电话：15202016248，E-mail：978688364@qq.com

通讯作者：雷夏凌，高级工程师，广东莱恩医药研究院有限公司高级副总经理，电话：13610097140，（020）87998027，E-mail：leixialing@lewwin.com.cn

T03-0010

浅谈Provantis系统生殖Ⅱ段模块的运用关注点

王思铭，吴紫君，郭健敏，雷夏凌*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：在胚胎-胎仔发育毒性试验（Ⅱ段）中，使用Provantis系统进行实时数据采集，显著降低了传统纸质记录与资料整理环节的出错风险，不仅有效提升了工作效率，也进一步保障了研究数据的真实性、准确性、完整性与可追溯性，从而使试验全过程更好地符合GLP的要求。下文将就Provantis系统生殖毒性模块在数据采集过程中需重点关注的事项进行分享。

（一）方案定义及数据采集：相较于一般重复给药毒性试验，胚胎-胎仔发育毒性试验（Ⅱ段）在设计及操作上更为复杂，故可借助Provantis系统实现全流程数据管理，因此，在方案定义阶段必须明确交配与给药方法、受孕天数、剖宫检查及胎儿结构评估等关键环节以确保数据完整可靠；方案经QAU审核SD批准后，技术人员按设定方案生成涵盖配对确认、分笼、剖腹产、着床检查及外观/内脏/骨骼检查等操作任务并执行数据采集，采集如遇异常情况应立即报告SD，协同系统管理员与供应商解决，同时QAU应定期介入检查，并及时向专题负责人和机构负责人汇报情况。

（二）统计分析：根据研究特点，使用Provantis系统“表格与统计”模块进行结果统计分析时，应建立适配的统计模板表格并准确选择动物时期、数量、时间段及统计方法，以减少由于人工输入数据统计分析带来的错误风险、真实反映研究结果；QAU应对生成后的数据报告进行审核，确保统计结果的准确性、一致性。

（三）系统词库：系统词库是研究数据采集过程中不可缺乏的环节，只有词库中包含专业术语，才能精准、直接的反映研究观察结果，若采集过程中出现没有合适的词条，应按SOP程序，申请在系统词库中增加相应的词条。同时也应定期对系统词库进行维护，确保词条客观、精准、全面。

综上，针对生殖Ⅱ段试验流程繁琐、数据量大的特点，熟练掌握Provantis系统的关键应用要点，不仅能保障数据的真实性、完整性与可追溯性，还能显著减少系统及人为失误，从而全面提升试验质量与效率，确保最终结果的可靠可信。

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：王思铭，质量保证人员，助理工程师，电话：15915889205，E-mail：siming_wong@yeah.net

通讯作者：雷夏凌，高级工程师，广东莱恩医药研究院有限公司高级副总经理，电话：13610097140，（020）87998027，E-mail：leixialing@lewwin.com.cn

T03-0011

生物制品1类siRNA新药对SD大鼠重复吸入给药毒性探索试验研究

欧阳成仁，黄 浪，覃超梅，黄远铿，柳 璐，雷夏凌，郭健敏，杨 威*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 LW2585及LW2585-01为生物制品1类小干扰RNA（small interfering RNA, siRNA）创新药，拟通过雾化吸入给药用于治疗男性性功能障碍。siRNA作为一类新型核酸类生物治疗药物，可通过

RNA干扰（RNA interference, RNAi）机制特异性降解靶mRNA，从而沉默靶基因表达，具有靶点明确、设计灵活、长效作用等独特优势。然而，siRNA分子量大、携带负电荷、易被核酸酶降解，且其体内过程涉及复杂的递送、分布与免疫识别环节，传统给药途径往往难以兼顾疗效与安全性。雾化吸入给药方式可使药物直接沉积于肺部靶器官，具有局部起效快、靶向性强、全身暴露可控的潜在优势，同时可规避肝脏首过效应与胃肠道核酸酶降解，是提高siRNA类药物肺部递送效率的重要策略。鉴于吸入给药后药物在肺部的沉积分布、跨膜摄取及全身暴露特征与传统给药途径存在显著差异，且siRNA类药物本身可能涉及先天免疫激活、补体激活、脱靶效应及肺部局部耐受性等特殊安全性风险，对该类药物重复吸入用药的非临床安全性进行系统评估尤为必要。本研究通过SD大鼠重复吸入给药毒性探索试验，观察每4周给药1次、共给药2次后动物产生的可能毒性反应及其严重程度，明确主要毒性靶器官或靶组织，同时考察药物在动物体内的暴露情况和组织分布特征，为重复给药的风险评价提供依据，为临床人用安全剂量设计和主要监测指标的选择提供参考，为该siRNA创新药的进一步开发奠定毒理学基础。**方法**　选用SPF级雄性SD大鼠114只，按体重均衡随机分为7组，分别为空白对照组、LW2585低、中、高剂量组及LW2585-01低、中、高剂量组，每组12只主试验动物；另增设LW2585及LW2585-01各剂量卫星组，每组5只，用于毒代动力学检测及组织分布取材。采用精准气溶胶吸入给药系统进行雾化吸入给药，每4周给药1次，共给药2次。LW2585低、中、高剂量组吸入时长分别为11、32、95 min，对应实际递送剂量为17.66、48.42、139.75 mg·kg^{-1}；LW2585-01低、中、高剂量组吸入时长分别为11、32、95 min，对应实际递送剂量为17.90、52.59、150.39 mg·kg^{-1}。试验期间每日进行临床观察，定期测定体重及摄食量；首、末次给药后对卫星组动物进行毒代动力学采血，给药期末24 h采集肺、心、肝、肾、脾、脑等多脏器进行组织分布研究；给药中期及末期处死主试验组动物，进行血液学、凝血功能、血液生化学、肺功能、脏器重量及脏器系数、病理学等系统检查。**结果**　（1）临床观察：各组动物临床观察均未见明显异常。（2）体重及摄食量：各组动物体重增长及摄食量均未见与受试物相关的异常改变。（3）血液学、凝血功能及血液生化学：各组各项指标均未见与受试物相关的具有毒理学意义的改变。（4）肺功能：各组动物通气功能、气道阻力等肺功能指标均未见受试物相关异常。（5）脏器重量及脏器系数：各组动物主要脏器重量及脏器系数均未见与受试物相关的具有毒理学意义的改变。（6）病理学检查：给药中期空白对照组5/6例动物、LW2585高剂量组5/6例动物、LW2585-01高剂量组3/6例动物见肺脏血管周或/和肺泡腔、胸膜下单个核细胞浸润；给药末期空白对照组4/6例动物、LW2585高剂量组4/6例动物、LW2585-01高剂量组3/6例动物见肺脏血管周或/和肺泡腔、胸膜下单个核细胞浸润，以上病变未见明显组间差异，考虑可能为吸入操作引起的相关病变，与受试物无关。另外，各组个别动物见肝脏微小肉芽肿等病变，判断为自发背景病变或偶发病变。（7）毒代动力学及组织分布：受试物经吸入给药后可在肺部及全身各脏器中检出，暴露水平呈剂量相关性。**结论**　本试验条件下，LW2585及LW2585-01以不同吸入时长对SD大鼠重复吸入给药，在17.66～139.75 mg·kg^{-1}（LW2585）和17.90～150.39 mg·kg^{-1}（LW2585-01）剂量范围内，各项检测指标均未出现与受试物相关的具有毒理学意义的改变。LW2585对SD大鼠重复吸入给药的未观察到不良反应剂量（NOAEL）为139.75 mg·kg^{-1}（吸入95 min），LW2585-01的NOAEL为150.39 mg·kg^{-1}（吸入95 min）。上述结果表明，该生物制品1类siRNA吸入制剂在试验剂量下具有良好的安全性特征，肺部未见药物相关性病理损伤，全身暴露可控，为后续临床转化及男性性功能障碍适应症的临床安全剂量设计提供了重要的非临床依据。

关键词： siRNA创新药；生物制品1类；雾化吸入；SD大鼠；非临床评价

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：欧阳成仁，广东莱恩医药研究院有限公司（广东省药物非临床评价与研究重点实验室），电话：18977321072，E-mail：qinchaomei@lewwin.com.cn

通讯作者：杨　威，教授级高级工程师/博士生导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0012

SD大鼠单次给予非甾体抗炎镇痛药物的安全药理学评价

张发福，蒙飞彪，张文强，王林仪，方美荣，马丽清，郭健敏，杨 威*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 本受试物是在研的非甾体抗炎镇痛药，在血液中被酯酶分解并转化为活性形式通过抑制前列腺素的合成而发挥镇痛作用。基于该类药物具有胃肠道刺激风险，针对该类药物特点设计了系列的安全药理试验研究，包括对SD大鼠一般行为活动的影响试验、对正常SD大鼠胃黏膜的影响试验和对无水乙醇致SD大鼠胃溃疡的影响试验，以评价受试物对大鼠中枢神经系统和消化系统的影响。**方法** （1）对SD大鼠一般行为活动的影响试验：根据动物体重、性别及功能观察组合（FOB）试验观察结果随机均衡将SD大鼠分为0、1、3、10 mg·kg^{-1}（按等效剂量折算，约相当于临床拟用剂量的0、0.22、0.66、2.22倍）剂量组，每组10只，雌雄各半，各组均按5 mL·kg^{-1}单次尾静脉注射，组间平行交替给药，采用大鼠功能组合观察（笼旁观察、手中观察、开场试验、刺激反应、神经和肌肉测量、体温测量），笼旁观察为给药后4 h内连续观察，其余观察项目在给药后5 min、30 min、1、2、4、24 h各进行1次。（2）对正常SD大鼠胃黏膜的影响试验：根据动物的体重和性别同法分组给药，给药后6 h，用异氟烷将动物麻醉，打开腹腔，结扎幽门、贲门，胃内注射5 mL 10%的福尔马林中性固定液，取全胃，再置于福尔马林中性固定液内固定20 min。然后沿胃大弯剪开，观察大鼠胃黏膜溃疡情况。（3）对无水乙醇致SD大鼠胃溃疡的影响试验：根据动物的体重和性别同法分组，给药前1 h先灌服无水乙醇1 mL/只，给药后2 h同法打开胃大弯，观察大鼠胃黏膜溃疡情况。**结果** （1）对SD大鼠一般行为活动的影响试验：与对照组相比，1、3、10 mg·kg^{-1}剂量的受试物对SD大鼠自发活动、自主神经功能、非自主性运动、神经肌肉功能、神经系统兴奋性、感觉运动功能、体温均未见明显的影响。（2）对正常SD大鼠胃黏膜的影响试验：与对照组相比，1、3、10 mg·kg^{-1}剂量的受试物对胃黏膜溃疡指数评分未见明显差异。（3）对无水乙醇致SD大鼠胃溃疡的影响试验：与对照组相比，1、3、10 mg·kg^{-1}剂量的受试物对胃黏膜溃疡指数评分未见明显差异。**结论** 在本试验条件下，（1）1、3、10 mg·kg^{-1}剂量的受试物单次给药对动物的一般行为活动未见明显的影响。（2）1、3、10 mg·kg^{-1}剂量的受试物单次给药对正常SD大鼠胃黏膜无溃疡作用，对无水乙醇致SD大鼠胃溃疡无协同作用。综上所述，本受试物在临床拟用剂量下对大鼠中枢神经系统和消化系统未显示明显的安全性风险。

关键词： SD大鼠；功能观察组合；胃黏膜溃疡

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：张发福，专题负责人，研究方向为药物药理毒理研究，广东莱恩医药研究院有限公司，电话：18819268517，E-mail：zhangfafu@lewwin.com.cn

通讯作者：杨威，教授级高级工程师/博士生导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0013

生物制品1类新药对清醒犬及SD大鼠的安全药理学评价

马丽清，蒙飞彪，王林仪，方美荣，张文强，郭健敏，杨 威*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，

国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，
广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 本品为拟用于眼部炎症治疗的滴眼液，属于1类生物制品，药物经眼局部给药后仍可能经黏膜吸收入血产生全身暴露，为充分评估潜在全身安全性风险，本研究选择静脉给药途径实现机体最大系统暴露，最大限度挖掘药物全身药理作用风险。此外，眼局部给药滴眼液，仅存在有限全身吸收，受试物靶点可与犬体内同源靶点结合，无需采用非人灵长类；同时遵循3R原则，在能够实现研究目标前提下选择可行性更强、基线数据更稳定的物种；辅以SD大鼠FOB试验系统评价中枢神经系统安全性，为其临床眼部局部给药的安全性风险控制及临床应用提供关键非临床依据。**方法** ①对清醒Beagle犬呼吸及循环系统的影响试验：选用6只正常的雌雄各半Beagle犬，采用均衡随机交叉设计，设置阴性对照及0.03、0.1、0.3 mg·kg^{-1}的剂量组，开展6周期给药试验，间隔清洗期7 d，采集给药前30 min基线指标，给药后持续监测24 h，采集给药前及给药后5 min、15 min、45 min、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h时间点数据。其中5 ~ 45 min覆盖静脉给药后药物快速分布及达峰阶段，捕捉早期一过性心血管、呼吸急性反应；2 ~ 8 h 覆盖药物主要消除相，观测峰后药效变化；12 h、24 h 用于识别迟发、持续性毒性效应。②对SD大鼠一般行为活动的影响试验：根据动物的体重、性别及FOB观察结果随机将SD大鼠分为阴性对照及0.1、0.3、0.9 mg·kg^{-1}剂量组，每组10只，雌雄各半，采用功能组合观察法（FOB），在给药后5 min、15 min、45 min、2 h、4 h、24 h时间点观察。**结果** 本品在0.03、0.1和0.3 mg·kg^{-1}剂量下给药后对清醒Beagle犬呼吸及循环系统未见有毒理学意义的影响，在0.1、0.3和0.9 mg·kg^{-1}剂量下给药后对SD大鼠中枢神经系统未见有毒理学意义的影响。**结论** 本品在临床1、3、10倍剂量下单次静脉给药对动物心血管、呼吸和中枢神经系统影响较小。

关键词： 心血管系统；呼吸系统；中枢神经系统；Beagle犬；SD大鼠

基金项目： 广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者： 马丽清，专题负责人，广东莱恩医药研究院有限公司，电话：15768986617，E-mail：maliqing@lewwin.com.cn

通讯作者： 杨威，教授级高级工程师/博士生导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0014

1.2类创新中药对清醒犬心血管系统及SD大鼠中枢神经系统的安全药理学评价

王林仪，蒙飞彪，方美荣，马丽清，张文强，郭健敏，杨 威*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，
国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，
广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 本研究受试物为在研1.2类创新中药，具有抑菌消炎、免疫调节、镇痛及促进肉芽组织生成等药理作用，临床上拟用于感染性及炎症性疾病的治疗，为充分评估潜在全身安全性风险，本研究考察受试物对清醒犬心血管系统及SD大鼠中枢神经系统的影响，为其临床应用及安全性提供基础依据。**方法** 两个种属均根据体重、性别随机均衡分为4组，即阴性对照组、受试物低、中、高剂量组，SD大鼠每组各10只，Beagle犬每组各8只，雌雄各半，单次灌胃给药。① Beagle犬：受试物给药剂量分别设置为13.44、26.88、33.6 mg生药/kg；② SD大鼠：受试物给药剂量分别设置为26.88、53.76、67.2 mg生药/kg。观察指标与检测方法：① Beagle犬心血管系统：使用EMKA无创动物生理遥测仪器监测动物给药前、给药后30 min、1、2、4、

6、8、12、24 h时间点动物的Ⅱ导联心电、呼吸、体温、无创血压等生理数据进行统计分析。② SD大鼠中枢神经系统：观察动物在给药前、给药后30 min、1、2、4和24 h对SD大鼠功能组合观察（FOB）的影响，并根据FOB观察中产生的连续性资料、等级性资料及描述性资料按观察指标分类转换评分进行统计分析。**结果** ① Beagle犬心血管系统：受试物 13.44、26.88、33.6 mg生药/kg剂量下动物给药后30 min、1、2、4、6、8、12和24 h时间点的收缩压、舒张压、平均压、呼吸频率、每分通气量降低、潮气量、吸气与呼气持续时间比、体温、PR间期、心率、QRS时程、ST段平均电压值、T波最大电压值、QT间期、校正的QT间期（QTcF）等检测指标均未见具有毒理学意义的影响。② SD大鼠中枢神经系统：受试物 26.88、53.76、67.2 mg生药/kg剂量下动物给药后30 min、1、2、4和24 h时间点的自发活动、自主神经功能、非自主性运动、神经肌肉功能、神经系统兴奋性、感觉运动功能转换评分及体温相同或相近，均未见明显差异。**结论** 受试物各剂量下（相当于成人临床拟用量的1、3、10倍剂量）对单次灌胃给药后的清醒Beagle犬心血管系统和SD大鼠中枢神经系统未见有毒理学意义的影响。

关键词：心血管系统；中枢神经系统；FOB观察

第一作者：王林仪，专题负责人，从事药物药理毒理研究，广东莱恩医药研究院有限公司，电话：17331178205，（020）87998106，E-mail：wanglinyi@lewwin.com.cn

通讯作者：杨威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

T03-0015

3.1类中药新药对幼龄大鼠重复给药毒性剂量试验探索（DRF）研究

颜 静，张文强，张发福，唐瑞欣，郭健敏，杨 威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 本研究制剂为中药3.1类制剂，是基于古方现代化工艺优化而成，适应人群主要为儿童。鉴于儿童脏器未发育完善、对药物毒性敏感度高，因此开展幼龄动物毒性试验是儿科用药安全评价的核心依据。本研究通过对21日幼龄SD大鼠连续灌胃给药43 d，覆盖幼龄大鼠断乳后至青春期前的主要发育窗口期，系统评价该受试物的发育毒性，探索无明显损害作用剂量（NOAEL），为正式毒性试验的剂量设计及主要检测指标提供参考。**方法** 筛选大体检查、生长发育指标及体重符合正常生长曲线的21日龄的幼龄大鼠40只，按体重和性别随机均衡分为4组，分别为阴性对照组、受试物低（6.2g生药/kg）、中（12.6g生药/kg）、高（25.0g生药/kg）剂量组，每组10只，雌雄各半。动物分组后每天灌胃给药两次（间隔约5 h），连续给药43天。试验期间，对动物的外观体征、行为活动、腺体分泌、呼吸、粪便性状等进行观察，按照计划进行生理发育指标检查、自发行为的检查，采集尿液、血液进行尿常规分析、血液学、血生化、凝血功能的检查，进行系统解剖检查及取材、脏器称重等，睾丸等Davidson's固定，其他脏器用10%中性福尔马林溶液进行固定，后进行染色及病理组织学检查。**结果** （1）大鼠临床观察、体重、摄食量结果：与阴性对照组相比，受试物各剂量组均未见具有毒理学意义的改变。（2）大鼠生理发育指标、自发行为活动结果：受试物各剂量组与阴性对照组相比，生理发育、自发行为活动结果均未见异常。（3）大鼠血液学及凝血功能、血液生化学、尿常规检查结果：受试物各剂量组与阴性对照组相比，血液学及凝血功能等临床病理学检查结果均未见具有毒理学意义的改变。（4）脏器重量及脏体系数、脏脑系数、病理组织学检查结果：与阴性对照组相比，受试物低、中、高剂

量组雌性与雄性大鼠脏器重量及脏体系数、脏脑系数、病理组织学检查结果均未见具有毒理学意义的改变。**结论** 本试验条件下，受试物在6.2、12.6、25.0 g生药/kg剂量（分别相当于2岁儿童临床拟用量2.5、5.0、10.0倍）对21日幼龄大鼠连续灌胃给药43天后，雌雄大鼠未见发育毒性及靶器官损伤，判定无明显损害作用剂量（NOAEL）为25.0g生药/kg。

关键词： 重复给药；幼龄大鼠；毒理学；剂量探索

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：颜　静，专题负责人，从事药物药理毒理研究，广东莱恩医药研究院有限公司，电话：13699434236，（020）87998106，E-mail：yanjing@lewwin.com.cn

通讯作者：杨　威，教授级高级工程师/博士生导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0016

一种清心解毒的1类中药对清醒Beagle犬心血管系统的影响试验研究

蒙飞彪，王林仪，方美荣，马丽清，张文强，郭健敏，杨　威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东　广州　510990）

摘要：目的 本受试物属于中药1类新药，具有清心，豁痰，开窍，凉肝，息风，解毒的功效。虽然已有临床研究证实其对神经系统疾病、肝炎有疗效且安全性较好，但在更广泛人群使用前，仍需严格、系统的非临床实验数据，从多角度提供更充分的安全性证据。为了评估它是否会引起心律失常或血压剧烈波动，探查“脱靶”效应或主要药效作用之外的潜在风险，考察了受试物对清醒犬心血管系统的影响，进一步保证其临床用药的安全性。**方法** 选用适应性观察符合要求的8只Beagle犬，雌雄各半，随机分配到8个EMKA遥测信号发射器。试验共设6组，分别为阴性对照组、市售对照中（24 mg生药/kg）、高（72 mg生药/kg）剂量组、受试物低（8 mg生药/kg）、中（24 mg生药/kg）、高（72 mg生药/kg）剂量组。各组均采用经口饲胶囊方式给药，阴性对照组给予永康糯米植物胶囊壳。将8只动物按照均衡随机交叉设计5个给药周期，一日单次给药，共给药5轮，每轮给药间隔清洗期为4 d。记录动物给药前半小时生理基础值，然后按设定的剂量组给药。检测方法：使用EMKA无创动物生理遥测仪器监测动物给药前、给药后30 min、1、2、4、6、8、12和24 h时间点动物的Ⅱ导联心电、呼吸、体温、无创血压等生理数据进行统计分析。**结果** ① 给药前各组动物临床观察均未见异常，动物的血压、呼吸、体温、心电各项指标未见明显差异。② 市售对照中、高剂量组、受试物低、中、高剂量组动物给药后30 min、1、2、4、6、8、12和24 h时间点的收缩压、舒张压、平均压、呼吸频率、每分通气量降低、潮气量、吸气与呼气持续时间比、体温、PR间期、心率、QRS时程、ST段平均电压值、T波最大电压值、QT间期、校正的QT间期（QTcF）等检测指标均未见具有毒理学意义的影响。**结论** 在本研究条件下，受试物在8、24和72 mg生药/kg剂量下给药后对清醒Beagle犬呼吸及循环系统未见有毒理学意义的影响。在相同剂量下，受试物与市售对照品给药后对清醒Beagle犬呼吸及循环系统的影响相近，未见明显差异。

关键词： 清心；解毒；心血管系统；EMKA无创动物生理遥测仪器

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：蒙飞彪，专题负责人，从事安全药理学试验研究，广东莱恩医药研究院有限公司，电话：

13631384595，(020)87998106，E-mail：feibiaomeng@lewwin.com.cn

通讯作者：杨 威，教授级高级工程师/博士生导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，(020)87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0017

基于幼龄大鼠模型的儿科用3.1类中药制剂发育毒性探索

张发福，颜 静，唐瑞欣，张文强，郭健敏，杨 威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 本受试物由人参、茯苓、白术、陈皮、甘草等组成，功效为健脾益气、行气和胃，主治小儿脾胃气虚或兼气滞证，按照中药注册分类为“3.1按古代经典名方目录管理的中药复方制剂”，根据《药品注册管理办法》、《中药注册分类及申报资料要求》等相关要求在申报上市时需提供非临床安全性研究/毒理学研究资料，本受试物临床拟定适应人群为6月龄及以上“小儿”，且覆盖的临床拟用儿科人群年龄段较广，参考支持儿科用药开发的非临床安全性评价指导原则进行幼龄动物重复给药毒性试验。本研究基于幼龄大鼠主要器官发育特点及给药容积限制，结合受试物特点设计了受试物对7日龄大鼠连续经口给药35 d（相当于临床婴幼儿~儿童阶段）的发育毒性，并于PND21增加给药容积以调整给药剂量，使高剂量组达到最大给药量法，以评估与暴露量和年龄相关的耐受性，为正式毒性试验的剂量设计及主要检测指标提供参考。**方法** 试验采用交叉抚育法将出生后4日龄（PND4）仔鼠分成4组，即阴性对照组、受试物低、中、高剂量（PND7-PND21：2.25、4.50、9.05 g生药/kg，PND22-PND41：7.20、14.40、28.96 g生药/kg）组，16只/组，雌雄各半。于PND7开始按给药剂量以及体重进行灌胃给药，连续35 d。每天进行2次临床观察，按计划进行体重、摄食量、生长发育、血液学及凝血功能、血液生化学、骨髓细胞分类、系统解剖与病理组织学检查。**结果** 与阴性对照组相比，受试物低、中、高剂量组雌雄大鼠临床观察、体重、摄食量、生理发育指标、神经反射功能、自发行为活动、体格检查、骨骼检查、血液学及凝血功能、血液生化学、骨髓细胞分类、脏器重量及脏体系数、脏脑系数、病理组织学检查均未见具有毒理学意义的改变。**结论** 在本试验条件下，受试物在2.25、4.50、9.05 g生药/kg剂量下对PND7仔鼠连续灌胃给药15 d（PND7~PND21，相当于临床婴幼儿期），以及在7.20、14.40、28.96 g生药/kg剂量下对PND22仔鼠连续灌胃给药20 d（PND22~PND41，相当于临床2 ~ 11岁儿童期）后，2个阶段无明显损害作用剂量（NOAEL）分别为9.05 g生药/kg（相当于临床婴幼儿日用量的0.8~2.4倍）和28.96g生药/kg（相当于临床2 ~ 11岁儿童日用量的3.7 ~ 11.2倍）。未见与受试物相关的新的和/或独特的毒性发现或与年龄有关的敏感性差异。

关键词：幼龄SD大鼠；经典名方；NOAEL

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：张发福，专题负责人，研究方向为药物药理毒理研究，广东莱恩医药研究院有限公司，电话：18819268517，E-mail：zhangfafu@lewwin.com.cn

通讯作者：杨威，教授级高级工程师/博士生导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0018

总黄酮提取物MD555比格犬经口重复给药13周毒性试验

蔡正清，陈世杰，桂小龙，王佳伟
（江苏省药物安全性评价中心，南京 211800）

摘要：目的 黄葵总黄酮及其提取物是现代医药研究中常见的治疗药物。依据《药物重复给药毒性试验技术指导原则》提出的要求，通过对比格犬经口重复13周给予受试物即总黄酮提取物MD555来检测其潜在长期毒性，结合4周恢复期观察，评估该受试物毒性作用的可逆性、持续性或延迟效应，预测可能引起的临床不良反应，提示临床试验中需重点监测的指标或毒副反应，为临床试验中解毒或解救措施提供参考。**材料和方法** 根据委托方提供的信息，HQY总黄酮提取物临床剂量约为500 mg/人/天。本中心前期开展的重复给药毒性预试验结果显示，比格犬经口给予1 g·kg^{-1}受试物后，当天均出现粪便颜色异常并持续数天，首周体重降低/增幅缓慢，偶见呕吐症状；降低剂量为0.8 g·kg^{-1}后粪便颜色异常依旧持续但程度较轻，体重逐渐恢复给药前水平但增幅缓慢。据此，选择0.8、0.3、0.1 g·kg^{-1}作为试验的高、中、低剂量。试验选取健康的40只比格犬（雌雄对半）经口胶囊喂服受试物，每犬每次可给予2～4粒胶囊，每分钟给予3～5次，给药期间让动物稍作休息给予少量饮用水。试验考察动物死亡率及临床症状、体重、摄食量、体温、心电图、眼科检查、临床检验（尿液学、血液学、血清生化及电解质、凝血指标）、病理检验（大体解剖、脏器系数和组织病理学检查）。**结果** （1）高剂量组所有动物出现不同程度的粪便颜色异常症状，停药第2天起恢复期动物均无异常。中剂量偶见粪便颜色异常症状。各组均偶见粪便不成形症状，其他未见明显异常。犬胃肠道生理特性导致粪便易出现异常，所有剂量组的粪便不成形症状发生频次相近且较低，因此认为上述改变均没有毒理学意义。中、高剂量组给药期间粪便颜色的改变与受试物吸收饱和有关，因此认为上述改变亦没有毒理学意义。（2）所有动物给药前后体重变化、体温变化、摄食情况均未发现有毒理学意义的改变。（3）各组雌雄动物给药前后血液学、血清生化及电解质、凝血各指标均未发现有毒理学意义的改变。（4）大体解剖结果表明各组雌雄动物外观、皮毛、天然孔道等未见异常，各组织器官未发现体积、颜色或质地的改变，受检脏器未见明显的组织学损伤，也未观察到任何迟发性病理改变。**结论** 在本研究条件下比格犬经口重复13周给予受试物总黄酮提取物MD555的NOAEL（最大无毒性反应剂量）为0.8 g·kg^{-1}，约为临床等效剂量的62.2倍（按照成人平均体重70 kg，犬平均体重10 kg计）。

关键词： 总黄酮提取物；比格犬；药物非临床

第一作者： 蔡正清，E-mail：caizhengqing@jsglp.net

T03-0019

Preliminary exploration of acute limit toxicity testing for nicotinamide mononucleotide in the neonatal population

Hongting Cao[1,2], Guanghua Li[1,2], Fengchen Bi[2]*
(1. School of Public Health, Ningxia Medical University, Ningxia 750004; 2. School of Basic Medicine, Ningxia Medical University, Ningxia 750004)

Abstract: OBJECTIVE This study investigated the potential toxicity of nicotinamide mononucleotide (NMN) during the neonatal period, a critical and vulnerable developmental window. While NMN, a precursor of NAD^+, has demonstrated safety and therapeutic potential in adults, its toxicological effects on newborns remain unclear. **METHODS** We conducted an acute limit toxicity test to evaluate the impact of NMN on vital organs (liver, kidney, and central nervous system) in neonatal mice. **RESULTS**

Under these experimental conditions, no significant acute toxicity was observed, with no histopathological damage or serum biochemical abnormalities detected in the major organs. However, high-throughput transcriptome sequencing revealed subtle yet specific gene expression perturbations, involving liver proliferation signal regulation, kidney adaptation to excretory load, and brain suppression of neuroinflammation alongside coordinated growth and metabolism. **CONCLUSION** This study indicates that even at doses not eliciting traditional toxicity endpoints, a single high-dose NMN exposure may induce early molecular-level stress and compensatory adjustments in neonates. These findings provide crucial preliminary experimental evidence and transcriptomic insights for assessing NMN safety in early life, highlighting the need for future studies on phylogenetic, subchronic, and chronic effects, while noting that the results cannot be directly extrapolated to human infants.

Key words: drug toxicity; neonates; nervous system; neural synapses; NMN

Corresponding author: Fengchen Bi, E-maill:455135349@qq.com

T03-0020

减脂不减肌：靶向 ActRII A/B 的双特异性抗体 TA001 在恒河猴中的体成分及非临床评价探索研究

陈圣蕾，陈 爽，郝雅环，李子轲，董延生*，王全军

（国科赛赋河北医药技术有限公司，河北 廊坊 065000；北京赛赋医药研究院有限公司，北京 100176）

摘要：目的 肥胖治疗急需能减少脂肪而不丢失肌肉的新型长效药物。TA001 系靶向 ActRIIA/B 的双特异性抗体，通过阻断肌抑素、激活素等配体信号，抑制 Smad2/3 通路，从而实现脂肪减少与肌肉保持/增加的协同效应。在减脂不减肌的同时，还可通过协同调控代谢通路，兼具靶向性强、潜在副作用低、长效性显著等研发优势。本研究对恒河猴单次皮下注射 TA001，动态监测体成分，并评估药代动力学（PK）与抗药抗体（ADA），以探究 TA001 对恒河猴体成分的调控作用，并为后续非临床安全性评价及验证体系的优化提供基础数据与框架参考。**方法** 本试验对恒河猴单次皮下注射给予 TA001，剂量为 10 mg·kg^{-1}，给药体积为 0.4 mL·kg^{-1}。试验期间，对所有动物每日进行临床观察、体重及摄食量监测。采用全身型双能 X 射线骨密度仪（DXA）于给药前、给药后 2 周、4 周检测体成分，包括骨密度（BMD）、骨矿含量（BMC）、脂肪量（g 及%）、肌肉量（g）及身体质量指数（BMI）。于给药前及给药后 7、14、21、28、42、56 d 进行 ADA 检测。于给药前及给药后 4、24、48、72、120、168、336、504、672、840、1008、1176、1344、1680 h 进行 PK 检测，并用 Phoenix WinNonlin 8.0 计算 PK 参数。**结果** 试验期间，所有动物给药后体重和 BMI 均有所下降（体重：雌：−8.6%，雄：−7.5%；BMI：雌：−10.1%，雄：−9.0%）。体成分分析显示雄性恒河猴给药后 4 周脂肪量下降 9.8%、体脂率降低 1.3%，肌肉量增加 5.5%，雌性恒河猴给药后 4 周较给药后 2 周脂肪量下降 6.6%、体脂率降低 5.2%，肌肉含量基本维持不变；骨密度稳定。PK 特征为长半衰期（均值 16.7 天）、高暴露、低清除率，70 d 仍可检出药物浓度。免疫原性结果显示所有动物 ADA 为阴性。除以上改变外，所有动物临床观察、摄食量均未见受试物相关的明显异常改变。**结论** 在本试验条件下，TA001 通过外周选择性作用，在实现脂肪减少的同时有效规避肌肉分解代谢，药代呈长半衰期、低清除率特征，且具有极低免疫原性风险。其独特的药效学表型及优越的安全性窗口，为克服当前肥胖治疗中肌肉流失的临床困境提供了极具前景的解决方案，预期在肥胖领域具有良好的应用前景。

关键词： 减脂增肌；体成分分析；恒河猴；双特异性抗体

第一作者： 陈圣蕾，E-mail：chenshenglei@safeglp.com

通讯作者： 董延生，E-mail：dongyansheng@safeglp.com

T03-0021

线粒体-内质网膜钙转运介导氧化应激在抗结核药物诱导肝细胞损伤中的作用机制

陈文彦[1]，周　鹤[1]，刘禛辉[1]，黄俊飞[1,2]，刘泳廷[2]，吴长艳[2]，郑　冲[2]，游明丹[1]，杨光红[1,2*]
（1. 贵州医科大学公共卫生与健康学院，环境污染与疾病监控教育部重点实验，贵阳　561113；
2. 贵州省疾病预防控制中心，贵阳 550004）

摘要：目的　线粒体功能障碍诱发的氧化应激参与抗结核药物性肝损伤（ATB-DILI）的病理进程。线粒体-内质网膜介导的Ca^{2+}转运是调控线粒体钙稳态的关键环节，当Ca^{2+}过载可损伤线粒体功能并引发氧化应激，然而在ATB-DILI中的作用仍不清楚。基于此，本研究建立抗结核药物诱导小鼠肝细胞肝损伤模型，探讨线粒体-内质网膜钙转运介导氧化应激在ATB-DILI中的作用机制，为ATB-DILI的发病机制研究提供理论依据及干预靶点。**方法**　建立抗结核药物诱导小鼠肝细胞损伤模型，将小鼠肝细胞（AML-12）分为4组：对照组（常规培养基）、低剂量组（INH 12.5 mg·L^{-1}+RIF 25 mg·L^{-1}）、中剂量组（INH 25 mg·L^{-1}+ RIF 50 mg·L^{-1}）及高剂量组（INH 50 mg·L^{-1}+ RIF 100 mg·L^{-1}），染毒24 h，收集及上清液细胞样本。采用肝功能及氧化应激试剂盒检测肝细胞损伤情况；采用免疫荧光法观察Ca^{2+}释放、内质网-线粒体耦联及线粒体氧化损伤情况；免疫印迹法观察线粒体-内质网膜上Ca^{2+}转运蛋白的表达情况。**结果**　与对照组相比，抗结核药物处理明显增加ALT、AST、MDA含量及4-HNE蛋白表达水平，降低抗氧化相关酶T-SOD和CAT水平（$P < 0.05$）。免疫荧光结果显示，抗结核药物可诱导细胞ROS水平升高，内质网钙离子含量显著降低，且与ER-Tracker Red的共定位减少；胞质及线粒体钙离子含量升高，且与Mito-Tracker Green的共定位增加（$P < 0.05$）。使用ER-Tracker Red与MitoTracker Green荧光探针结果显示，与Ctrl组相比，抗结核药物处理显著增加内质网-线粒体的重叠区域，提示两细胞器共定位增强（$P < 0.05$）。免疫印迹结果显示，与Ctrl组相比，抗结核药物处理可诱导AML细胞线粒体Ca^{2+}单向转运体复合物组成蛋白VDAC1和MCU的表达水平明显增加（$P < 0.05$）。**结论**　抗结核药物可能通过线粒体-内质网膜介导Ca^{2+}转运，引发线粒体钙超载，诱导线粒体功能障碍，最终导致ROS过量生成及肝细胞氧化损伤。

关键词：抗结核药物；肝损伤；线粒体-内质网膜；钙转运；氧化应激

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82273698）；贵州省卫生健康委科学技术基金项目（gzwkj2021-420）；贵州省科技厅基础研究计划青年引导项目黔科合基础QN[2026]003-23号

通讯作者：杨光红，E-mail：280446859@qq.com

T03-0022

基于国内外监管指导原则：临床前药物依赖潜能评价联合毒代动力学研究的关键考量与实践策略

陈　瑛，贾艳丽，韦　娜，李子轲，郝雅环，董延生*，王全军
（国科赛赋河北医药技术有限公司，河北　廊坊　065000；北京赛赋医药研究院有限公司，北京　100176）

摘要：目的　在新药非临床安全性评价体系中，药物依赖潜能评价是支撑滥用风险分级、药品分类管理及临床风险防控的核心内容。伴随毒代动力学（toxikinetics, TK）数据可构建“药物暴露-奖赏效应”的定量关联，有效区分特异性成瘾药理作用与全身毒性引发的非特异性行为改变，降低试验假阳性、假阴性风险。本文立足FDA、EMA及NMPA药物非临床依赖性研究技术指导原则，结合近年该领域技术进展，系统梳理联合试验设计、样本分析、数据解读及项目申报的关键考量，形成可落地的一体化试验实践策略。**方法**　横向对比FDA《Assessment of Abuse Potential of Drugs, Guidance for Industry》、EMA《Guideline on the

non-clinical investigation of the dependence potential of medicinal products》与NMPA《药物非临床依赖性研究技术指导原则》的技术要求差异，汇总近年完成的自身给药、药物辨别等经典依赖模型联合TK的研究；从试验体系匹配、生物基质选择、采样窗口设计、生物分析方法验证、暴露-效应评估模块，归纳联合试验常见缺陷与优化方案。**结果** 研究表明，在仅开展血浆TK采血检测的常规评价体系中，血浆药物暴露峰值、曲线下面积等核心参数，可有效对应行为学试验的阳性/阴性终点，区分治疗剂量药理效应与高剂量毒性引发的行为异常，规避依赖评价假阳性、假阴性结果。试验过程中，血浆TK的给药途径、给药周期、剂量梯度与依赖性行为学试验同步，采血时间窗需精准覆盖行为观测关键节点。同时，采血技术规范可有效降低采血操作应激、血容量损失对动物自主活动及奖赏行为的干扰，保障行为学数据与TK暴露数据的匹配度。此外，基于血浆TK数据的PK/PD关联分析，可量化依赖行为的剂量-暴露阈值，为滥用风险分级提供定量依据。**结论** 联合毒代动力学研究是提升临床前药物依赖评价科学性的重要技术支撑。在完整遵循国内外监管框架前提下，有助于科学判定新药滥用风险，完善非临床安全性证据链，为后续临床监测与药品监管决策提供坚实依据。

关键词： 药物依赖；毒代动力学；关键考量；实践策略

第一作者： 陈 瑛，E-mail：chenying@saifulab.com

通讯作者： 董延生，E-mail：dongyansheng@saifulab.com

T03-0023

自配红细胞裂解缓冲液在非临床安全性评价流式实验中的应用研究

陈余芳

〔昭衍（苏州）新药研究中心有限公司，江苏 苏州 215421〕

摘要：目的 流式细胞术是药物非临床安全性评价中解析动物免疫细胞表型、评估机体免疫状态的核心技术，红细胞裂解是流式样本前处理的关键步骤，可有效消除红细胞对检测结果的干扰。目前实验室常用国产及进口商品化溶血素性能稳定，但成本较高。在长期毒性试验等大批量样本检测工作中，溶血素耗材支出占试剂总成本的25%以上，是试验成本管控的主要瓶颈。因此，构建低成本、性能稳定的自制溶血体系，对优化非临床流式检测方案、降低试验运行成本具有重要应用价值。**材料和方法** 本研究自主配制1×红细胞裂解缓冲液，配方为氯化铵4.2 g、碳酸氢钾0.5 g、EDTA 0.045 g，超纯水溶解并定容至500 mL，调节pH至7.0 ~ 7.4，经0.22 μm滤膜过滤除菌后于2 ~ 8 ℃避光保存。以进口、国产商品化溶血素为平行对照，分别处理犬、食蟹猴、小鼠外周血样本，以红细胞残留水平、免疫细胞存活率、淋巴细胞占比为评价指标，系统对比自配体系与商品化试剂的红细胞清除效能及免疫细胞分群准确性。**结果** 多物种检测结果显示，犬外周血淋巴细胞占比：进口商品化溶血素16.1%、国产商品化溶血素20.3%、自配裂解缓冲液18.0%；食蟹猴外周血淋巴细胞占比：进口商品化溶血素60.3%、国产商品化溶血素61.9%、自配裂解缓冲液59.8%。犬、食蟹猴样本三组检测结果无明显系统偏差，组间差异无统计学意义（$P > 0.05$），免疫细胞存活率均高于95%，自配裂解液与商品化试剂裂解效果及细胞分群一致性良好。小鼠样本中，自配裂解液红细胞残留量略高、淋巴细胞占比偏低，但未影响免疫细胞亚群区分与定量检测，可满足常规免疫表型分析需求。成本核算显示，自配试剂原材料成本仅为市售产品的1/10 ~ 1/15，经济优势显著。**结论** 自主配制的红细胞裂解缓冲液适配非临床安全性评价流式检测体系，对犬、食蟹猴等非啮齿类动物样本的裂解效能与商品化溶血素基本等效，对小鼠样本可满足常规免疫检测需求，且储存稳定性良好。该试剂制备简便、性价比优异，可显著降低长期、大批量非临床毒理试验的耗材成本，适配规模化样本检测，适合在非临床流式样本前处理中推广应用，尤其适用于犬、食蟹猴大动物批量样本检测。

关键词： 非临床安全性评价；流式细胞术；红细胞裂解缓冲液；溶血素；成本优化

通讯作者： 陈余芳，E-mail：chenyufang@joinn-lab.com

T03-0024

非临床体内光毒性评价中的动物选择考量

汪芮萱*，杨　华，李瑞鹏，刘　娜，潘　磊
（苏州药明康德新药开发有限公司，苏州　215104）

摘要：光毒性是一种急性光诱导反应，光反应性化学物质在太阳光激活后，转化为对皮肤细胞具有细胞毒性的产物。其临床表现多样，包括皮肤刺激、红斑、瘙痒和水肿，与严重晒伤相似。随着创新药物与化妆品研发的持续推进，光毒性评价已成为安全性评价中不可或缺的一环。然而，目前尚无指导原则对体内光毒性试验设计作出明确要求。基于此，本试验选择Long-Evans大鼠，系统探究不同年龄、性别动物对光毒性的敏感性差异，旨在为体内光毒性试验中动物选择的优化提供科学依据，从而提升试验设计的合理性与可靠性。

本研究使用的实验动物为浙江维通利华实验动物技术有限公司提供的不同到达周龄（6周、9周或11周龄）的Long-Evans大鼠。口服灌胃给予8-甲氧基补骨脂素（8-MOP，50 mg·kg^{-1}/day）或溶媒（玉米油），连续给药3 d。末次给药后约（1 ± 0.25）小时，使用Dr. Hönle AG公司的日光模拟器（SOL500）对所有动物的色素区及非色素区皮肤进行辐照，每只动物的UVA辐照量为（10 ± 1）J/cm^2。同一只动物在非照射区域分别另取一块色素区和非色素区皮肤作为模拟辐照对照。辐照后观察72 h。采集皮肤、眼球、视神经组织及大体病变，进行组织病理学评价。

在本研究中，8-MOP诱导的皮肤光毒性反应表现出明显的性别差异，但未观察到与周龄相关的差异。雌性动物在所有周龄组中均呈现出比雄性更严重的表皮损伤，表现为更高的皮肤评分、更广泛的表皮坏死以及更显著的炎症反应。眼睛光毒性反应的严重程度在临床观察和眼科检查中未见明显性别差异，组织病理学结果虽然提示在不同周龄动物间存在一定差异，但未见明确的周龄或性别关联。具体而言：在9周龄和11周龄组中，雌性动物的角膜上皮变性、角膜内皮坏死和/或角膜萎缩较雄性更为明显；在9周龄组中，雄性动物的角膜上皮单细胞坏死更为显著。此外，6周龄和11周龄组中仅雄性出现视网膜坏死，11周龄组中雄性还出现视网膜脱落。

总体而言，皮肤反应与性别高度相关，而眼部反应则与周龄和性别的交互作用更为复杂。因此，在体内光毒性试验的动物选择中，可优先采用雌性动物进行评价，或基于不同性别的暴露量水平差异纳入双性别动物。周龄的选择应基于供试品的作用特点及靶器官的发育状态，综合来看，选择9周龄或11周龄的动物更有可能暴露眼部相关发现。

关键词：体内光毒性；Long-Evans大鼠；试验设计

通讯作者：潘　磊，E-mail：leo_pan@wuxiapptec.com

T03-0025

T细胞衔接器药物的毒理学特征及临床前安全性评价模型研究进展

凤　智，万　席，段怀龙*
（上海泰楚生物技术有限公司，上海　201400）

摘要：T细胞衔接器（T cell engager, TCE）是一类利用抗体工程技术构建的双特异性或多特异性抗体分子，其一端识别T细胞表面CD3ε亚基，另一端特异性结合肿瘤相关抗原（tumor-associated antigen, TAA），通过在两类细胞间人为构建免疫突触，介导非MHC限制性、抗原非依赖性的T细胞活化及靶向杀伤。

已成为继CAR-T之后肿瘤免疫治疗领域发展最为迅速的技术平台之一。自2014年首款TCE药物blinatumomab获批以来，全球共有12款TCE药物获美国FDA及欧洲EMA批准上市，覆盖7个分子靶点，其中9款用于血液系统恶性肿瘤，3款获批用于实体瘤，现有2款仍在临床应用中。TCE的适应证范畴正由血液肿瘤逐步向实体瘤延伸。

TCE类药物的毒性谱以细胞因子释放综合征（CRS）最为突出，其本质是T细胞在CD3信号驱动下短时间内被超生理性激活，引发IL-6、IFN-γ、IL-2、TNF-α等促炎细胞因子级联释放，临床表现为发热、低血压、毛细血管渗漏乃至多器官功能障碍。CRS的发生时相与首次给药密切相关，严重程度与给药剂量、剂量爬坡策略及制剂缓释特性显著相关，采用分次给药、预处理糖皮质激素或托珠单抗预防性干预可部分降低CRS级别。此外，TCE还可伴发神经毒性（ICANS）及在靶脱肿瘤毒性等不良反应，前者多见于CD19/BCMA靶向产品，后者则与TAA在正常组织中的低水平表达相关，二者均是分子设计阶段需重点权衡的安全性因素。由于种属差异，传统啮齿类及部分灵长类模型对TCE毒性预测有限，现行评价体系已形成多层次组合：非人灵长类用于重复给药及靶器官评估；人源化小鼠（PBMC/SPMC重建、$CD34^+$造血干细胞重建、CD3人源化敲入）用于CRS及细胞因子风暴模拟；体外筛选与QSP建模则用于早期风险预测及剂量方案设计。

综合来看，TCE药物的毒理学评价正逐步从单一物种毒性试验模式，向多层次整合评价体系演进。如何在提升肿瘤选择性、克服抗原逃逸的同时控制细胞因子释放风险，仍是该领域亟待解决的核心科学问题。未来临床前安全性评价体系的发展，有赖于人源化模型的持续优化与临床数据的双向验证，从而建立更具预测性和转化价值的TCE毒理学评价框架。

T03-0026

以滥用风险精准评价为目的的自身给药试验设计概述

顾 辉，朱 荣，郭 伟，陈 波，岑小波*
（成都华西海圻医药科技有限公司，成都 610200）

摘要：药物滥用是指对药物有意的、非医疗目的的使用，以达到期望的生理或精神效应，对滥用潜力的评估是药物安全性评价的重要组成部分。强迫觅药行为是其核心症状，表现为无法控制的觅药及用药行为。因与人类行为表现的高度相似性及预测可靠性，自身给药试验被认为是评估药物滥用潜力的“金标准”方法。

中国、美国、欧盟等国家或组织的监管机构均颁布有药物依赖/滥用潜力评价相关指导原则，对依赖性试验设计的一般原则（如种属选择、组别设置、剂量设计等）进行了介绍，但未就自身给药试验的研究范式（Study Paradigm）进行详细规定。国内开展自身给药试验的CRO机构尚不多，总体研究数量偏少，该研究的试验设计在各CRO间存在差异。综合自身给药试验原理、与人类行为表现的相关性、文献报导、审评案例及GLP规范实操性，本文概括性总结了一种以滥用风险精准评价为目的的自身给药试验设计，与业界同仁交流探讨。

与基础研究不同，非临床研究的目的在于充分暴露药物滥用风险，并尽量避免假阴性/假阳性结果。用于滥用潜力评价的大鼠自身给药试验常采用药物替代程序（Drug substitution procedure），而非直接以受试物进行行为学训练，通常包括以下阶段：

食物训练 以食物作为强化物训练动物习得压杆/踏板/鼻触行为，应从固定比率为1（Fixed ratio of 1，FR1）的强化程序开始，逐步推进至FR10强化程序（即每有效压杆/踏板/鼻触10次，获得1次食物奖励）。

颈静脉置管手术 对习得稳定压杆/踏板/鼻触行为的动物进行颈静脉置管手术，建立静脉给药通道。术后可给予抗感染、镇痛措施，并定期进行抗凝维护，检查导管是否存在漏液、堵塞等异常。

药物训练 对置管动物使用已知具有依赖性的药物进行训练。开始时，可采用食物、药物混合奖励方式（即当动物在FR10强化程序下连续有效压杆/踏板/鼻触10次后，训练药物通过静脉导管自动泵入，并同时

获得食物奖励),之后仅给予药物奖励。为避免药物摄入过多过快导致动物出现毒性反应,应在每次训练时限制最高奖励次数,并设定不应期以避免药物过快摄入。训练药物可选择与受试物相同作用机制或靶点的药物。此外,可卡因作为一种强效精神兴奋剂,可在啮齿类动物中维持稳定的主动用药行为,且易被其他药物维持替代,因此也常用作训练药物。

消退训练　当动物对训练药物形成稳定的自身给药行为后,以其溶媒(如0.9%氯化钠注射液)替代训练药物,测试动物的自身给药行为是否消退。消退训练初期可能出现压杆次数、给药次数反而增多的"消退爆发"现象,是由于溶媒无法使动物产生欣快感,动物反馈性频繁压杆所致。

药物测试　待动物的自身给药行为消退后,以训练药物替代溶媒,测试动物的自身给药行为能否恢复。通过上述药物、溶媒的交叉替代以及环境线索的改变触发行为消退和复吸。该行为学研究范式模拟了人类对药物从偶尔使用到不受控地强迫使用,之后消退戒断,最后又因环境线索诱导复吸的完整过程。此外,还可确认动物的自身给药行为是因为药物的奖赏/强化效应所致,而非其他外源因素干扰导致的假阳性/假阴性结果。

受试物替代　恢复自身给药行为的动物即可纳入受试物替代阶段,该阶段动物被随机分为阴性对照组、阳性对照组和受试物各剂量组。值得注意的是,对于受试物的给药剂量,应为使动物数次摄取后的血药浓度与人临床拟用治疗剂量下的血药浓度相当或若干倍,以避免剂量过高引起动物立即产生精神满足感导致给药次数降低,干扰对受试物奖赏/强化效应的评估。

T03-0027

基于肝器官芯片评价不同类型药物肝毒性

何茂扬[1], 吴茂林[1], 边国慧[1], 卜　迁[1,2]*, 岑小波[1]*

〔1. 成都华西海圻医药科技有限公司(四川大学华西医院国家成都新药安全性评价中心), 成都 610041;
2. 四川大学华西公共卫生学院卫生毒理与病理学系, 成都 610041〕

摘要: 目的　药物诱导肝损伤(DILI)是临床前药物安全性评价中导致候选化合物失败或上市后撤市的主要原因之一。传统二维肝细胞模型因缺乏生理微环境及长期功能维持能力,难以准确预测体内肝毒性风险。近年来,器官芯片技术通过模拟组织微环境、流体剪切力和细胞间相互作用,为肝毒性评估提供了更接近人体生理学相关性的体外平台。本研究旨在构建以人原代肝细胞为基础的微流控器官芯片模型,并评估其在药物肝毒性评价中的应用前景。**方法**　在微流控芯片上层通道中接种人原代肝实质细胞,在下层通道中接种人原代肝非实质细胞,接种密度为每通道50 000 ~ 60 000个细胞,构建肝器官芯片模型。接种后静置贴壁4 ~ 6 h,待细胞稳定附着后启动动态灌流培养系统。芯片采用重力驱动的灌流方式,使芯片内液体剪切力维持在0.1 ~ 5 dyne/cm^2,模拟体内肝窦血流剪切力环境。通过检测白蛋白分泌、尿素合成及CYP450酶活性评价肝功能维持水平。选取小分子药物、多肽类药物及细胞治疗类药物为代表,分别设置3 ~ 5个浓度梯度和2 ~ 21 d暴露时间,给药后分别测定细胞活性及肝功能指标变化,以评估模型对不同药物类型肝毒性的响应能力。**结果**　(1)肝器官芯片构建与功能表征:人原代肝实质细胞与非实质细胞在芯片培养通道内共培养后形成致密的单层结构,免疫荧光染色证实肝细胞特异性标志物HNF4α呈阳性表达。与二维培养模型相比,芯片内肝细胞的白蛋白(51 ~ 105 μg/day)分泌水平显著升高,且该功能优势在持续灌流条件下可稳定维持至少14 d,表明芯片微环境有效延长了原代肝细胞的活性与功能维持时间。(2)药物暴露后的肝细胞毒性评估:分别给药不同类型测试药物,包括小分子药物、多肽药物、细胞治疗药物,收集药物处理前后芯片内细胞培养基上清,检测上清中乳酸脱氢酶(LDH)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)等肝毒性标志物的释放水平,以反映细胞膜完整性和肝实质细胞损伤程度;同时测定白蛋白(ALB)分泌量以评估肝细胞功能的变化。与溶媒对照组相比,肝毒性阳性药物表现为LDH、ALT升高(≥50%),ALB分泌减少(≥50%)。肝毒性阴性药物,表现出与溶媒对照组相当的LDH和ALT释放水平,ALB分泌量增加,提示该药物具有促进肝功能的作用。通过比较不同药物浓度及暴露时间下各指标的变化趋势,可系统评价药物诱导的肝损伤类

型及严重程度。**结论** 本研究建立的人源肝器官芯片模型可长期维持肝细胞活性与功能，并能动态监测药物暴露后细胞活力及肝功能指标的多维度变化。该模型在灵敏度和生理相关性方面优于传统二维体系，有望作为临床前药物肝毒性评价的新型补充工具，为候选化合物的肝损伤风险评估提供更具人体相关性的数据支持。

通讯作者：岑小波，E-mail：xbcen@glpcd.com

T03-0028

奥沙利铂介导肝窦内皮细胞骨架重塑和修复障碍引发肝窦阻塞综合征的机制研究

郭晓凯，吕佳莹，贺益盛*
（香港中文大学（深圳）医学院，广东 深圳 518172）

摘要：目的 奥沙利铂（OXA）是结直肠癌等实体瘤化疗方案的基石药物，但其所致肝窦阻塞综合征（OXA-HSOS）发生率高达19% ~ 79%，严重影响患者肝功能储备、限制后续治疗并损害预后。OXA-HSOS在病理类型上属于血管型肝损伤，以肝窦显著扩张和微循环障碍为主要特征，与肝实质损伤有本质区别。然而，该病起病隐匿，早期缺乏有效预警手段，现有诊断方法多在HSOS成型期方可检出，错失干预窗口。既往研究多将OXA肝毒性归结为氧化应激和炎症反应等继发性事件，未能揭示OXA特异性损伤肝窦内皮细胞（LSEC）的上游始动靶点。本研究从OXA的化学毒理特性出发，围绕其活性代谢物阳离子铂与生物大分子形成共价加合物这一核心致毒机制，系统探索OXA-HSOS的发病机制并开发加合物生物标志物。**研究方法** 通过模拟临床化疗的剂量和周期特征构建OXA-HSOS动物模型，结合原代LSEC体外暴露模型和临床样本，在组织、细胞和分子三个层面开展研究。采用扫描电镜动态定量LSEC窗孔超微结构参数，ICP-MS和高分辨Orbitrap质谱联用技术定量检测铂-蛋白加合物和铂-DNA加合物，计算化学分子对接分析阳离子铂与LSEC骨架蛋白的共价结合特征，共聚焦显微成像观察骨架蛋白网络形态变化。同步监测骨髓有核细胞计数和免疫细胞分化。建立血/尿OXA-蛋白加合物定量检测方法并应用于实验模型和临床化疗患者样本。**结果** （1）OXA暴露在动物模型中渐进性引发LSEC窗孔失调和肝窦扩张。多周期OXA给药后，反映LSEC损伤的血清透明质酸显著升高而ALT无明显变化，提示损伤以血管内皮为主。扫描电镜揭示LSEC窗孔的渐进性病变过程：窗孔密度降低→部分窗孔融合扩大→窗孔簇不规则化→内皮表面粗糙、细胞膜破裂→基底膜裸露。窗孔形变出现的时间显著早于肝窦扩张等经典病理表现，提示窗孔失调是OXA暴露后LSEC层面可检出的早期形态学改变。HSOS成型期伴随门静脉压力升高和脾肿大。（2）阳离子铂可靶向结合LSEC骨架蛋白功能位点。计算化学分析显示OXA代谢物阳离子铂的亲电反应性显著强于原型OXA。分子对接显示阳离子铂可与LSEC骨架蛋白关键功能位点形成共价结合，而OXA处理后LSEC中actin应力纤维解聚断裂，与窗孔渐进性病变相吻合。（3）OXA暴露引发骨髓抑制。模型动物骨髓有核细胞总数显著降低，各系免疫细胞数量减少，停药后逐步恢复，与OXA-DNA加合物抑制骨髓细胞增殖分化的机制预期一致。（4）OXA-蛋白加合物在实验模型和临床样本中均成功检出。血浆、红细胞、肝组织和脾组织中均检出加合物信号，且随化疗周期累积增长。红细胞加合物丰度高于血浆、消除半衰期更长，适合作为累积暴露的长效监测指标。临床化疗患者样本中加合物水平与实验模型处于同一数量级，验证了模型的临床相关性。**研究结论及意义** 本研究提出OXA-HSOS的“二次打击”发病机制：OXA活性代谢物与LSEC骨架蛋白形成蛋白加合物，介导窗孔失调与肝窦扩张（首次打击），同时与骨髓干细胞DNA形成加合物，抑制其增殖分化，阻碍受损LSEC的再生修复（二次打击），两者时序叠加驱动HSOS累积进展。基于加合物开发的血/尿双通道检测方案有望为OXA肝毒性的早期识别和动态监测提供新工具。

基金项目：国家自然科学基金（82474179）；深圳市基础研究专项自然科学基金-面上项目（JCYJ20240813113552066）；深圳市医学研究专项资金项目（B2602004）

通讯作者：贺益盛，E-mail：heyisheng@cuhk.edu.cn

T03-0029

基因治疗药物非临床安全性评价进展

胡一珍，高婷婷，瞿林海，戴学栋*
（苏州赛赋新药技术服务有限责任公司，江苏 苏州 215123）

摘要：基因治疗药物通过修饰、替换或补充缺陷基因，或以核酸形式调控基因表达，为遗传病、肿瘤及部分慢性病提供了根治性治疗可能，已成为现代生物医药的重要发展方向。与小分子药物和传统单克隆抗体不同，基因治疗药物以载体将治疗性遗传信息递送至靶细胞，其非临床安全性评价具有鲜明的独特性和复杂性。根据载体类型，基因治疗药物可分为病毒载体（如腺相关病毒、腺病毒、慢病毒、逆转录病毒）与非病毒载体（如质粒、脂质纳米颗粒及基于CRISPR等系统的基因编辑工具），不同载体的生物分布、持久性与整合倾向差异显著，直接决定其安全性风险谱。非临床研究需系统评价载体的组织生物分布、清除动力学与脱落情况，排查复制型病毒的产生风险；对于整合型载体，应重点关注插入突变与基因整合导致的原癌基因激活等致瘤风险，而基因编辑产品还需评估脱靶切割与染色体结构异常。治疗性转基因的过表达或异位表达可能引发非预期毒性，预存免疫（如对腺相关病毒的预先抗体）则可影响载体递送效率并放大免疫反应。该类产品的评价通常涵盖安全药理学、重复给药毒性、免疫毒性、生殖与发育毒性、局部耐受性以及生物分布与基因整合研究，并需结合相关动物模型、人源化模型或离体试验推断人体风险。由于多数基因治疗药物仅与人源靶点交叉反应，常缺乏理想的药理学动物种属，使非临床与临床的桥接更具挑战。近年来，人源化动物模型（人源化免疫缺陷小鼠等）、类器官与器官芯片，以及定量系统药理学等新技术，为更贴近人体的安全性预测提供了补充手段；真实世界数据与计算毒理学模型的融合，也有望在减少动物使用的同时提升风险预警的前瞻性。而人工智能与多组学技术在整合分散证据、识别罕见不良事件中的价值，也正逐步显现。监管要求持续完善，强调以科学为导向、以风险为基础的分层评价策略。未来的发展方向包括优化人源化动物模型、类器官与器官芯片，以及定量系统药理学等新技术，以更好地模拟人类生理特征，纳入病理学终点，并遵循3R原则和新的方法学手段。通过提高非临床数据的转化相关性，有望在早期安全性评估以及先进疗法的成功开发中发挥日益重要的战略作用。展望未来，随着载体技术与基因编辑工具的持续进步，基因治疗药物非临床安全性评价将朝着更精准、可量化与人性化的方向不断演进，从而更好地守护患者用药安全。

关键词：基因治疗；非临床安全性评价；人源化动物模型；类器官与器官芯片

第一作者：胡一珍，E-mail：huyizhen@saifulab.com
通讯作者：戴学栋，E-mail：daixuedong@saifulab.com

T03-0030

小型猪烧伤模型在皮肤外用制剂临床前研究中的转化应用及案例分享

黄 浪，黄远铿，郭健敏，雷夏凌，杨 威*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 皮肤烧伤后屏障功能破坏可显著改变外用制剂的透皮吸收和代谢特性，增加全身暴露风

险，这使得临床前安全性评价面临重大挑战。然而，传统啮齿类动物模型因皮肤结构（角质层厚度、附属器分布）和药物代谢酶表达与人类存在显著差异，其预测价值有限。小型猪（如巴马猪、哥廷根猪）因其皮肤解剖学特征（表皮厚度1.3 ~ 1.5 mm、毛囊密度相似）和生理功能（汗腺分布、药物代谢酶谱）与人类高度相似，已被国际学术界公认为最具转化价值的烧伤研究模型。本研究通过建立标准化的小型猪深、浅Ⅱ度烧伤模型，系统评价了SJZT烧伤膏、LW2414芦荟提取物等典型外用制剂的局部疗效及系统毒性，旨在为临床前研究提供可靠的工具和方法学支持，缩短从实验室到临床应用的转化周期。研究结果不仅验证了该模型在预测药物吸收和毒性反应方面的优势，还为烧伤专用药物的剂量优化和风险控制提供了关键科学依据。**方法** 模型构建：采用热力接触法（95 ℃，恒定力接触，20~22S（浅Ⅱ度烧伤）、25~28S（深Ⅱ度烧伤））在巴马小型猪背部建立深、浅Ⅱ度烧伤模型，通过组织病理学确认模型成功建立。设正常皮肤对照组、模型对照组。评价体系为（1）局部疗效：创面愈合率、胶原沉积（Masson染色）、皮肤组织病理学、羟脯氨酸（HYP）、表皮生长因子（EFG）、Ⅰ型、Ⅲ型胶原含量、真皮胶原纤维染色（Masson染色），α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）、$CD31^+$、Ki-67蛋白的表达、炎症因子（TNF-α、IL-1β、IL-6）、等；（2）系统毒性：临床观察、体重、肛温、眼科检查、心电图、血液学、凝血功能、生化学、尿常规、脏器重量及脏器系数、骨髓检查、病理组织学检查、毒代动力学等。**结果** （1）SJZT烧伤膏按照临床给药的0.5、1、2倍的剂量均未引起烧伤模型小型猪临床观察、体重、肛温、眼科检查、心电图、血液学、生化学、尿常规、病理学等指标均未见与受试物相关的具有毒理学意义变化；毒代动力学检查显示各给药组检测物质在血浆、皮肤中均有一定程度的暴露，但均无蓄积。造模动物烫伤创面均出现明显的浅Ⅱ度、深Ⅱ度烧伤变化特征，各给药组愈合程度明显优于模型对照组，恢复期仅模型对照组仍可见烧烫伤的后遗症状，给药组均可完全恢复；SJZT烧伤膏低、中、高剂量组烧伤部位评分值在给药过程中可明显降低，与模型对照组比较，差异具有统计学意义（$P < 0.05$或0.01）；（2）LW2414芦荟提取物按20 g/100 cm^2给药21 d，每日1次，连续给药共21 d，可有效促进深Ⅱ度烧烫伤模型小型猪创面愈合，效果优于1倍临床剂量（300 IU/cm^2）的上市对照品（贝复新），一般毒理指标未见与受试物相关的毒性反应。**结论** 通过建立标准化的小型猪烧伤模型，系统验证了其在皮肤外用制剂临床前研究中的关键转化价值，该模型能准确模拟人类烧伤后皮肤屏障破坏特征，预测皮肤外用制剂的全身吸收风险及疗效。研究结果表明，SJZT烧伤膏、LW2414芦荟提取物对浅Ⅱ度/深Ⅱ度烧伤模型小型猪各观察指标均未见出现与其相关的毒理作用改变，对浅Ⅱ度/深Ⅱ度烧伤皮肤具有较好的愈合修复作用，SJZT烧伤膏、LW2414芦荟提取物对深Ⅱ度及以下皮肤烧伤症状具有明显疗效，且安全性高，为其后续研究或进入临床试验奠定了基础，未来可通过结合器官芯片技术与多组学分析，进一步提升模型的预测精准度，推动烧伤治疗药物的个性化研发进程。

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：黄 浪，广东莱恩医药研究院有限公司（广东省药物非临床评价与研究重点实验室），电话：020-87998751，E-mail：huanglang@lewwin.com.cn

通讯作者：杨 威，教授级高级工程师/博士生导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0031

肉毒素给予恒河猴安全性评价

李颖超，许赫雷，高 杰，郝雅环，李子轲，董延生*，王全军

（国科赛赋河北医药技术有限公司，河北 廊坊 065000；北京赛赋医药研究院有限公司，北京 100176）

摘要：目的 受试物为注射用重组E型肉毒毒素，临床拟用于眉间纹的治疗。本试验通过对恒河猴每周1次、重复4周肌肉注射受试物，停药恢复4周，研究该受试物可能引起的毒性反应的性质、程度、量效、时效

关系和可逆性，推测毒性靶器官或靶组织，同时伴随进行免疫原性、安全药理、局部刺激性研究，为临床研究提供参考信息。**材料和方法** 本试验将40只健康恒河猴，按体重随机分为溶媒对照组及受试物低、中、高剂量组（剂量分别为0.25、0.50、1 ng·kg^{-1}，相当于14.27、28.53、57.07 U·kg^{-1}），每组10只，雌雄各半。各组以0.1 mL/kg体积肌肉注射给予相应浓度的受试物给药制剂，溶媒对照组以相同体积肌肉注射给予溶媒对照品（氯化钠注射液），注射部位均为左侧腓肠肌，每周给药1次，给药4周，给药5次。定期进行临床观察、给药部位观察、体重、摄食量、体温、腿围测量及眼科检查并伴随安全药理检测；每次药前及恢复期结束（D58）对各组存活动物进行ADA检测；药前、给药期结束（D31）和恢复期结束（D58）对各组存活动物检测临床病理学检测；并对各组计划解剖动物实施安乐死并进行大体解剖观察、脏器称重、组织病理学检查及刺激性检查。**结果** 本试验条件下，恒河猴每周1次、连续4周（共5次）经肌肉注射0.25、0.50、1 ng·kg^{-1}（相当于14.27、28.53、57.07 U·kg^{-1}）的受试物，受试物高剂量组1只动物于D4发现死亡，死因考虑为受试物相关的该动物系全身性肉毒素中毒继发呼吸肌麻痹、窒息死亡，缺氧可进一步诱发肺部上述炎性及水肿改变。高剂量组部分动物出现药后一过性精神不振/虚弱乏力/活动减少。试验期间，受试物各组动物腿围（给药部位）可见减小，脏重及系数可见降低，受试物相关的组织病理学改变见于给药部位（腓肠肌），表现为轻微至中度的肌纤维萎缩，恢复期可见一定程度恢复，为受试物（注射用重组E型肉毒毒素）预期的药理学效应。抗药抗体检测结果显示：受试物低、中、高剂量组除高剂量2只动物外，其余给药组动物给药前后ADA滴度水平无明显差异，未见明显药物诱导型ADA产生。除此之外，各组动物的体重、摄食量、体温、眼科检查、安全药理（心血管系统及呼吸统）、血液学、血凝、血液生化、尿液检查等均未见与受试物相关的明显异常改变。**结论** 排除受试物预期药理作用后，恒河猴每周1次、连续4周（共5次）肌肉注射受试物的未见不良反应剂量（NOAEL）为0.5 ng·kg^{-1}（相当于28.53 U·kg^{-1}）。

第一作者： 李颖超，E-mail：liyingchao@safeglp.com

通讯作者： 董延生，E-mail：dongyansheng@safeglp.com

T03-0032

AAV9基因治疗药物非临床安全性评价中的环境暴露与交叉污染防控

刘 娜*，刘 刚*，李瑞鹏，伍 瑞，潘 磊

（苏州药明康德新药开发有限公司，江苏 苏州 215104）

摘要： AAV基因治疗药物是一类以腺相关病毒（adeno-associated virus, AAV）为载体，将治疗性基因递送至人体靶细胞，从而替代或修复缺陷基因的生物药物。凭借长期表达、低毒性、低免疫原性及高组织特异性等优势，AAV已成为基因治疗领域中最关键的基因载体之一。然而，由于该载体脱落在试验操作中易产生气溶胶并长期残留，常导致空白对照组动物中意外出现目的基因的广泛分布，进而影响非临床安全性评估中对照组的有效性。本研究以AAV9载体为例，调查了在非临床安全性评价过程中，目的基因（GOI）及小向导RNA（sgRNA）在不同时间及环境中的污染分布特征。调查中，我们模拟了非临床单次拓展试验的给药过程：第1天，在操作前收集房间内所有物品（包括：扫码器、天平、排风口、IVC架、IVC笼盒、生物安全柜等）的生物样本，检测背景环境中的目的基因；随后，在生物安全柜中仅通过反复抽吸AAV药物模拟药物暴露过程，并按照操作流程穿戴手套接触相关物品以模拟污染传播。在完成房间及生物安全柜的通风消毒后，第二天在动物操作前（无供试品制剂暴露），采集动物房排风口、IVC架、IVC笼盒、生物安全柜、天平、扫码器等样本。随后在生物安全柜内对动物进行生理盐水的给药，之后将动物转移至剖检室。在动物转移至剖检室前后，检测所有接触物品中目的基因（GOI）及小向导RNA（sgRNA）的水平。结果表明，常规的环境消毒剂（复合型季铵盐化合物）、酒精、紫外照射，或更换PPE等无法杜绝AAV制剂对环境的污染。动物饲养间在AAV制剂暴露前，该房间的环境样本均检测到不同水平的GOI和sgRNA污染，经调查是由于约100天前该房间曾暴露于该制剂，说明了AAV9 携带的目的基因可长期污染环境。相似情况在剖检室的环境样

本中也可见，其中生物安全柜的检出浓度相对较高。在模拟制剂暴露后的次日，环境样本中可广泛检测到目的基因（GOI）及小向导RNA（sgRNA），且部分样本浓度较暴露前明显增加。在动物转移至剖检室后，剖检室的环境样品均检测到目的基因（GOI）及小向导RNA（sgRNA），且生物安全柜及房间排风口GOI浓度明显升高。上述结果表明房间在制剂暴露后或转入受污染的动物后出现目的基因的叠加污染，证实了AAV9基因治疗药物可通过气溶胶对环境造成的长期广泛的污染。因此，为有效控制AAV气溶胶传播导致的长期环境污染，建议采取严格的样本采集流程，并在饲养和分析环节实施物理隔离，给药和对照组分独立的房间，杜绝所有使用物品和样本的交叉接触。建议使用清洁剂清洁药盒和采样盒等（如DNA remover）能有效降低交叉污染和消除房间环境的物品的长期污染。

关键词： AAV基因治疗药物；环境样本；交叉污染

通讯作者： 潘 磊，E-mail：leo_pan@wuxiapptec.com

T03-0033

CTLA-4抑制剂通过代谢-免疫轴介导结肠毒性发生的作用研究与干预

龙益如，巫姗娜，刘融晨，马鸣苑，宫丽崑*
（原创新药研究全国重点实验室，上海 201203）

摘要：目的 免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICI），尤其是CTLA-4抑制剂，在癌症治疗过程中常引发结肠炎这一免疫相关不良事件（immune-related adverse event, irAEs），这严重限制了患者获益。而且临床上，无论是中断治疗还是使用糖皮质激素等药物来干预，都会影响抗肿瘤疗效。然而，关于ICI相关结肠炎发病机制的研究尚不充分，且研究结果多有矛盾，限制了有效干预策略的开发。本研究旨在以CTLA-4抑制剂为代表，鉴定ICI相关结肠炎的毒性特征，阐明ICI导致结肠毒性的机制，并提出“增效减毒”的新型干预策略。**材料和方法** 基于多种新构建的ICI相关结肠炎小鼠模型和免疫人源化模型，并结合时间序列转录组、小鼠模型和临床患者的结肠单细胞转录组（Single-cell RNA-sequencing, scRNA-seq）推测毒性机制，并通过体内免疫删除、通路阻滞和体外Treg模型等进行多维验证，最终在毒性和肿瘤模型中对比候选干预策略和临床现有干预策略对ICI的结肠毒性和抗肿瘤药效的影响。**结果** 在成功构建契合临床表型的CTLA-4抑制剂相关结肠炎的多种小鼠模型以及免疫人源化ICI相关结肠炎模型后，发现给药早期主要引起结肠代谢显著改变而不是免疫通路，在后期，才发生Th17等免疫途径的改变，并伴随Treg/Th17失衡为代表的结肠免疫微环境紊乱和炎症风暴。接着，通过小鼠和临床患者的结肠scRNA-seq，发现CTLA-4高表达于结肠Treg和Th17等中；而CTLA-4抑制剂给药后导致T细胞各亚群代谢转为糖酵解，PI3K-AKT-mTOR通路和Th17-IL-17A通路上调，促炎表型增加。随后，体内外结果验证了CTLA-4抑制剂依赖于T细胞、PI3K-AKT-mTOR、糖酵解、IL-17A来导致结肠炎发生。最后，我们选定可抑制mTOR并抑制糖酵解的上市药物二甲双胍，发现其可以显著改善CTLA-4抑制剂以及PD-1抑制剂导致的结肠炎，在免疫人源化模型中同样效果显著，且对比发现其不会像糖皮质激素类药物、TNFα抗体等一样影响ICI药效，具有良好的联合用药潜力。**结论** 本研究揭示了CTLA-4抑制剂引起的结肠毒性主要通过PI3K-AKT-mTOR通路驱动的、由代谢重编程介导的Treg/Th17失衡而发生。二甲双胍可通过抑制mTOR恢复结肠代谢-免疫稳态，从而改善ICI相关结肠炎，且不影响抗肿瘤疗效。代谢-免疫轴是ICI相关irAEs背后的新型机制，而二甲双胍作为理想的干预药物，具有巨大的临床应用潜力。

关键词：ICI相关结肠炎；免疫相关不良事件；CTLA-4抑制剂；代谢-免疫轴；二甲双胍

第一作者：龙益如，E-mail：s18-longyiru@simm.ac.cn
通讯作者：宫丽崑，E-mail：lkgong@simm.ac.cn

T03-0034

多体系融合视角下GLP与CMA/CNAS质量保证职能的结构性差异与整合路径

孟婷婷，冯　岩，李　乐，蔡齐棋，李乐瑶
〔沈化测试技术（南通）有限公司，江苏　南通　226100〕

摘要：随着检验检测市场开放与实验室业务多元化，同一实验机构同时运行GLP、CMA与CNAS多套质量体系已成为行业常态。本文聚焦三大体系质量保证职能的结构性差异，指出GLP的QAU与CMA/CNAS的质量监督/内审在职能性质、独立性实现路径及与报告关联方式上存在根本不同。在此基础上，提出基于角色切换与任务回避机制的组织整合方案，为多体系实验室的质量管理一体化提供参考路径。

质量保证职能的结构性差异

职能性质的逻辑分野

GLP的QAU遵循“持续在场”逻辑。依据GLP规范，QAU须从试验方案审查阶段即介入，在研究实施过程中对关键阶段开展现场检查，对原始数据进行抽查，直至最终审核总结报告并出具QA声明。QAU不是“定期来查”，而是“始终在流程中”——它与试验过程同步运行、伴随式监督。相比之下，CMA/CNAS的质量保证呈双重结构：日常质量监督由各科室内部人员兼任监督员，以岗位化、分散化的方式就近巡查；体系层面的内审则按年度周期集中进行，属于回顾式、阶段性审核。前者实时但独立性有限，后者独立但时效性不足。

独立性实现路径的差异

GLP通过组织隔离保障独立性——QAU人员不得参与任何试验操作，直接向机构负责人汇报，其任命、更换均须有完整记录，使其能够随时调取任何原始数据、质疑任何操作环节。CMA/CNAS体系中，质量监督员由部门内部人员兼任，监督权与执行权同属一个管理层级，独立性较弱；内审员虽要求“不审核自己的工作”，但属临时角色而非常设职能。

质量职能与最终报告的关联方式不同

这是最关键的实务差异。GLP要求QAU对每一份总结报告进行独立审核并出具QA声明，且该声明是报告不可分割的组成部分——没有QA声明，报告不具备GLP合规性。而CMA/CNAS的内审结果并不与单份检测报告挂钩，质量监督员的日常巡查也不直接作为报告签发的先决条件。这意味着，GLP的质量保证是“每报必审”的入口把关，CMA/CNAS则是“体系健康度”的周期性体检。

整合路径：角色切换与任务回避机制

基于上述差异，整合的核心挑战在于：如何让同一批QA人员既能承担GLP的伴随式审查职责，又能履行CMA/CNAS的周期性内审与日常监督职能，而不牺牲GLP所要求的独立性？

可行的路径是建立“统一部门+身份切换+任务回避”机制。在组织层面设立统一质量部门，下设QAU组与体系质量组。QAU组成员专职负责GLP研究检查、设施检查与过程检查，不参与任何试验操作，直接向机构负责人汇报；体系质量组负责CMA/CNAS内审、管理评审组织与日常监督协调。两组人员允许交叉任职，但关键约束在于：任何人员在从事某一项GLP研究检查时，必须与该研究无任何操作或管理关联，通过任务派发时的回避机制保障独立性。年度质量活动统一策划，将GLP研究检查、设施检查、体系内审、日常监督等统筹安排、错峰执行，既避免重复检查又确保全覆盖。

在能力建设层面，QA团队成员须接受GLP检查技能与CMA/CNAS内审技能的双向培训，两类资格独立考核、独立授权，确保“同体运行、各循其规”。

第一作者：孟婷婷，E-mail：mengtingting01@sinochem.com

T03-0035

免疫调节类中药复方的非临床安全性评价思路和案例分析

覃超梅，柳 璐，郭健敏，杨 威*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：中药复方因其多成分、多靶点的特性，在免疫调节及慢性病的治疗中具有独特优势。但中药的免疫调节作用具有双向性（免疫抑制或过度激活），且受剂量、配伍及个体差异影响显著，非临床安全性评价需重点关注免疫稳态失衡风险。LW23132为含茜草（天然色素）的中药复方制剂，临床上主要用于活血化瘀，主治急性血栓性浅静脉炎。因方中含调节免疫功能的中药材（生地黄、牡丹皮、赤芍），因此增加对机体免疫功能的检查：外周血白细胞计数及分类指标、骨髓粒细胞分类、免疫器官脏器系数及病理学检查、脾淋巴细胞增殖能力检测等。**方法** 试验选取适应性观察合格的SD大鼠144只，动物按体重均衡随机分为阴性对照组、LW23132低（4 g干膏粉/kg，21.92 g生药/kg）、中（8 g干膏粉/kg，43.84 g生药/kg）、高（16 g干膏粉/kg，87.68 g生药/kg）剂量组，每组36只动物，雌雄各半。动物分组后按动物体重以及给药剂量进行经口灌胃给药，每天给药2次，每次10 mL·kg^{-1}，连续给药28 d，恢复期观察4周。试验中按计划进行临床观察、体重、摄食量、眼科检查、血液学、凝血功能、生化学、尿常规、免疫功能检测、脏器重量及脏器系数、骨髓细胞分类检查、病理学检查等。**结果** （1）受试物组分中茜草含红色素，使用常规的氧化法检测该有色物质时会对化学反应前后颜色变化的吸收光谱产生干扰，因此采用高选择性、高准确性的LC-MS/MS分析方法，不受样本颜色的干扰。LW23132低、中剂量可引起雄性大鼠胆红素（TBIL、DBIL、IBIL）指标升高，但高剂量组未见明显异常，变化没有剂量-反应关系，且生化学肝功指标未见明显异常，胆管、肝脏等组织病理学检查也未见器质性变化，恢复期可恢复正常，变化无毒理学意义。（2）给药末期，雄性动物各给药组脾脏的脏器重量增加，无剂量-反应关系；各给药组组织学检查表现为脾脏红髓淤血、髓外造血增多以及含色素巨噬细胞增多，而免疫功能测定结果则显示受试物LW23132各剂量可增强脾脏中B淋巴细胞的增殖能力及增强机体的免疫功能。分析上述改变可能与以下方面相关：① LW23132方中所含药材有促进机体免疫作用的药理活性；②本研究中可见脾脏功能的增强，在病理学检查中表现为提高巨噬细胞吞噬功能的作用，可促进脾脏捕获、吞噬红细胞功能的增强，从而导致脾脏出现红髓淤血，引起髓外造血增多，导致血液中红细胞数量减少，胆红素指标的升高。因此，判断上述改变与受试物药理活性和机体自身保护性调节相关，无毒理学意义。（3）LW23132低、中、高剂量可引起动物全身多处骨组织变色（粉色或粉红色），该变化与受试物组分中所含中药茜草的特性有关。在2002年，我国卫生部已将茜草列为可添加到药膳食品中的药用植物之一，其安全性是可靠的，因此可认为该变化无毒理学意义。为进一步确认是否为茜草色素引起，建议增加茜草素的含量分析。**结论与讨论** 受试物LW23132对SD大鼠的无毒作用剂量（NOAEL）为87.68 g生药/kg剂量即高剂量，按体表面积折算相当于人临床拟用量的11倍。本方中含调节免疫功能的中药材，通过增强机体免疫力达到治疗疾病的目的，因此需额外增加对细胞免疫功能（脾脏淋巴细胞增殖活性及脾脏单核细胞细胞因子分泌测定）的检测，排除由于药物本身的药理药效活性引起的部分指标变化的影响，以便更准确的评价受试物的安全性及有效性。根据本研究中处方所表现出的免疫调节特点，建议临床研究时，监测血常规变化及定期进行脾功能的检查。中药因其特殊性，在试验设计时要根据组方成分的特性进行针对性的设计，由于色素颜色可能会干扰某些毒性试验中的结果判读，需采用适当的方法去除色素干扰，确保试验结果的准确性。

关键词：中药复方；免疫调节；安全性评价

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：覃超梅，广东莱恩医药研究院有限公司（广东省药物非临床评价与研究重点实验室），电话：18977321072，E-mail：qinchaomei@lewwin.com.cn

通讯作者：杨　威，教授级高级工程师/博士导师，广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任，广东莱恩医药研究院有限公司董事长、总经理。电话：18928860179，（020）22698388，E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0036

鞘内给药非临床安评策略及毒性关注要点

高　畅，郭　磊*
（苏州药明康德新药开发有限公司，江苏　苏州　215104）

摘要：鞘内给药是一种常用于治疗疼痛、痉挛、恶性肿瘤脑膜转移及神经系统退行性疾病的特殊给药途径，将药物直接注入蛛网膜下腔，绕过血脑屏障，使药物直接作用于中枢神经系统，其核心优势在于，在显著降低全身剂量（通常仅为静脉剂量的1/10 ~ 1/100）的同时，实现中枢神经系统内的高浓度药物暴露。

非临床安全性评价策略的核心因素包括：通常要求两种动物，其中至少一种为非啮齿类（犬的脑脊液体积适中、操作方便，是常用模型；非人灵长类脑脊液动力学与人类高度相似，是评价神经毒性的最佳模型），啮齿类常用于初步筛选；除常规指标外，须包含神经行为学评估、脑脊液分析及神经组织病理学检查（全脑、全脊髓及背根神经节等）等。

主要的毒性关注点包括：神经毒性（表现为由于脑脊液循环扩散至脑干、基底节甚至皮层的神经元坏死、空泡变性、轴索肿胀、脱髓鞘及神经胶质增生，其中背根神经节损伤需高度警惕，因其缺乏有效血脑屏障保护，且是感觉传导的关键节点，损伤可导致严重的感觉异常或神经病理性疼痛，且往往不可逆）、炎症与免疫反应（药物或辅料可诱发脑膜炎或脊髓炎，以及生物制品可能引起的细胞因子释放综合征或抗药抗体介导的免疫复合物沉积导致的严重局部或全身炎症）、辅料与物理损伤（渗透压、pH值不适宜的缓冲液可导致严重的脑膜炎或脊髓损伤；穿刺或导管植入可造成机械性损伤、局部纤维化或肉芽肿形成）、血管与全身毒性（药物可能引起脊髓血管痉挛、血栓形成或出血，或对脑干心血管中枢产生直接作用，导致血压骤变、心律失常或呼吸抑制，部分药物可通过脑脊液吸收进入体循环，或通过淋巴引流进入血液，需关注对肝脏、肾脏及心血管系统的影响）。

综上所述，研究者须将神经毒性和制剂相关炎症作为首要关注点，同时关注辅料毒性及全身暴露风险，通过严谨的非临床研究，为临床实验提供可靠保障，降低风险。

第一作者：高　畅，E-mail：gao_chang@wuxiapptec.com

T03-0037

Beagle犬皮下注射YKY192的安全性研究

秦春雪，高　梅，刘天斌，李海涛，邱　波，张海静，汤连升*
（山东省药学科学院新药评价中心，山东　济南　250101）

摘要：目的　特应性皮炎是犬最常见的慢性炎性皮肤病之一，以中重度瘙痒、红斑、脱毛和苔藓化为主要临床特征，近年来已成为宠物临床上的常见疾病，严重危害宠物犬的身体健康。YKY192是一种靶向犬IL-31的犬源化单抗药物，通过特异性中和犬IL-31、阻断其与受体复合物结合，从而抑制瘙痒信号传导，拟用于缓解犬特应性皮炎相关症状。为全面评价其在靶动物犬中的药代动力学特征、免疫原性及安全性，本研究对其进行了单次和四周重复给药的安全性研究。YKY192皮下注射给予Beagle犬，进行其药代动力学及绝对生物利用度研究，同时评价最小推荐日龄动物的单剂量安全性、单次超剂量安全性以及四周重复给药安

全性，为后续研究提供参考信息。**方法** ① 使用最小推荐日龄（6月龄）动物进行试验，Beagle犬以2、4、8 mg·kg^{-1}剂量单次皮下注射给药。② Beagle犬以4 mg·kg^{-1}剂量单次静脉注射给药。③ 使用3批YKY192制品进行试验，Beagle犬以20 mg·kg^{-1}剂量单次皮下注射给药。④ Beagle犬以4、8、12 mg·kg^{-1}剂量重复皮下注射给药，每2周给药1次，共给药3次。**结果** 皮下注射后，YKY192吸收较慢，绝对生物利用度在2、4、8 mg·kg^{-1}剂量下分别为58.19%、73.58%和60.17%。C_{max}和AUC_{0-t}随剂量增加，在2 ~ 8 mg·kg^{-1}范围内呈剂量比例关系，暴露量无显著性别差异。试验期间，所有动物临床观察、给药部位刺激性反应、体重、摄食量、体温、ECG、临床病理（血液学、血凝、血清生化）、大体解剖肉眼观察和组织病理学检查均未见与YKY192相关的异常改变。其中在重复给药试验中，动物的免疫功能指标均未见异常，免疫原性除8 mg·kg^{-1}剂量组1只犬在D29给药前出现ADA阳性（滴度<26）外，其余给药犬及所有时间点均未检出ADA阳性，总体ADA阳性率为5.6%（1/18）。**结论** 在本试验条件下，YKY192在2 ~ 8 mg·kg^{-1}剂量下药代动力学特征良好，4 mg·kg^{-1}剂量下生物利用度最佳，最小推荐日龄动物的单剂量安全性良好、单次超剂量安全性良好，重复给药4周（每2周1次，共3次）最大未观察到损害作用剂量（NOAEL）为12 mg·kg^{-1}，为临床推荐剂量的3倍。

第一作者： 秦春雪，E-mail：qinchunxue@sdaps.cn

通讯作者： 汤连升，E-mail：tangliansheng@sdaps.cn

T03-0038

抗体类药物非临床评价中相关种属的替代策略：替代抗体、转基因动物与新方法学

田新磊

（南京圣和药业股份有限公司，江苏 南京 210049）

摘要： 抗体类药物的非临床安全性评价高度依赖于药理学相关种属（pharmacologically relevant species）的选择，然而，对于靶向人特异性抗原的双特异性抗体，常因缺乏与常规动物种属的交叉反应性而面临无相关种属的困境。依据ICH S6（R1），当无相关种属时，可以使用转基因动物，或使用同源蛋白，或使用体外模型。替代抗体的局限性在MEDI-565中典型体现：该靶向CEA×CD3的BiTE抗体不结合食蟹猴CD3，研究者构建了与食蟹猴CD3结合的替代抗体CyS111，却发现其可非特异性激活T细胞，同时诱导CD4$^+$/CD8$^+$ T细胞增殖谱与MEDI-565显著不同，因此该替代分子无法用于人体毒性风险定量外推。研究者转而基于人PBMC与CEA+肿瘤细胞共培养体系，以最敏感指标（肿瘤细胞裂解）的EC_{20}作为确定MABEL的关键依据，结合食蟹猴单次PK预测人体暴露，确定了FIH起始剂量。人源化转基因动物则提供了更可靠的路径：Blinatumomab（CD19×CD3 BiTE）不结合食蟹猴、恒河猴及小鼠CD3，黑猩猩是唯一相关种属。受伦理和资源限制，研究者采用鼠源替代抗体muS103new进行小鼠毒理，结合样本量极为有限的黑猩猩研究进行评估。而后续开发的Inebilizumab（抗CD19抗体）仅凭人CD19转基因小鼠的毒理数据即获FDA上市批准，证明充分表征的转基因模型可作为单一支持性种属。新方法学（NAMs）正日益成为无相关种属时的核心评价手段：Tebentafusp（gp100-HLA×CD3）因靶点高度人特异性而无任何相关种属，其非临床评价依赖基于人癌细胞系、全血及组织交叉反应性研究的体外体系，通过测定靶细胞杀伤和IFNγ释放等指标计算MABEL，确定了FIH起始剂量；EGFRvIII-TCB（RO7428731）靶向仅在肿瘤表达的EGFRvIII，正常组织和动物中均无表达，其非临床安全策略为3D血脑屏障-胶质母细胞瘤类器官模型，以肿瘤杀伤的30%药理活性作为MABEL依据。上述案例表明，抗体类药物的非临床安全性评价正从一刀切的传统范式转向基于证据权重（WoE）的灵活科学评估。随着人源化转基因动物模型的日益成熟和类器官、器官芯片等新方法学（NAMs）的持续发展，非临床毒理评价将逐步摆脱对传统动物种属的过度依赖，迈向以靶点机制为导向、整合人源化模型与多维度体外数据的新型风险评估体系。这一转变不仅有望提高毒理学预测的临床相关性，也将有力推动药物研发向着更高效、更科学、更符合伦理的方向发展。

关键词：药理相关种属；替代抗体；人源化转基因动物；新方法学（NAMs）

通讯作者：田新磊，E-mail：xinleicpu@163.com

T03-0039

通过大鼠功能性观察组合测试分析中枢系统及非中枢神经系统化合物的效应谱

蔡丹凤，安闪闪，伍　瑞*

（苏州药明康德有限公司，江苏　苏州　215104）

摘要：目的　行为评估是神经毒性测试中的关键组成部分。功能性观察组合（functional observational Battery, FOB）是一种针对大鼠神经系统功能的系统性评估方法，包含运动功能、行为改变、协调功能、感觉/运动/反射和体温等30多个参数。使用行为学检测来评估中枢神经系统（central nervous system, CNS）功能，在很大程度上依赖于多个主观终点指标以及测试机构的经验。为建立参考背景数据，并评估FOB测试在敏感性和特异性方面的关键特征，我们收集了过去三年在本机构开展的360项涉及多种适应症（包括CNS疾病）研究中的FOB结果。**方法**　技术员在进行观察时对每一动物的给药情况不知情。FOB测试的流程包括：在饲养笼内和开放场地中（无外界干扰）进行观察；以及对每只动物进行操作性观察，使其依次暴露于逐渐增强的刺激中。根据化合物的药代动力学（PK）曲线，在多个时间点进行FOB测试（包含Tmax，并另设两至三个时间点），通常至少覆盖24 h。**结果**　在约11%的化合物中，FOB测试观察到相关参数的变化，其中CNS化合物占4%，非CNS化合物占4%，其他化合物占3%。在CNS化合物FOB测试中，观察到变化发生率较高的参数及其发生率如下：前肢抓力（1.9%）、后肢伸展（1.9%）、警觉性（2.2%）、步态（1.9%）、躯体张力（2.2%）、伸肌反应（1.7%）、空中正位（0.8%）以及眼睑闭合（0.8%）。在CNS和非CNS化合物FOB测试中，共同观察到变化发生率较高的参数及其发生率如下：直肠温度（7.8%）、后肢抓力（2.2%）、自主活动（2.8%）、直立运动（3.6%）以及姿态（1.4%）。在2%的CNS化合物和2%的非CNS化合物FOB测试中，其余参数亦出现了变化。**结论**　步态、警觉性、躯体张力、伸肌反应、前肢抓力和后肢伸展等参数的变化在CNS化合物中发生率较高，是提示CNS风险的重要指标。表明FOB测试对CNS化合物具有良好的敏感性，可为潜在药理学机制的探讨和后续神经毒性研究提供参考。直立运动、自主活动、后肢抓力和直肠温度等参数的变化在CNS和非CNS化合物中均有较高发生率，因此并非CNS反应的特异性指标。但作为安全药理学核心组合的重要组成部分，FOB测试对非CNS化合物的评估同样具有重要价值。

关键词：功能性观察组合；中枢神经系统化合物；非中枢神经系统化合物

第一作者：蔡丹凤，E-mail：cai_danfeng@wuxiapptec.com

T03-0040

生殖毒性精准评价：妇产科临床用药安全综述

魏馨怡，卢美松*

（哈尔滨医科大学第一附属医院生殖科，哈尔滨　150001）

摘要：女性生殖组织及胚胎对药物敏感，妇科、助孕、孕期用药易引发卵巢损伤、胚胎畸形及子代远期损伤。生殖专项毒理评价是母婴安全的重要保障。本文总结激素、抗感染、化疗、促排卵药物的生殖毒性特点，简述三段式动物试验、生殖类器官、临床大数据三类评价手段，指出分层标准缺失、远期毒性追踪不足、联合用药评估空白等问题，展望分层化、全周期、体外模型化的评价发展方向，为妇产科优生用药提供参考。

1　引言

妇科治疗、辅助生殖、妊娠期均需频繁用药，生殖细胞与胚胎存在特殊毒性窗口期，常规毒理评估难以覆盖母婴远期风险，生殖毒性专项评价十分必要。

2 妇产科药物生殖毒性概况

激素类药物滥用扰乱内分泌，降低卵泡与胚胎着床质量；部分抗生素破坏生殖道菌群、透过胎盘阻碍胎儿发育；妇科化疗药损伤生殖细胞，诱发卵巢早衰与胎儿畸形；促排药物不当使用提升卵巢过度刺激风险。

3 评价体系现存短板

现有评价以三段式动物实验为主，辅以体外细胞模型与真实世界研究。目前缺少高龄、孕期分层评价规范，多仅关注短期畸形，缺乏子代长期随访，暂无成熟联合用药毒性评估方案。

4 总结与展望

妇产科药物生殖风险突出，现有评价体系存在明显局限。今后需建立分层全周期评价模式，推广类器官精准检测，完善远期毒性监测，降低医源性生殖损伤，保障母婴生殖健康。

关键词： 药物毒理学；生殖安全评价；妇产科；生殖毒性

第一作者：魏馨怡，E-mail：xinyiwei0130@163.com

通讯作者：卢美松，E-mail：lumeisong0417@163.com

T03-0041

直肠给予某栓剂重复给药伴随毒代动力学的毒性研究

谢松陶，朱 荣，郭 伟，陈 波，岑小波*

（成都华西海圻医药科技有限公司，四川 成都 610200）

摘要：目的 溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病，主要累及结肠和直肠黏膜，被世界卫生组织列为现代难治病之一。其发病机制与肠道氧化应激、免疫失衡、肠道屏障破坏及肠道菌群紊乱密切相关。某栓剂是从中药白头翁中提取的三萜皂苷类化合物，为《中华人民共和国药典》中白头翁药材的质控指标成分，具有抗炎、免疫调节等药理活性。本研究旨在评价某栓剂的非临床安全性，为其申请药品批准文号提供支撑。采用Beagle犬连续直肠给予某栓剂4周，观察其可能引起毒性反应的性质、程度、量效和时效关系及可逆性，判断毒性靶器官或靶组织，同时研究其毒代动力学特征，为临床使用的安全性提供参考。**方法** 50只Beagle犬（雌雄各半）随机分为阴性对照组、空白栓对照组及白头翁皂苷B4栓100、200、500 mg·kg^{-1}/天组（按有效成分及犬平均体重10 kg计），每组10只，每天2次、连续给药4周，停药恢复4周。对犬进行一般状态，体重、摄食量，体温、Ⅱ导联心电图、血压、血液学、血生化、尿液、激素（血清促卵泡生成素、促黄体生成素、雌二醇、孕酮、睾酮）、眼科、骨髓涂片、脏器重量及组织病理学检查；并于首、末次给药后采集血样，以LC-MS/MS法检测血浆中有效成分浓度，计算毒代动力学参数。**结果** 给药期间，各组犬仅见给药后栓剂崩解相关表现，未见死亡或濒死及其他毒性症状。各组犬一般状态、体重、摄食量、体温、Ⅱ导联心电图、血压、血液学、血生化、尿液、激素、眼科、骨髓涂片、大体解剖及组织病理学检查均未见明显异常改变。在100 ~ 500 mg·kg^{-1}/天剂量范围内，暴露量无明显性别差异，其增加与剂量增加基本成比例；连续给药4周，200 mg·kg^{-1}/天组雌、雄犬及500 mg·kg^{-1}/天组雌犬体内可见一定蓄积。**结论** 本研究条件下，Beagle犬每天2次、连续4周直肠给予某栓剂，无毒性反应剂量（NOAEL）为500 mg·kg^{-1}/天。某栓剂在Beagle犬中显示出良好的安全性特征，为其进一步临床试验提供了非临床安全性依据。

第一作者：谢松陶，E-mail：songtaoxie@glpcd.com

通讯作者：岑小波，E-mail：xbcen@glpcd.com

T03-0042

新药非临床安全性评价中体外三维皮肤光毒性测试方法的建立与验证

杨益漩，宋文博，李　耀，边国慧，卜　迁，岑小波
（成都华西海圻医药科技有限公司，四川　成都　610200）

摘要：本试验参照OECD测试指南498（TG 498），基于SkinEthic™ RHE重建人表皮模型建立标准化的体外光毒性试验方法，并通过验证指南推荐的6种参考化合物，为新药临床前光毒性评价提供可靠的替代试验手段。选用SkinEthic™ RHE组织模型，设置光照组（+Irr）与非光照组（-Irr），通过系列浓度梯度的6种参考化合物进行方法学验证，排除受试物与MTT的直接反应干扰。依据指南判定标准：光照组相较同浓度非光照组活率下降≥30%判定为光毒性阳性，反之则为阴性。试验结果显示：SkinEthic™ RHE模型在既定光照条件下耐受性良好，6种参考化合物的验证结果与指南官方数据高度一致：阳性对照化合物：盐酸氯丙嗪（0.01、0.02、0.1 g·L^{-1}）、佛手柑油（1%、3.16%、10%）及蒽（0.03、0.1、0.3 g·L^{-1}）均诱发光毒性（活率下降≥30%）；阴性对照化合物：水杨酸-2-乙基己基酯、十二烷基硫酸钠及4-氨基苯甲酸各浓度的光照组与对照组相比活率下降均<30%，判定为无光毒性。本研究成功建立了符合OECD TG 498标准的SkinEthic™ RHE光毒性检测方法。该方法灵敏、可靠，尤其在3T3 NRU试验对新药候选化合物的预测结果存在争议或不确定性时，可提供明确的决策依据，并能更准确地评估受试物的光毒性强度。该研究结果可为新药临床前安全性评价中光毒性风险筛查与判定提供及时支撑。

关键词：光毒性；SkinEthic™ RHE；OECD TG 498；新药安全评价；替代方法

T03-0043

遥测植入犬在拉丁方和剂量递增设计心血管安全药理学研究中的统计效能分析

栾思宇，安闪闪，何　苗，陈杨明，黎　敏，伍　瑞，周　蓓，潘　磊
（苏州药明康德新药开发有限公司，江苏　苏州　215104）

摘要：目的　ICH E14/S7B问答文件允许在满足严谨的验证标准的前提下，将高质量的非临床QTc数据纳入综合风险评估，以支持豁免全面QT（TQT）研究。鉴于拉丁方和剂量递增设计广泛应用于心血管安全药理学研究中，本研究对我们机构常规使用的心血管安全研究标准模型进行了系统的统计效能分析，旨在确保产生高质量的非临床数据，并证明其符合监管要求。**材料与方法**　我们回顾性分析了比格犬（n = 308）拉丁方心血管安全药理学研究的遥测数据，以评估这些实验模型的统计效能。研究采用4 × 4拉丁方交叉设计（n = 8）或剂量递增设计（N=3或4）。数据采集时间约为24 h，给药前及给药后每小时的数据采用ANOVA和混合模型进行统计分析。计算了标准参数（包括心率（HR）和ECG间期）在80%统计效能下的最小可检测差异（MDD）。**结果**　基于拉丁方交叉设计的比格犬清醒遥测模型各心电图（ECG）参数的最小可检测差异（minimum detectable difference, MDD）（n = 4或8）分别为：QRS间期（雄性3.3 ms，雌性3.1 ms）、PR间期（雄性7.6 ms，雌性7.7 ms）、QTc间期（雄性10.1 ms，雌性10.3 ms）。采用剂量递增设计（n = 3或6），各个ECG 参数的MDD分别为：QRS间期（雄性4.8 ms，雌性3.7 ms）、PR间期（雄性7.3 ms，雌性7.4 ms）、QTc间期（雄性10.5 ms，雌性11.5 ms）。**结论**　本研究结果表明，与剂量递增设计相比，基于4×4拉丁方交叉设计的比格犬清醒遥测心血管安全药理学模型统计效能更优，可灵敏检测心电图参数的轻微变化，为候选药物的心血管安全性评价提供了可靠的非临床参考依据。非啮齿类动物心血管安全药理模型是早期识别药物心血管风险的高灵敏工具。此外，本研究验证了心血管功能性终点的检测灵敏度，研究数据可支撑在ICH E14/S7B问答文件框架下开展心血管风险评估与监管申报。

关键词：心血管安全性评估；统计功效分析；安全药理学；遥测技术；最小可检测差异

第一作者：栾思宇，E-mail：luan_siyu@wuxiapptec.com

T03-0044

CAR-T产品在非临床评价中的移植物抗宿主病与毒性浅析

袁 静，朱 荣，郭 伟，陈 波，岑小波
（成都华西海圻医药科技有限公司，四川 成都 610200）

摘要：嵌合抗原受体T（chimeric antigen receptor T, CAR-T）细胞治疗已成为恶性血液肿瘤的重要治疗手段。自体CAR-T已在国内获批商业化应用，而无需配型的异体通用型CAR-T是细胞治疗领域下一代研发热点，两类产品的移植物抗宿主病（graft versus host disease, GVHD）风险存在本质差异。常规自体CAR-T采集患者自身外周血T细胞，无人类白细胞抗原（human lymphocyte antigen, HLA）错配，基本不具备诱发GVHD的免疫学基础。而异体通用型CAR-T保留的完整内源性T细胞受体（T cell receptor, TCR）可识别宿主同种/异种主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）分子，GVHD是异体CAR-T固有的高风险免疫毒性，同时也是该类产品非临床安全性评价必须重点监测的关键性终点指标。

CAR-T非临床试验普遍采用免疫缺陷小鼠开展体内研究，输注后数周内极易诱发异种GVHD，典型体征包含渐进性体重降低、皮肤脱屑、肝脏与肠道广泛淋巴细胞浸润、多脏器炎症损伤，同步伴随IFN-γ等促炎因子显著性升高。这与CAR-T自身介导的急性免疫相关毒性高度类似，极易造成非临床试验中毒性来源归因混淆、评价结果误判。若简单将异种GVHD归为试验背景干扰直接剔除，会低估候选细胞产品诱发GVHD的潜在风险，为临床转化埋下安全隐患；若将全部脏器损伤均归因于CAR-T自身毒性，则会过度放大产品风险，误判并错失具备治疗潜力的候选药物。

非临床研究中，CAR-T产品特异性识别肿瘤抗原后，多脏器浸润单个核细胞（即CAR-T细胞），释放以IFN-γ为主的细胞因子，当高达10^4 pg/mL水平，在发挥抗肿瘤作用的同时，不可避免地会造成脏器损伤——如皮肤单个细胞坏死、肝细胞坏死，多脏器炎症等，上述改变认为是CAR-T细胞相关毒性。而异种GVHD为CAR-T产品非特异性识别动物组织，亦可产生多脏器单个核细胞浸润，并伴随更高水平IFN-γ的释放，造成脏器组织损伤。由此可见在非临床安全性评价中，两者反应相互重叠，笔者认为可以从以下三个维度进行鉴别区分：（1）发病时间窗，（2）设置Mock-T对照组（与CAR-T产品供者来源相同，未进行治疗性基因编辑但经过相同扩增流程的细胞）；（3）结合体内组织分布动力学（尤其是达峰时间）及药效数据。典型异种GVHD由异体CAR-T中非特异性同种反应性T细胞的增殖活化所驱动，该活化进程完全不依赖CAR分子与肿瘤靶抗原的结合作用，病程进展相对平缓，多在细胞给药后4周左右渐进发作并持续加重。而给药后较短时间内（如≤4周）出现的类GVHD样病变并非真性GVHD，其本质是CAR靶向抗原刺激诱导的特异性T细胞扩增、过度活化引发的靶组织/脱靶组织损伤，归属于产品固有药物毒性。研究中亦可增加Mock-T对照组，如同剂量下CAR-T产品症状产生时间晚于Mock-T对照组或与之类似，则可认为其产生GVHD，若更早则倾向其为产品毒性。此外，还可结合药效数据及生物分布试验中CAR-T达峰时间进行分析，当CAR-T细胞经过特异性增殖首次达峰后，若动物体内肿瘤未被完全清除，CAR-T仍可能在肿瘤的刺激下二次达峰。若达峰之后CAR-T水平可见降低，且此时细胞分布数据可见CAR-T主要富集于肿瘤及靶抗原阳性正常组织，这共同提示CAR-T细胞在此期间的增殖为肿瘤抗原特异性增殖，而非针对小鼠各脏器无序的非特异增殖，即此时所见病变非GVHD导致，应为供试品毒性作用。

关键词：CAR-T；非临床评价；移植物抗宿主病；免疫毒性；毒性鉴别

第一作者：袁 静，E-mail：jingyuan@glpcd.com

通讯作者：岑小波，E-mail：xbcen@glpcd.com

T03-0045

恒河猴肌肉注射重组带状疱疹疫苗重复给药4周毒性及免疫原性研究

张晨熙[1,2]，李颖超[1,2]，高　杰[1,2]，李子轲[1,2]，董延生[1,2*]，王全军[1,2]
（1. 国科赛赋河北医药技术有限公司，河北　廊坊　065000；2. 北京赛赋医药研究院有限公司，北京　100176）

摘要：目的　重组带状疱疹疫苗（CHO细胞）为水痘 带状疱疹病毒gE抗原搭配脂质体复合佐剂组成的亚单位疫苗，依靠诱导体液免疫与特异性T细胞细胞免疫发挥保护作用。复合佐剂可激活固有免疫，在提升免疫应答的同时，存在局部炎症、免疫相关毒性风险。本研究开展恒河猴4周肌肉重复给药毒性试验，同步评价受试物的毒性特征、局部刺激性、免疫毒性及免疫原性，为该疫苗的临床安全设计提供非临床依据。**方法**　本试验将24只恒河猴按体重随机分为阴性对照组、佐剂对照组、重组带状疱疹疫苗低、高剂量组（给药剂量分别为1、2 剂/只），每组6只，给药频率为1次/2周，连续给药4周，共给药3次，停药恢复4周。检测指标为常规毒理指标如体重、摄食量、体温、安全药理检测、临床病理检测、脏器重量及组织病理学，以及免疫原性和免疫毒性研究：抗gE抗体、特异性T细胞、T淋巴细胞亚群以及细胞因子检测。**结果**　动物一般状态观察、体重、摄食量、眼科检查、体温、安全药理、血液学、血凝、血液生化、尿液指标、淋巴细胞亚群、补体、免疫球蛋白、细胞因子、脏器重量及系数、大体解剖观察及组织病理学检查均未见明显异常改变。给药部位可见与佐剂成分相关的组织病理学改变，为间质轻微混合细胞浸润或肌纤维轻微变性坏死，恢复期结束可见完全恢复，为非不良反应。给药期末外周血中性粒细胞升高、淋巴细胞百分比降低，属于疫苗诱导的生理性免疫应答。抗gE蛋白抗体结果显示：给药后受试物各组动物血清抗gE蛋白抗体阳性率均为100%，首次检出日期为D15，随着免疫次数的增加，抗体滴度升高，不同剂量组间抗体滴度无明显差异。恢复4周仍保持较高滴度水平。特异性T细胞结果显示：受试物各剂量组可见特异性T细胞分泌IFN-γ及IL-2，无明显性别差异，并在D29（第3次给药前）达到峰值，至D58（恢复期结束）仍有特异性T细胞免疫反应检出。**结论**　在本试验条件下，恒河猴每2周1次、连续4周（共3次）肌肉注射给予1剂/只、2剂/只的重组带状疱疹疫苗（CHO细胞），停药恢复4周，无明显毒性反应剂量（NOAEL）为2剂/只。该疫苗可有效诱导机体产生抗gE特异性体液免疫以及IFN-γ、IL-2阳性的抗原特异性T细胞应答，停药4周仍可维持有效的免疫记忆信号。

关键词：重组带状疱疹疫苗；CHO细胞；重复给药毒性；恒河猴；免疫原性

第一作者：张晨熙，E-mail：zhangcenxi@safeglp.com
通讯作者：董延生，E-mail：dongyansheng@safeglp.com

T03-0046

中药3.1类新药对幼龄SD大鼠重复给药毒性探索

张发福，颜　静，唐瑞欣，张文强，郭健敏，杨　威*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东　广州　510990）

摘要：目的　评价经典名方中药3.1类新药对7日龄大鼠连续经口给药35天的发育毒性，以评估与暴露量和年龄相关的耐受性，为正式毒性试验的剂量设计及主要检测指标提供参考。**方法**　试验采用交叉抚育法将出生后4日龄（PND4）仔鼠分成4组，即阴性对照组、受试物低、中、高剂量（PND7-PND21：2.25、4.50、9.05g生药/kg，PND22-PND41：7.20、14.40、28.96g生药/kg）组，16只/组，雌雄各半。采用最大给药量法，于PND7开始按给药剂量以及体重进行灌胃给药，连续35天。每天进行2次临床观察，按计划进行体重、摄食量、生长发育、血液学及凝血功能、血液生化学、骨髓细胞分类、系统解剖与病理组织学检查。**结果**　与阴

性对照组相比，受试物低、中、高剂量组雌雄大鼠临床观察、体重、摄食量、生理发育指标、神经反射功能、自发行为活动、体格检查、骨骼检查、血液学及凝血功能、血液生化学、骨髓细胞分类、脏器重量及脏体系数、脏脑系数、病理组织学检查均未见具有毒理学意义的改变。**结论** 在本试验条件下，受试物在2.25、4.50、9.05 g生药/kg剂量下对PND7仔鼠连续灌胃给药15 d（PND7~PND21，相当于临床婴幼儿期），以及在7.20、14.40、28.96 g生药/kg剂量下对PND22仔鼠连续灌胃给药20 d（PND22~PND41，相当于临床2 ~ 11岁儿童期）后，2个阶段无明显损害作用剂量（NOAEL）分别为9.05g生药/kg（相当于临床婴幼儿日用量19.26g~57.80 g的0.8 ~ 2.4倍）和28.96 g生药/kg（相当于临床2 ~ 11岁儿童日用量19.26 ~ 57.80 g的3.7 ~ 11.2倍）。未见与受试物相关的新的和/或独特的毒性发现或与年龄有关的敏感性差异。

关键词： 幼龄SD大鼠；经典名方；NOAEL

基金项目： 广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者： 张发福，专题负责人，研究方向为药物药理毒理研究，广东莱恩医药研究院有限公司，电话：18819268517，E-mail：zhangfafu@lewwin.com.cn

通讯作者： 杨 威，教授级高级工程师/博士生导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179, E-mail：yangwei0719@163.com

T03-0047

浅谈宫颈注射胚胎-胎仔发育毒性试验的考虑

张 洁，朱 荣，陈 波，郭 伟，岑小波*

（成都华西海圻医药科技有限公司，四川 成都 610200）

摘要： 在生殖与发育毒性（developmental and reproductive toxicity, DART）试验中，通常给药途径与临床拟用途径一致。但在实际DART研究时，需特别考虑某些特殊给药途径在妊娠动物的可行性，是否造成过度的应激，或药物可能直接对子宫或胎仔产生物理性刺激或局部毒性，影响胚胎和胎仔的正常发育，从而干扰对药物毒性的准确评估。因此，从实验动物的顺应性和研究的准确性出发，我们在开展特殊给药途径的DART研究前需进行可行性的探索试验。

目前，宫颈注射在临床中主要应用于宫颈病变治疗、产程处理及部分手术前预处理。常见药物分类如下：① 促宫颈成熟与产程处理药物，如地西泮、缩宫素；② 宫颈病变与局部抗病毒药物干扰素；③ 宫颈预处理与辅助药物，如间苯三酚。如果DART毒性试验需要采用宫颈注射进行给药时，试验实施则非常具有挑战性。一是研究机构通常需具备动物宫颈注射所需的仪器、技术人员及给药经验；二是妊娠动物，容易出现应激反应，对饲养及试验操作的技术要求高。总结本机构实践经验，宫颈注射胚胎-胎仔发育毒性试验需要考虑以下情况：

在胚胎-胎仔发育（Embryo-Fetal Development, EFD）评估中，通常对啮齿类和非啮齿类哺乳动物种属均进行开展，考虑到实用性、种属的药理学一般知识以及可获得的大量毒理学数据，用于解释非临床结果。一般选择大鼠和兔作为EFD试验的代表性实验动物。因此，本机构前期采用20只10 ~ 17周龄SD雌鼠和20只9 ~ 10月龄新西兰雌兔进行子宫颈参数测定，具体数据如下：1）SD雌鼠子宫颈体积为73.53 ± 19.536 mm^3，厚度、宽度、长度分别为3.06 ± 0.343、3.06 ± 0.343、6.36 ± 0.530 mm，重量为0.0850 ± 0.01629 g；2）新西兰雌兔子宫颈（按照双椭圆体进行计算）体积为3 084.01 ± 628.402 mm^3，厚度、宽度、长度为10.30 ± 1.435、22.00 ± 2.009、17.30 ± 1.599 mm，重量为2.4897 ± 0.61635 g。动物宫颈参数存在个体差异，与个体发育情况、年龄、动物妊娠状态相关，采用宫颈注射方式需关注给药体积的可行性。

在EFD试验开展前，采用30只14 ~ 17周龄SD雌鼠和20只6 ~ 8月龄新西兰雌兔进行宫颈注射性可

行性探索试验。所有SD雌鼠均完成宫颈注射，极少数新西兰雌兔可完成宫颈注射。SD雌鼠阴道口距宫颈口3 ~ 5 cm，宫颈质地适中，在NeoVIS可视化精准给药系统可精准定位给药部位，均可完成给药完成。新西兰雌兔阴道口距宫颈口约12 ~ 15 cm，进针距离长，阴道在盆腔内变化角度多，且宫颈质地柔软，阴道受机械性刺激进而蠕动以及分泌大量黏液，在NeoVIS可视化精准给药系统定位宫颈有难度，给药完成度低。因此，在EFD毒性试验中，SD雌鼠可进行宫颈注射，并增加宫腔注射综合进行评价，充分暴露毒性，区分给药部位是否有无新增或增强的生殖发育毒性。鉴于目前本机构的实际操作经验，新西兰雌兔EFD毒性试验宫颈注射给药途径需在未来进一步进行探索。

宫颈注射时动物均为麻醉状态，给药过程中及给药结束后重点观察动物状态，特别关注阴道口有无异常分泌物（颜色、性状、量等）、红肿、溃烂、结痂等反应。若出现异常，可连续3 d阴道灌注0.5%聚维酮碘溶液或阴道内留置抗生素软膏（如红霉素）。

第一作者：张　洁，E-mail：jiezhang1@glpcd.com

通讯作者：岑小波，E-mail：xbcen@glpcd.com

T03-0048

非临床药物安全性评价中动物血常规样本冷凝集案例分析及处理

张　艳

（益诺思生物技术南通有限公司，江苏　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，因些检测结果的准确性至关重要。在实际工作中，我们在食蟹猴血常规样本检测中发现了冷凝集现象，导致仪器检测的红细胞相关参数出现异常。该现象在动物样本检测中较少见，但对结果影响较大。据了解，目前并未引起业内相关人士的广泛关注，因此本文将探讨冷凝集样本如何处理才能得到准确可靠的检测结果，望能引起业内人士的广泛重视，进一步为新药研发提供准确客观的数据支持。**方法**　回顾性分析，前期采用Sysmex XN-1000V全自动血液分析仪检测1例适应期食蟹猴血常规样本时发现RBC:1.49 × 10^{12}·L^{-1}，Hb：9.6 g·L^{-1}，MCH:64.4 pg，MCHC:774 g·L^{-1}，即与背景数据相比，MCH、MCHC结果异常偏高，且RBC与Hb比例严重失调（一般RBC与Hb数值相比约为1∶30）。根据作者经验判断为冷凝集现象，将样本置于37 ℃水浴温育半小时后立即上机检测。**结果**　重新检测后RBC、Hb、MCH、MCHC分别变为：3.88 × 10^{12}·L^{-1}，9.9 g·L^{-1}，25.5 pg，316 g·L^{-1}，即相关参数结果均得到纠正。**结论**　关于冷凝集现象，目前在人血常规样本中研究较多，大多数因感染致患者血清中常含有较高滴度的冷凝集素，它与患者自身红细胞在0 ℃ ~ 4 ℃条件下发生凝集反应，在37 ℃时已凝集的红细胞又可以发生可逆性地散开，从而使标本出现红细胞凝集现象，导致血常规结果中RBC、Hb、MCH、MCHC发生异常，即RBC与Hb比例严重失（一般RBC与Hb数值相比约为1∶30），MCH、MCHC结果异常偏高。而目前关于动物样本中冷凝集现象的罕有报道，发生原因也有待进一步研究探讨。但动物样本日常检测工作中如遇到此种情况，可采用上述动物案例的做法，将样本置于37 ℃水浴温育半小时后立即上机检测，以纠正为准确结果。如冷凝集程度严重致上述方法仍不能纠正，可参照临床进一步采用血浆置换法。此外，Sysmex全自动血液分析仪厂家反馈其网织通道可排除冷凝集干扰，可通过其网织通道得到RBC计数，但MCH、MCHC仍需要结合RBC、Hb、MCV计算公式来人工计算修正结果。在实际工作中，检测人员可根据需要选择适合的方法以便提供准确可靠的结果。

T03-0049

一种DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂胚胎-胎仔发育毒性伴随毒代动力学的研究

钟 敏，朱 荣，郭 伟，陈 波，岑小波*
（成都华西海圻医药科技有限公司，四川 成都 610200）

摘要：目的 某DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂是一种喜树碱类的细胞毒药物，适用人群包括有生育可能妇女及妊娠妇女。为考察其对此类人群的安全性，本研究对该DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂进行了SD大鼠、新西兰兔胚胎-胎仔发育毒性试验，同时研究其毒代动力学特征，为临床研究提供参考信息。**方法** 本研究将交配成功的SD大鼠及新西兰兔随机分为溶媒对照组及DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂低、中、高剂量组（大鼠剂量：0.01、0.03、0.10 mg·kg^{-1}，兔剂量：0.01、0.05、0.20 mg·kg^{-1}），其中7只动物用于毒代动力学研究。大鼠于妊娠第6、12、17天、兔于妊娠第6、13、19天经口灌胃溶媒或相应浓度的DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂。试验期间，每天观察动物临床症状，定期测定体重，摄食量。妊娠第20天（大鼠）或妊娠第28天（兔），对各组动物安乐死后进行大体解剖观察，称取生殖脏器重量，记录吸收胎、死胎、活胎数量。存活胎仔实施安乐死后进行体重、身长及外观等检查；并对内脏和骨骼的发育情况进行检查。毒代动物于首、末次给药前和给药后不同时间点采集血样，以LC-MS/MS法检测各时间点血浆中该药物的浓度。另毒代孕兔妊娠期第28天给药后分别自母体及其胎仔采集血样，以LC-MS/MS法检测血浆中该DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂的浓度，并计算母兔与胎兔血浆药物浓度比值。**结果** SD大鼠：试验期间，0.03、0.10 mg·kg^{-1}组孕鼠可见一定母体毒性、生殖毒性、胚胎和胎仔发育毒性，母体毒性主要表现为体重增重、摄食量降低；生殖毒性主要表现为怀孕子宫、胎盘子宫、胎盘重量降低，0.10 mg·kg^{-1}组另见子宫、卵巢重量及系数降低；胚胎和胎仔发育毒性主要表现为早期吸收胎数升高，0.10 mg·kg^{-1}组另见胎仔体重、身长、尾长降低，胎仔骨骼变异率（第1 ~ 4胸骨、胸椎椎体、腰椎椎体骨化不全，第1 ~ 6胸骨未骨化，肋骨颈肋）及畸形率（肋骨融合、胸椎椎体分离）升高。在0.01 ~ 0.10 mg·kg^{-1}剂量范围内，孕鼠DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂的血浆平均暴露量增加与剂量增加基本成比例；妊娠期第6、12、17天各给药1次，在各组孕鼠体内未见蓄积。新西兰兔：试验期间，0.20 mg·kg^{-1}组可见一定生殖功能毒性及胚胎-胎仔发育毒性，生殖功能毒性主要表现为怀孕子宫、胎盘子宫、胎盘重量降低，子宫重量及系数降低；胚胎-胎仔发育毒性主要表现为早期吸收胎增加，胎仔体重降低。除此之外，各给药组孕兔一般观察、体重及体重增重、摄食量、大体解剖观察，以及胎仔内脏、骨骼检查指标均未见明显异常改变。在0.01 ~ 0.20 mg·kg^{-1}剂量范围内，孕兔DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂的血浆平均暴露量增加与剂量增加基本成比例。妊娠期第6、13、19天各给药1次，在各组孕兔体内未见蓄积。各组胎兔血浆中均可检出一定浓度的DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂，提示其可透过胎盘屏障。**结论** DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂对母鼠亲代毒性、生殖毒性、胚胎-胎仔发育毒性的未见不良反应剂量均为0.01 mg·kg^{-1}；对母兔亲代毒性的未见不良反应剂量为0.20 mg·kg^{-1}，对母兔生殖功能及胚胎-胎仔发育毒性的未见不良反应剂量均为0.05 mg·kg^{-1}。

第一作者： 钟 敏，E-mail：minzhong@glpcd.com
通讯作者： 岑小波，E-mail：xbcen@glpcd.com

T03-0050

基于自催化数字化CRISPR-Cas的小型化装置用于华法林相关基因多态性的超灵敏多重检测研究

朱亦丹[1]，王天一[2]，潘安丽[1]，许 骞[3]*，秦玉岭[1]*，吴 丽[1,2]*
（1. 江苏先进医学分析与公共健康高校重点实验室，南通大学公共卫生学院，江苏 南通 226019；2. 南通大学附属医院，江苏 南通 226019；3. 南通大学人工智能与计算机学院，江苏 南通 226019）

摘要：目的 华法林治疗窗窄、个体剂量差异大，CYP2C9*3（rs1057910）和VKORC1 -1639G>A（rs9923231）是决定稳定剂量的关键遗传标记，FDA已明确要求启动治疗前开展基因分型。然而，当前qP-

CR、测序等方法操作繁琐、周转时间长、高度依赖大型仪器，难以满足基层与急诊等即时检测（POCT）场景的需求。本研究旨在构建一种单管免扩增数字化CRISPR-Cas9/Cas13a协同检测平台，实现双SNP的超灵敏快速分型，为华法林个体化用药的即时决策提供可落地的技术方案。**方法** 构建Cy5/FAM双荧光标记的工程化双阻断链-crRNA复合物，仅在靶核酸特异性识别后触发构象转变，通过自催化循环同步激活Cas9与Cas13a的反式切割活性，在单管等温条件下完成级联信号放大。将反应体系集成至自主研发的数字化微流控芯片，利用纳升级微反应单元的物理限域效应抑制背景噪声，通过计数双荧光通道阳性微腔室实现靶核酸绝对定量。优化反应参数与冻干配方，并对200份EDTA抗凝全血样本进行盲测验证，以ARMS-PCR为参考方法，同时测试自制小型化分析仪（集成激光激发、高精度位移台、CMOS成像与AI识别）的检测性能。**结果** 该平台无需核酸预扩增，30 min内完成全流程检测，双靶标检出限低至0.6 copies/μL，达到单分子级灵敏度。200份临床样本分型结果与参考方法高度一致，CYP2C9*3和VKORC1-MT准确率分别达99.0%和95.5%。冻干试剂在25 ℃下可稳定保存30 d，无需冷链储运。配套小型化分析仪全自动完成荧光图像采集、微腔室分割、阳性单元识别与泊松分布浓度换算，无需专业人员操作，符合WHO“REASSURED”准则对快速、灵敏、稳定、易用的要求。**结论** 本研究首次将双Cas蛋白协同自催化反式切割与数字微流控物理限域融合，规避了传统CRISPR与等温扩增联用的兼容性矛盾，突破均相体系信噪比不足的固有瓶颈，在免扩增条件下实现单分子级绝对定量及双靶标并行检测，性能满足临床检验标准。冻干试剂与小型化设备大幅降低基础设施依赖，可下沉至基层医疗机构和急诊场景，为华法林个体化抗凝提供快速可及的药物基因组学检测方案，推动精准用药从中心实验室向临床一线转化。

关键词： 自催化CRISPR-Cas；数字化微流控芯片；便携式装置；机器学习；华法林

T04-0001

高脂膳食介导多器官脂毒性损伤的营养毒理学机制研究进展

蔡元彪，黄一帆*

（苏州大学苏州医学院公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系，江苏 苏州 215000）

摘要：目的 长期高脂膳食被认为是现代人群高发代谢相关器官损伤的重要危险因素。营养毒理学主要关注营养素摄入失衡所致内源性毒性损伤的发生机制。目前相关综述主要聚焦于单一器官（如肝脏或心脏），尚缺乏对多脏器共性毒性机制与营养干预策略的系统总结。本文整合近十年体内外营养毒理实验与人群流行病学研究，系统总结高脂膳食暴露诱发脂毒性损伤的分子通路、细胞应答及干预靶点，为代谢性疾病膳食防控及食品营养安全评价提供毒理学理论支撑和依据。**材料和方法** 以“高脂膳食、脂毒性、营养毒理、氧化应激、脂质沉积、线粒体损伤、营养干预”为主题词及自由词，系统检索CNKI、万方数据及PubMed数据库（2016年-2026年）中英文文献。纳入动物实验、细胞实验、人群流行病学研究及系统综述，排除存在明显方法学缺陷及重复发表的研究，围绕脂毒性发生源头、心/肝/肾等多脏器损伤特征、关键信号通路、营养素拮抗保护效应四个方面进行归纳总结。**结果** 过量饱和脂肪酸（尤其棕榈酸）等脂类营养长期摄入会破坏机体脂质代谢稳态，致使游离脂质异常蓄积于肝细胞、心肌细胞及肾小管上皮细胞，诱导脂毒性反应。其主要共性毒性机制包括：过量脂质诱导线粒体功能障碍与活性氧（ROS）暴发；激活PERK/eIF2α内质网应激通路与NLRP3炎性复合物，促进细胞凋亡及焦亡；同时抑制AMPK/SIRT1等代谢调控通路，进而引发代谢相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD）、心肌脂变性及肾脏脂质沉积等多脏器损伤。不同类型脂肪酸的脂毒性效应存在明显差异，其中饱和脂肪酸诱导氧化应激、线粒体损伤及炎症反应的作用明显强于单/多不饱和脂肪酸。此外，现有研究证实，维生素D、褪黑素及天然多酚类活性物质可通过激活Nrf2通路、抑制氧化应激与内质网应激、改善线粒体功能，显著减轻高脂诱导的器官脂毒性损伤。**结论** 过量高脂营养暴露主要通过线粒体损伤、内质网应激及慢性炎症等多分子机制诱发全身多脏器脂毒性损伤，属于营养失衡导致内源性毒性损伤的重要表现。天然活性营养素具有明确的营养

毒理干预价值和器官保护潜力。未来应进一步开展复合膳食暴露模型与人群转化研究，建立并完善营养失衡的毒理学风险评估体系，为代谢疾病膳食干预、食品营养安全标准制定提供营养毒理学理论依据，进一步丰富营养毒理学理论体系。

关键词： 营养毒理学；高脂膳食；脂毒性；器官损伤；营养干预

通讯作者： 黄一帆，E-mail：yyzhyf@hotmail.com

T04-0002

AMBRA1通过促进线粒体自噬缓解玉米赤霉烯酮诱导的猪睾丸细胞铁死亡

常若瑶，胡子焱，李静妮，娄 铭，赵 一*

（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（ZEA）作为最常见的霉菌毒素污染物之一，可诱导生殖毒性，从而对动物健康构成潜在威胁。ZEA可导致睾丸损伤，但其诱导雄性生殖细胞损伤的分子机制尚未完全阐明。自噬/Beclin-1调节因子1（AMBRA1）是调控线粒体自噬的重要蛋白，在维持线粒体稳态中发挥关键作用。本研究旨在阐明ZEA诱导猪睾丸（ST）细胞损伤的作用机制，并探究AMBRA1介导的线粒体自噬在铁死亡发生中的调控作用。**材料与方法** 建立ZEA诱导的ST细胞损伤模型，并构建AMBRA1过表达模型。采用CCK-8检测细胞活力；Western blot、免疫荧光及qRT-PCR检测铁死亡、线粒体自噬及相关蛋白表达；采用DCFH-DA、MitoSOX、BODIPY及FerroOrange检测ROS、脂质过氧化及Fe^{2+}积累；JC-1检测线粒体膜电位；Mito-Keima和mRFP-GFP-LC3评估线粒体自噬及自噬流；透射电镜观察线粒体超微结构变化；结合RNA-seq及分子对接分析AMBRA1参与ZEA毒性的分子机制。**结果** ZEA暴露显著降低ST细胞活力，并诱导线粒体肿胀、嵴断裂及线粒体膜电位下降。同时，ZEA处理导致细胞内ROS和线粒体ROS水平升高，Fe^{2+}异常积累及脂质过氧化增强，GPX4表达下调，最终诱导铁死亡发生。机制研究表明，ZEA显著抑制自噬活性及自噬流，降低线粒体自噬水平，并伴随AMBRA1表达下调。AMBRA1过表达可恢复线粒体自噬及自噬流，改善线粒体结构和功能，降低ROS生成、Fe^{2+}积累及脂质过氧化水平，上调GPX4表达，并显著缓解ZEA诱导的铁死亡和ST细胞损伤。**结论** ZEA通过下调AMBRA1表达抑制线粒体自噬，导致线粒体功能障碍及铁稳态失衡，进而诱导ST细胞发生铁死亡。AMBRA1在维持线粒体稳态和抵御ZEA毒性中发挥重要作用，有望成为防治真菌毒素诱导雄性生殖损伤的潜在干预靶点。

关键词： 玉米赤霉烯酮；AMBRA1；铁死亡；线粒体自噬；ST细胞

通讯作者： 赵 一，E-mail：zhaoyi@neau.edu.cn

T04-0003

TCPP大鼠90天经口毒性试验研究

陈佳曦[1,2]，贾晶晶，周利炆，郑艳华，瞿晶箐，樊柏林[1]

（1. 湖北省疾病预防控制中心、国家卫生健康委员会食品安全风险评估与标准研制特色实验；2. 湖北医药学院，湖北 十堰 442000）

摘要：目的 确定大鼠在90天内经口重复接触磷酸三（2-氯丙基）酯（TCPP）引起的毒性效应，了解TCPP亚慢性经口毒性的剂量-反应关系、毒作用靶器官和可逆性，获得TCPP 90天经口毒性试验的最小观察到有害作用剂量（LOAEL）和/或未观察到有害作用剂量（NOAEL）。**方法** 采用SPF级Wistar大鼠，设置基础饲料对照组（简称对照组）和TCPP低、中、高三个剂量组，TCPP采用掺入饲料法给予，各组剂量设计分

别为：0.0、37.5、150.0、600.0 mg·kg^{-1} BW；大鼠饲料摄入量按其体重的8%计，因此低、中、高剂量组饲料中TCPP的掺入比分别为0.0469%、0.1875%、0.75%。每组雌雄动物各10只。同时设置阴对卫星组和高剂量卫星组，每组雌雄动物各5只，用于试验中期和恢复期观察和检测，以观察试验中期毒性变化及受试物引起的毒性作用的可逆性、持续性和迟发效应。试验期间，每天观察一次动物的一般临床表现，每周称量体重、摄食量，计算每周每只动物摄食量和食物利用率。在试验中期、试验结束、恢复期结束时进行血液、生化及尿液指标的检测。在试验结束和恢复期结束时，动物称重，麻醉后采血，行安乐死处死，进行大体解剖观察和取脏器称重，对脏器固定后进行病理组织学检查。试验的各种观察指标，各剂量组与阴性对照组比较，卫星高剂量组与阴对卫星组比较，以$P < 0.05$判断为差异有显著性。**结果**　按大鼠摄食量和饲料中TCPP的实测含量计算得到各剂量组TCPP的实际暴露剂量，雌性大鼠低、中、高剂量组TCPP暴露剂量分别为35、129、561 mg·kg^{-1} BW，雄性大鼠低、中、高剂量组TCPP暴露剂量分别为32、123、546 mg·kg^{-1} BW。试验期间各组动物未见死亡及明显中毒症状。低、中剂量组体重、摄食量及食物利用率均未见明显异常。高剂量组出现一定程度的生长抑制，主要表现为雌鼠自第2周起体重及总增重显著降低（$P < 0.01$），雌、雄高剂量组及高剂量卫星组食物利用率下降（$P < 0.05$），但总摄食量总体无明显变化。血液学及血液生化学检查虽出现部分统计学差异，但相关指标均处于实验室正常参考范围内，且缺乏一致的剂量-反应关系和相应组织病理学改变；尿液检查未见异常。甲状腺功能方面，雌性中、高剂量组及雄性中、高剂量组FT4均显著升高（$P < 0.05$），雄性高剂量组FT3显著降低（$P < 0.01$），TSH、TPOAb及ATG未见显著变化。试验末期，高剂量组雌、雄大鼠肝脏重量及肝脏系数显著升高，雌性高剂量组肾脏系数亦升高（$P < 0.05$）；恢复期雌鼠相关脏器指标基本恢复。肉眼解剖及组织病理学检查未发现与受试物相关的明确器质性损伤，所见零星病变均无显著剂量或处理相关性。上述结果显示，TCPP亚慢性毒性的可能靶器官为肝脏、甲状腺。**结论**　在本试验条件下，TCPP大鼠90天经口毒性试验未观察到有害作用的剂量（NOAEL）雌性大鼠为129 mg·kg^{-1} BW，雄性大鼠为123 mg·kg^{-1} BW。

通讯作者：瞿晶箐，E-mail：qujingjing84@126.com；樊柏林，E-mail：963250015@qq.com

T04-0004

镉通过NLRP3/CTSB5轴介导的泛凋亡引发软骨代谢障碍

陈　敬，汤怡曦，李金龙*

（东北农业大学动物医学学院，黑龙江　哈尔滨　150030）

摘要：目的　镉是一种广泛存在的环境有毒重金属，可通过食物链蓄积对人体骨骼系统造成慢性损害，软骨是其毒性作用的重要靶组织之一。泛凋亡兼具凋亡、焦亡和坏死性凋亡的典型特征，在重金属毒性机制研究中日益受到重视。**方法**　选用雄性海兰白鸡，随机分为对照组（基础日粮）、Cd17.5组和Cd70组（分别添加17.5、70 mg·kg^{-1} $CdCl_2$的基础日粮），饲养90 d后禁食12 h，麻醉后采血并处死，分离股骨组织。采用H&E染色、番红O-固绿染色、Western blot及免疫荧光等技术，检测股骨组织损伤、软骨代谢及泛凋亡相关分子变化。体外建立鸡原代软骨细胞镉暴露模型，通过分子对接、蛋白质相互作用（PPI）分析和荧光共定位验证NLRP3与CTSB5的互作，同步检测软骨代谢与泛凋亡指标；并利用CTSB5抑制剂CA074me进行功能回补实验，以阐明信号通路调控机制。**结果**　组织病理学显示，镉暴露显著缩短股骨长度，降低股骨生长区长度、生长板总长及增生区长度，提示软骨细胞增殖与成熟受抑，镉通过干扰生长板动态稳态损害骨骼发育。Western blot和免疫荧光结果表明，镉扰乱软骨代谢相关蛋白（ACAN、SOX9、COL2A1、MMP13）表达，同时上调泛凋亡相关因子（GSDMD、ZBP1、ASC、Caspase-3、RIPK3、P-MLKL、IL-18）水平。分子对接与PPI分析证实NLRP3与CTSB5存在相互作用。体外实验进一步显示，镉可诱导NLRP3和CTSB5表达升高，扰乱软骨代谢并促进软骨细胞泛凋亡；而CA074me抑制CTSB5后，NLRP3表达显著降低，软骨代谢相关因子恢复，泛凋亡被有效阻断。**结论**　镉暴露通过上调CTSB5激活NLRP3炎症小体，诱导软骨细胞泛

凋亡，并扰乱ACAN、SOX9等代谢因子表达，抑制生长板增殖成熟，最终导致骨骼发育障碍。抑制CTSB5可降低NLRP3、恢复代谢平衡并阻断泛凋亡，提示CTSB5/NLRP3轴是镉致软骨损伤的关键干预靶点。本研究揭示了镉骨毒性的新分子机制，为重金属相关骨损伤的风险防控及靶向药物研发提供了重要实验依据与理论支撑。

关键词： 镉；软骨代谢障碍；NLRP3/CTSB5；泛凋亡

通讯作者： 李金龙，E-mail：jinlongli@neau.edu.cn

T04-0005

微囊藻毒素毒性基团Adda的生物降解途径、关键机制与潜在毒性变化

丁 勤，刘桐桐，李卓晓，张 娟*，尹立红，浦跃朴

（东南大学公共卫生学院 环境医学工程教育部重点实验室，江苏 南京 210009）

摘要：目的 解析环境藻毒素降解菌*Sphingopyxis sp. m6*对微囊藻毒素关键毒性基团Adda的降解途径、关键分子机制及潜在毒性变化，为微囊藻毒素生物处理的全过程安全评价提供依据。**材料和方法** 以1 mg·L^{-1} Adda为底物，采用HPLC和UPLC-MS/MS评价降解动力学并鉴定产物；联合转录组学、蛋白质组学和RT-qPCR筛选潜在功能基因，并通过*GM003225*基因过表达、无痕敲除及编码蛋白结构建模和分子对接验证其功能；采用AutoDock Vina分析Adda与蛋白磷酸酶PP1、PP2A的相互作用，结合ECOSAR、Pro-Tox-Ⅱ和ADMETlab 2.0预测Adda及其产物的潜在毒性。**结果** 菌株m6可在2 h内完全降解1 mg·L^{-1} Adda，平均降解速率约为0.66 mg·L^{-1}·h^{-1}，在30 ~ 37 ℃和弱酸至中性条件下表现出较高降解活性。共鉴定$C_{20}H_{26}O_4$、$C_{17}H_{22}O_3$、$C_{16}H_{20}O_3$、$C_{14}H_{18}O_3$、$C_{11}H_{14}O_3$和苯乙酸等6种产物，提示Adda依次经历初始转氨、O-甲基相关修饰、连续β-氧化及芳香族化合物代谢。高剂量Adda处理组检出206个差异表达基因，其中169个上调；蛋白质组学筛得42个差异表达蛋白。多组学联合分析和RT-qPCR进一步筛选出涉及氨基转移、β-氧化和苯乙酸降解的12个候选基因，其中*GM003225*及多种β-氧化相关基因在降解早期上调20 ~ 35倍。敲除GM003225后Adda降解速率下降，且$C_{20}H_{26}O_4$和$C_{17}H_{22}O_3$未被检出；GM003225过表达粗酶单独不能显著降低Adda浓度，但显示潜在转氨酶活性，说明该酶参与初始转氨反应，但需要其他酶或辅助因子协同。Adda与PP1和PP2A的最低预测结合能分别为−4.8和−6.5 kcal·mol^{-1}。部分早期中间产物在水生毒性终点中被预测为有害，随后整体潜在毒性趋于降低，但个别健康相关终点存在阶段性波动。**结论** *Sphingopyxis sp. m6*通过转氨、连续β-氧化和苯乙酸代谢等多酶协同过程实现Adda深度降解，GM003225是初始转化的重要参与者而非唯一决定因素。Adda母体消失并不代表潜在风险同步下降，藻毒素生物处理应同时关注母体、转化产物及其时序毒性变化。

关键词： Adda；生物降解；氨基转移酶；转化产物；安全风险

基金项目：国家自然科学基金（82404225）；国家自然科学基金（81972997）

通讯作者： 张 娟，E-mail: zhangjuan@seu.edu.cn

T04-0006

柚皮苷缓解博来霉素诱导的肺纤维化作用机制研究

丁湘渝[1]，赵 镭[2]，黄志彪[1]，胡帅尔[1]，蒋关清[1]，李 欣[1]*

（1. 广东省疾病预防控制中心，广东省预防医学科学院 国家卫生健康委员会食品安全风险评估与标准研制特色实验室，广东 广州 511430；2. 南方医科大学公共卫生学院毒理学系，广东 广州 510515）

摘要：目的 特发性肺纤维化（IPF）作为一种慢性进行性间质性肺病，发病机制复杂，预后差且治疗手段有限。柚皮苷作为芸香科中药的天然黄酮类化合物，具有潜在抗纤维化活性。本研究通过体内外实验探索柚皮苷缓解博来霉素（BLM）诱导的肺纤维化作用及机制，为开发新型抗纤维化药物提供依据。 **材料和方法** 采用气管滴注BLM建立C57BL/6小鼠肺纤维化模型，随机分为对照组、模型组及柚皮苷低、中、高剂量组（25、50、100 mg·kg^{-1}·d^{-1}，灌胃28 d）。检测小鼠体重，肺系数；通过HE和Masson染色观察肺组织病理结构及胶原沉积；检测羟脯氨酸（HYP）含量；Western Blot和qPCR检测纤维化相关蛋白（Collagen Ⅰ、α-SMA、Vimentin、E-cadherin）；测定肺组织SOD活性和MDA水平评估氧化应激。体外采用50 μmol·L^{-1} BLM和40 μmol·L^{-1} 柚皮苷处理人胚肺成纤维细胞（MRC-5）48 h构建肺纤维化干预模型，使用CCK8实验检测细胞活性，Western blot及qPCR检测肺组织纤维化相关蛋白，评估柚皮苷对BLM诱导的细胞活性下降和纤维化的缓解作用。结合转录组学和生信分析进一步机制探究，并借助RNA干扰技术、qRT-PCR和Western blot实验进行功能验证。**结果** 柚皮苷可显著缓解BLM诱导的小鼠体重下降及呼吸系统异常，降低肺系数和HYP含量。组织学显示柚皮苷减轻肺泡结构破坏及间隔增厚、胶原积聚及细胞外基质沉积。qRT-PCR和Western blot证实柚皮苷下调BLM诱导的纤维化标志物（Collagen Ⅰ、α-SMA、Vimentin），上调E-cadherin。体外实验中，柚皮苷（40 μmol·L^{-1}）可逆转BLM（50 μmol·L^{-1}）刺激MRC-5细胞后纤维化标志物的异常表达。机制研究发现，BLM处理上调MRC-5细胞中FOXP3表达，而柚皮苷可抑制该上调。敲减FOXP3后，BLM诱导的纤维化标志物异常表达恢复。在小鼠体内敲减FOXP3同样可改善BLM诱导的体重下降、肺组织损伤，并逆转纤维化标志物异常表达，同时降低炎症因子（TGF-β1、IL-6、IL-1β）释放，恢复SOD活性及MDA水平。 **结论** 柚皮苷能有效抑制BLM诱导的肺纤维化，其机制与抑制FOXP3介导的上皮-间质转化（EMT）相关。具体而言，柚皮苷通过下调FOXP3表达，减少IL-1β、IL-6、TGF-β1等细胞因子释放，抑制肺组织EMT进程，从而缓解肺纤维化并减轻BLM的肺毒性。本研究为柚皮苷治疗IPF提供了新的理论依据。

关键词： 柚皮苷；博来霉素；肺纤维化；FOXP3

基金项目： 广东省疾病预防控制中心高层次人才引进项目（2025D368）

通讯作者： 李　欣，E-mail：2577328310@qq.com，E-mail：Lixincdc@126.com

T04-0007

丁草胺通过靶向抑制PCBP1诱导肾小管上皮细胞铁自噬的机制研究

王嘉欣，陈明山，黄思文，赵　一，李金龙*

（东北农业大学动物医学学院，黑龙江　哈尔滨　150030）

摘要：目的 农药作为现代农业中的核心生产要素，确保了农作物的产量并提高了农业生产力。随着全球人口的持续增长，农产品的需求也在不断扩大，导致除草剂使用量显著增加。丁草胺是一种广泛使用的选择性芽前酰胺类除草剂，具有持久的环境残留性且难以降解，对环境和公众健康构成严重威胁。铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡形式，其发生常伴随铁超载、活性氧积累和脂质过氧化。自噬是细胞通过溶酶体降解自身受损组分，以维持稳态的保守性自我消化机制，但其过度激活会导致细胞死亡。铁自噬是细胞在铁缺乏时，通过选择性降解铁蛋白释放储存铁，以维持铁稳态的特异性自噬过程。多聚胞嘧啶结合蛋白1（PCBP1）作为铁自噬的铁感应开关，可通过结合或解离铁蛋白动态调控胞内铁稳态。本研究旨在探讨丁草胺诱导肾小管上皮细胞铁自噬的分子机制，重点阐明PCBP1在其中的调控作用，并为保护肾脏健康提供新的方向和思路。**材料与方法** 本研究的体内试验部分以21日龄的雄性ICR小鼠为研究对象，随机分成2组，包括Con组（溶媒对照组）和BTR组（丁草胺10 mg·kg^{-1}），连续灌胃28 d。本研究的体外部分以人肾皮质近曲小管上皮细胞系（HK2）细胞为研究对象，利用PCBP1过表达质粒进行转染，并采用铁死亡诱导剂Erastin、铁死亡抑制剂Fer-1、自噬抑制剂3-MA和Baf-A1进行验证。**结果** 丁草胺暴露导致小鼠肾脏组织病理

结构损伤，肾小管上皮细胞肿胀，超微结构显示肾小管自噬体数量增加，肾脏功能异常。丁草胺暴露破坏细胞内稳态，ACSL4、LPCAT3、TF、TFRC、COX2表达水平上升，而SLC7A11、SLC3A2和GPX4表达水平下降，并通过Erastin和Fer-1进一步证实丁草胺暴露导致小鼠肾小管上皮细胞铁死亡。Beclin1、ATG5、ATG7、LC3II/I和NCOA4表达水平升高，而P62和FTH1表达水平降低，并通过3-MA和Baf-A1进一步证实丁草胺暴露导致小鼠肾小管上皮细胞铁蛋白自噬。分子对接结果表明丁草胺与PCBP1之间可以稳定结合，而PCBP1过表达及丁草胺处理后铁蛋白自噬相关指标结果表明，PCBP1过表达能够缓解丁草胺引发的铁蛋白自噬。这些结果表明PCBP1可以通过抑制铁蛋白自噬介导的铁死亡来减轻丁草胺引起的肾脏损伤。**结论** 丁草胺暴露会导致小鼠肾脏组织受损，PCBP1蛋白表达降低，引发铁蛋白自噬过度激活，从而导致肾小管上皮细胞铁死亡。而过表达PCBP1可减轻丁草胺诱导的铁自噬，发挥肾脏保护作用。这些发现为丁草胺导致的肾脏疾病研究提供了全新视角，并揭示了PCBP1在环境污染物所致肾脏损伤中的重要作用。

关键词： 丁草胺；铁死亡；自噬；多聚胞嘧啶结合蛋白1；肾脏毒性

通讯作者： 李金龙，E-mail：jinlongli@neau.edu.cn

T04-0008

曲酸28天经口毒性试验研究

杜宏举，郑 珊，张文静，冯 颖，丛文姝，马梦歌，宁钧宇*

（北京市疾病预防控制中心/北京市食物中毒诊断溯源技术重点实验室，北京 100013）

摘要：目的 曲酸作为广泛使用的食品防腐剂和化妆品增白剂，其毒性研究报道较为缺乏。本试验研究了曲酸连续经口给药对大鼠的毒性反应，为其安全性评价提供依据。**材料和方法** 本研究选用48只Wistar种大鼠（SPF级），雌雄各半。按性别和体重随机分为阴性对照组和曲酸低、中、高剂量组，每组12只，雌雄各半。低、中、高剂量组每天经口灌胃给予250、500、1 000 mg·kg^{-1} bw的曲酸，阴性对照组给予等量去离子水，每天1次，连续28 d。每天观察并记录动物的一般表现、行为、中毒体征和死亡情况。每周记录体重和食物摄入量，计算食物利用率，并根据体重调整给药量。试验结束解剖前动物称重，测定尿液、血液学、血生化指标及血清甲状腺激素含量，进行大体解剖及组织病理学检查。**结果** 与对照组比较，雌、雄大鼠各剂量组每周体重、摄食量及凝血指标无显著差异；雌、雄大鼠高剂量组谷丙转氨酶含量均明显增加，且有一定的剂量-反应关系；体重增重、某些血细胞参数（如红细胞、血红蛋白、红细胞压积、单核细胞百分比）、血生化参数（如血糖、肌酐）、尿液参数（如尿比重、pH值和尿胆原）及脏体比（如肝体比、胸腺体比）虽发生了一些显著变化，但缺乏明显的剂量-反应关系或性别上的一致性，统计学或生物学意义有限；雌、雄大鼠高剂量组血清三碘甲腺原氨酸（T3）和四碘甲腺原氨酸（T4）含量均显著降低，且有一定的剂量-反应关系。雌、雄高剂量组各只动物均可见明显甲状腺滤泡增生，结合高剂量组血清中T3、T4水平明显降低，判断高剂量组甲状腺滤泡增生与受试物相关；其他中、低剂量组动物未见与受试物相关的病理组织学改变。**结论** 基于本次试验高剂量组动物血清T3、T4水平的显著改变，以及甲状腺组织中观察到的滤泡明显增生，故以高剂量组血清甲状腺激素含量和甲状腺病理组织学改变作为有关联的关键效应指标，判断本试验中曲酸对Wistar大鼠28 d经口毒性最低观察到有害作用剂量（lowest observed adverse effect level, LOAEL）为1 000 mg·kg^{-1} bw/天，未观察到有害作用剂量（no observed adverse effect level, NOAEL）为500 mg·kg^{-1} bw/天。

关键词： 曲酸；28天经口毒性；未观察到有害作用剂量

基金项目： 首都高层次公共卫生毒理学科学科带头人（#02-08）

通讯作者： 宁钧宇，E-mail：njy_med@hotmail.com

T04-0009

抗虫耐除草剂玉米的扩展一代生殖毒性研究

高琬卓[1,2]，胡　静[2]，梁春来[2]，冯永全[2]，贾旭东[2]，于　洲[2*]
（1. 中国疾病预防控制中心营养与健康所，北京　102206；2. 国家食品安全风险评估中心，北京　100022）

摘要：目的　评价抗虫耐除草剂玉米DBN3601T×DBN9229对大鼠亲代及子代生殖发育的潜在毒性效应。**方法**　依据OECD化学品测试指南（TG 443）及《食品安全国家标准 扩展一代生殖毒性试验》设计并实施试验。将抗虫耐除草剂玉米DBN3601T×DBN9229以50%（高剂量）和12.5%（低剂量）比例、亲本玉米以50%比例掺入饲料后给予雌雄大鼠，同时设置AIN93饲料对照组。F0代于交配前2周开始给予受试物，持续经交配期、妊娠期至F1代断乳，随后进行大体解剖及生殖指标检测。F1代断乳后随机分为1（生殖毒性）、2（神经发育毒性）和3（发育免疫毒性）队列，各队列继续给予相应饲料，并按要求完成各指标检测。**结果**　F0代：各组体重未见受试物相关不良影响；哺乳第14天低剂量组母鼠体重低于亲本组，但至第21天差异消除。进食量组间差异仅见于特定时期，无持续性和剂量-效应关系，判定为非不良效应。宰杀体重、脏器系数、血液学及血清生化指标均未见受试物相关性改变。内分泌指标方面，F0雄鼠高剂量组T4、T3水平在部分比较中显示统计学差异，但甲状腺、垂体及肝脏无病理改变，故该差异与受试物摄入无关。生殖指标（雄鼠精子参数、雌鼠繁殖指数、仔鼠AGD）均无显著差异；哺乳第14天低、高剂量组仔鼠窝重高于对照组，但与亲本组无差异，不认为其与受试物摄入相关。F1代：1A队列体重、进食量及食物利用率偶见组间差异，但无持续性和剂量反应关系；宰杀体重、脏器系数、血液学、生化指标及脾淋巴细胞分型均未见异常；雌鼠低、高剂量组T3水平降低，但T4和TSH无变化，相关脏器也未见病理改变，认为其与受试物摄入无关。2A队列神经发育检测（听觉惊吓试验、FOB及水迷宫）及3队列发育免疫检测结果均未见受试物相关的有意义毒性作用。**结论**　在本试验条件下，抗虫耐除草剂玉米掺入饲料对大鼠亲代及子代的生长发育、生殖功能、神经系统及免疫功能均未观察到具有毒理学意义的改变。

关键词：抗虫耐除草剂玉米；大鼠；生殖毒性；安全性评价

通讯作者：于　洲，E-mail：yuzhou@cfsa.net.cn

T04-0010

猪链球菌中*Isa*(E)基因的流行特征及遗传环境分析

摘要：目的　*Isa*(E)基因编码ABC-F家族核糖体保护蛋白，赋予细菌宿主对截短侧耳素类、林可酰胺类和链阳菌素A（PLSA）交叉耐药。猪链球菌（*Streptococcus suis*）可携带多种可移动遗传元件（mobile genetic elements, MGEs），是耐药基因传播的重要潜在宿主。本研究旨在分析携带*Isa*(E)的猪链球菌菌株的流行病学和分子特征，重点解析其遗传环境、共存耐药基因及关联MGEs，为揭示*Isa*(E)在该菌种中的传播规律提供理论依据。**方法**　收集2009 - 2026年间分离自不同地区的64株*Isa*(E)阳性猪链球菌。结合菌株来源、血清型、多位点序列分型（MLST）及全基因组测序数据，比较阳性菌株的流行病学分布和遗传多样性；进一步分析Isa(E)侧翼基因组成、共存耐药基因、插入序列以及MGEs等遗传环境特征。**结果**　64株*Isa*(E)阳性菌株中，病猪源与健康猪源分别占30株和34株；地域分布以江苏为主（37株，57.8%），其次为福建（9株，14.1%）、浙江（6株，9.4%）和江西（4株，6.3%）。菌株血清型和ST型呈高度多样性。遗传环境分析显示，*Isa*(E)可定位于多种MGE背景：部分菌株中位于整合在*rplL*或*mutT*的ICESa2603家族整合性接合元件（ICE）的HS-2可变区；另有部分菌株则定位于*rlmD*位点的基因组岛及前噬菌体可变区中。部分菌株的*Isa*(E)基因相关区域还检测出IS6家族的插入序列。耐药基因共定位分析表明，62株菌中*lnu*(B)基因与*Isa*(E)高度连锁；此外，不同菌株还分别组合携带*aadE*、*spw*、*APH*(2″)、*aphA3*、*sat4*、*tet*(W)、*erm*(B)及*optrA*等基因，形成多样化的多耐药基因簇。**结论**　*Isa*(E)在猪链球菌中分布广泛，宿主遗传背景多样。*Isa*(E)与lnu(B)高度连锁，并可进一步募集氨基糖苷类、四环素类及大环内酯类等多种耐药基因。ICE、前噬菌体及基因

岛等MGEs共同构建了*lsa*(E)复杂的遗传背景。上述结果表明,以*lsa*(E)-*lnu*(B)为核心、外围耐药基因和MGE结构高度可变的模块化遗传结构,可能是该基因在猪链球菌不同克隆谱系中持续存在和扩散的重要分子基础。

T04-0011

人肾皮质近曲小管上皮细胞高尿酸血症模型的建立

贺 彩[1], 姜羽嘉[1], 唐 娇[2], 王凤岩[1]*
(1. 广东省疾病预防控制中心, 广东 广州 511430; 2. 广东省公共卫生研究院, 广东 广州 511430)

摘要: 目的 高尿酸血症是由尿酸生成过多和/或排泄障碍所致的常见代谢性疾病。肾脏作为尿酸排泄的最主要器官,其近曲小管上皮细胞在尿酸转运调控中发挥关键作用。人肾皮质近曲小管上皮(HK-2)细胞可表达尿酸转运相关蛋白,是研究肾脏尿酸代谢的理想体外模型。本研究旨在优化腺苷联合黄嘌呤氧化酶(XOD)诱导HK-2细胞高尿酸血症模型的建立条件,为降尿酸活性物质筛选及作用机制研究提供体外实验基础。**材料和方法** 采用腺苷与XOD联合诱导法构建HK-2细胞高尿酸模型,将HK-2细胞以1 × 10^5 mL^{-1}密度接种,DMEM培养基培养24 h后分为对照组与模型组:对照组常规培养,模型组用2.5 mmol·L^{-1}腺苷预处理24 h后,分别加入0.05和0.005 U·mL^{-1} 2种浓度的XOD继续孵育,于2、4、6 h 3个时间点收集细胞上清液,采用微板法测定尿酸含量,筛选最佳造模条件。**结果** 对照组尿酸水平为3.44 mg·L^{-1},各模型组细胞上清液尿酸水平相比对照组显著升高($P < 0.05$),提示高尿酸细胞模型构建成功。其中XOD 0.05 U·mL^{-1}组尿酸含量达40 ~ 60 mg·L^{-1},XOD 0.005 U·mL^{-1}组尿酸含量为14 ~ 17 mg·L^{-1};0.05 U·mL^{-1}浓度XOD组尿酸在2 h达到峰值,随时间延长含量下降;0.005 U·mL^{-1}浓度XOD组尿酸随孵育时间延长含量上升,但2 h尿酸含量相比对照组有显著升高高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 本研究通过腺苷联合XOD诱导方式成功建立HK-2细胞高尿酸血症体外模型。在本次实验设置条件下,2.5 mmol·L^{-1}腺苷预处理24 h联合XOD 0.005 U·mL^{-1}诱导2 h条件下尿酸水平适中,或更有利于开展降尿酸活性物质筛选及作用机制等研究。该建模方案条件可控,为高尿酸血症相关体外研究提供了一种科学的造模策略。

关键词: 高尿酸血症模型; HK-2细胞; 腺苷; 黄嘌呤氧化酶
基金项目: 广东省疾病预防控制中心高层次人才引进项目(2025D368)
通讯作者: 王凤岩, E-mail:1508510182@qq.com

T04-0012

PFOA联合高脂饮食诱导小鼠非酒精性脂肪肝

洪云轩, 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 PFOA作为持久性有机污染物,近年来被证实与高脂饮食(HFD)有潜在协同毒性,但其协同机制仍未可知。基于此,本研究通过建立小鼠高脂模型研究了PFOA联合高脂饮食对小鼠的肝毒性作用。**材料和方法** 将小鼠随机分为对照组(标准饲料+生理盐水灌胃)、HFD组(高脂饲料+生理盐水灌胃)、PFOA组(标准饲料+PFOA 10 mg·kg^{-1}·d^{-1}灌胃)、HFD+PFOA组(高脂饲料+PFOA 10 mg·kg^{-1}·d^{-1}灌胃);所有小鼠连续给药5周。**结果** 血清生化试验结果显示,PFOA和HFD联合暴露加重了肝功能异常与脂质代谢紊乱。HE组织病理学检测结果显示,联合暴露组肝组织结构改变更明显,并伴有加剧回肠黏膜结构破坏的趋势。转录组结果显示联合暴露相关差异基因集中在脂质代谢、外源性物质应答和细胞应激相关方

向，同时PPAR、AMPK、胰岛素抵抗等信号通路也出现明显富集。进一步探究发现，PFOA联合高脂饮食激增了肝组织发生氧化损伤和铁死亡，PFOA显著增加了肝组织中Nrf2和HO-1氧化应激相关蛋白表达，降调GPX4蛋白表达，同时上调P62、LC3 Ⅱ和P53蛋白的表达。**结论** PFOA可加剧高脂饮食小鼠肝脏脂质代谢紊乱和肝组织损伤，促进非酒精性脂肪肝进程，其机制可能涉及激活脂质代谢通路、自噬和铁死亡通路。本研究从多组学和蛋白水平揭示了环境污染物PFOA与高脂饮食在非酒精性脂肪肝发生中的协同作用，为深入理解污染物-饮食联合毒性及其作用靶点提供了新的实验依据和理论参考。

关键词： PFOA；非酒精性脂肪肝；脂质代谢；自噬

通讯作者： 李道稳，E-mail：lidaowen@tjau.edu.cn

T04-0013

RUNX1/BNIP3介导的线粒体自噬通过促进SLC25A28降解抑制氯氟氰菊酯诱导的肝细胞铁死亡

胡子焱，赵　一*

（东北农业大学动物医学学院，黑龙江　哈尔滨　150030）

摘要：目的 农药残留，尤其是拟除虫菊酯类、有机氯类和有机磷类农药残留，已成为影响公共健康和生态安全的重要风险因素。氯氟氰菊酯（LCT）是一种广泛应用于农业生产和家庭卫生防治的Ⅱ型合成拟除虫菊酯，长期或过量暴露可引起肝脏损伤，但其分子机制尚未完全阐明。Runt相关转录因子1（RUNX1）参与细胞应激反应和线粒体质量控制，在肝脏疾病发生发展中发挥重要调控作用。溶质载体家族25成员28（SLC25A28）定位于线粒体内膜，是介导线粒体铁摄取和维持线粒体铁稳态的重要转运蛋白。铁死亡是一种受调控的细胞死亡形式，其特征是铁过载，导致脂质过氧化物积累至致死水平。本研究旨探究铁死亡是否参与LCT诱导的肝损伤，以及这一过程是如何被调控的。**材料和方法** 建立小鼠体内LCT暴露模型和AML-12细胞损伤模型，系统评价LCT的肝毒性作用。采用组织病理学观察、透射电子显微镜、RNA测序、Western blot、免疫荧光、氧化应激指标测定及铁死亡相关指标检测，分析肝组织病理损伤、细胞器超微结构改变、线粒体自噬、铁死亡及细胞衰老水平。采用分子对接和分子动力学模拟分析LCT与RUNX1的潜在相互作用，通过双荧光素酶报告实验验证RUNX1对BNIP3的转录调控作用，并结合RUNX1、BNIP3和SLC25A28过表达或敲低实验，明确三者在LCT诱导肝细胞损伤中的功能关系。**结果** LCT可导致肝脏结构和功能损伤，并伴随铁死亡及肝细胞衰老。机制研究表明，LCT破坏线粒体稳态，抑制BNIP3介导的线粒体自噬，阻碍SLC25A28的有效清除，进而导致线粒体铁过载、谷胱甘肽代谢紊乱和脂质过氧化积累，最终促进肝细胞铁死亡。进一步研究发现，RUNX1是该通路的重要上游转录调控因子。LCT在转录后水平抑制RUNX1，阻断RUNX1对BNIP3的直接转录激活，从而抑制BNIP3依赖性线粒体自噬。RUNX1的过表达能有效恢复BNIP3介导的线粒体自噬，促进SLC25A28的周转，抑制铁死亡并减轻肝细胞衰老；而BNIP3的敲除则显著削弱了这些保护作用。相反，SLC25A28的过度表达抵消了BNIP3恢复所带来的保护作用。**结论** LCT通过抑制RUNX1及其对BNIP3的转录激活作用，阻断BNIP3依赖性线粒体自噬，导致SLC25A28降解受阻和线粒体铁稳态失衡，进而促进脂质过氧化、肝细胞铁死亡及衰老。本研究揭示了RUNX1/BNIP3/SLC25A28轴可能成为农药相关肝损伤的潜在干预靶点。

关键词： 铁死亡；RUNX1；线粒体自噬；SLC25A28；LCT

通讯作者： 赵　一，E-mail：zhaoyi@neau.edu.cn

T04-0014

水禽养殖环境微塑料生物膜耐药风险及其降解菌优先定殖干扰效应研究

李馥琳，魏欣宇，曾紫茹，沈凌燕，张乐怡，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，广东 广州 510642〕

摘要：目的 微塑料（Microplastics, MPs）与抗生素耐药性污染在水禽养殖场交汇，构成严峻的双重生态风险。MPs可作为载体富集病原菌和耐药菌形成生物膜并促进耐药基因（ARGs）的转移。畜禽养殖业是全球抗生素消费的主要领域，水禽养殖场因开放式水陆交界特征，水禽可能成为MPs及ARGs跨区域传播的生物媒介。亟需评估MPs在水禽养殖环境中的污染分布特征和ARG传播风险及与水禽肠道菌群的关联。同时，挖掘高效PVC降解菌株并验证其干预时机在微塑料降解应用中的影响。**材料与方法** 首先采集水禽养殖场样本评估MPs生物膜的复合生态状况，其次通过定向筛选发掘新型高效PVC降解菌FR-4，并解析其分子机制；最后构建模拟养殖水体模型阐明降解菌FR-4利用优先效应重塑微生态、协同降低ARGs扩散风险的时机依赖性机制。**结果** ① 系统分析了广东水禽养殖环境中MPs的污染特征。土壤、池水及水禽肠道中MPs丰度分别为（6.75 ± 2.78）items/g d.w.、（0.94 ± 0.28）items/g w.w.和（45.35 ± 19.52）items/g，以20 ~ 50 μm的PVC、PA及PU为主，肠道与环境中的MPs丰度呈显著正相关，提示水禽可作为MPs污染指示物种。宏基因组分析表明，MPs菌群与肠道菌群在门水平上趋同但存在异质性，且MPs组的物种丰富度和功能基因多样性更高。多因素模型证实，MPs可跨越环境-宿主界面，促进耐药性和致病性传播。② 从水禽养殖环境中筛选到一株高效PVC降解菌FR-4，并从全基因组层面解析其降解分子基础。FR-4在120天内使PVC失重达（21.63 ± 3.26）%，孔洞生成、含氧官能团增加及亲水性显著提升等多维度表征证实了其高效降解性能。全基因组测序显示，FR-4携带β-酮己二酸通路关键酶基因、糖类磷酸转移系统（PTS）、多药外排泵及Ⅵ型分泌系统等基因，构成了其在PVC表面定殖、代谢降解产物并竞争性排斥其他微生物的遗传基础。③ 在构建的模拟养殖环境模型中，探究了降解菌介入时机对PVC-MPs降解效果及生物膜微生态的调控作用与机制，证实降解菌利用优先效应重塑MPs生物膜微生态具有时机依赖性。早期干预通过“宏观表型-群落结构-基因转录”的系统重塑，实现了PVC高效降解与抗性扩散阻断的双重调控。**结论** 本研究系统阐明了养殖环境MPs生物膜与肠道菌群的关联机制，明确其作为微生物-ARGs-VFs共载体的生态风险。所发掘的高效PVC降解菌FR-4可通过优先效应重塑MPs微生态，证实了在生物膜形成初期进行“预防性干预”可最大化降解效率并控制ARB富集。本研究为“One Health”框架下应对养殖环境中MPs污染与耐药性传播的双重挑战提供了理论依据与创新策略。

关键词： 微塑料；耐药基因；塑料圈；微生物降解；优先效应

通讯作者： 孙永学，E-mail：sunyx@scau.edu.cn

T04-0015

马度米星铵对蚯蚓的毒性效应及其介导土壤肥力变化的机制研究

沈凌燕，何晓露，张乐怡，曾紫茹，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，广东 广州 510642〕

摘要：目的 马度米星铵（maduramicin, MAR）是一种较多使用的离子载体类抗球虫药，经禽粪便直接或施肥进入环境后可能对环境构成潜在生态风险。蚯蚓作为一种土壤中关键生物，常被用于评价土壤中污染物的毒性效应。本研究较系统探究了MAR亚致死浓度长期暴露对蚯蚓的毒性效应及对土壤肥力功能的影响，为MAR应用后的生态风险评估提供依据。**材料与方法** 设无蚯蚓与有蚯蚓土壤两类MAR暴露胁迫模型，分别于空白组（0 mg·kg^{-1}）与1.0、2.5和5.0 mg·kg^{-1}等高中低3个药物组土壤中持续暴露胁迫28 d。测定蚯蚓的氧化应激指标（SOD、CAT、GST、MDA）的动态变化，结合病理组织学观察及代谢组学分析，从多角度评估其毒性效应。同步测定胁迫土壤的多种理化指标及土壤酶（S-SC、S-UE、S-AKP、S-CAT）活性

变化，基于宏基因组学分析土壤微生物群落多样性及其碳氮循环相关功能基因变化，综合分析土壤MAR暴露胁迫对蚯蚓-土壤生态系统的影响及其影响机制。**结果** ① 本实验条件下MAR 2.5 mg·kg^{-1}胁迫浓度为蚯蚓耐受阈值，蚯蚓通过增强抗氧化、调节能量代谢及促进物质合成，实现机体结构与代谢水平的协同适应并逐步建立新的生理稳态。高浓度（5.0 mg·kg^{-1}）MAR胁迫下蚯蚓体壁及肠道结构均出现损伤，抗氧化系统由早期激活转为后期被抑制，氧化损伤超出自身调控能力；② 中浓度（2.5 mg·kg^{-1}）胁迫下蚯蚓的能量代谢与物质合成通路均被显著激活（$P < 0.05$），而在高浓度（5.0 mg·kg^{-1}）胁迫下蚯蚓的铁死亡、凋亡等通路相关代谢物同时被富集，细胞毒性效应明显增强；③ 在两类模型中相同MAR浓度胁迫下，有蚯蚓组土壤理化指标（除pH外）和各土壤酶活性均高于无蚯蚓组，表明蚯蚓具有提升土壤肥力和酶活性的作用，且土壤蔗糖酶活性随胁迫浓度升高呈现低浓度促进、高浓度抑制现象；④ 在无蚯蚓模型中MAR的中、高浓度胁迫能明显提高土壤微生物碳代谢水平。随胁迫浓度升高，土壤氮循环相关调控基因丰度变化较小，仅高浓度胁迫下部分基因（*nirA*、*nirB*、*nxrA*）丰度出现显著性上升（$P < 0.05$）；⑤ MAR低浓度（1.0 mg·kg^{-1}）胁迫下土壤中蚯蚓的存在可提高其碳氮循环相关调控基因丰度，而在中、高浓度下则表现为对相关基因的显著抑制作用（$P < 0.05$）。**结论** 本研究从生态毒理学角度进行了马度米星铵经系列土壤暴露胁迫浓度、有无引入蚯蚓进行持续胁迫下的毒性响应及对土壤肥力影响的生态毒性研究，为马度米星铵的环境生态风险及蚯蚓作为指示生物的应用提供了实验依据。

关键词： 马度米星铵；蚯蚓；抗氧化损伤；土壤酶活性；碳氮循环调控

通讯作者： 孙永学，E-mail：sunyx@scau.edu.cn

T04-0016

8:2 FTOH激活AhR-MOMP/MPT-AIM2轴诱导线粒体功能障碍与炎症的毒性机制

陈　敏[1,2]，陈　珍[1,2]，徐嘉欢[1,2]，李雨心[1,2]，陈冬梅[1,2*]，谢书宇[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：目的 8:2氟调聚醇（8:2 FTOH）作为一种广泛存在的持久性有机污染物，其暴露与多器官炎症损伤密切相关，但具体的细胞分子靶点和毒性机制尚不完全明确。本研究旨在利用代谢组学技术系统解析8:2 FTOH暴露诱导炎症反应的分子机制，并重点探究芳烃受体（AhR）作为其毒性效应靶点的潜力，以阐明8:2 FTOH引发组织损伤和炎症的关键信号通路。**材料和方法** 通过体内代谢组学技术解析8:2 FTOH暴露诱导的代谢紊乱特征。以THP-1为主要体外模型，综合运用分子对接、等温滴定量热（ITC）、分子生物学技术、AhR活化、线粒体功能及 mtDNA 释放分析，结合基因敲低/过表达和药理学抑制，评估8:2 FTOH与AhR的结合特性及其激活炎症反应的分子机制，并评估AhR抑制剂和AIM2抑制剂对8:2 FTOH诱导炎症和组织损伤的干预效果。**结果** 代谢组学显示8:2 FTOH显著扰乱线粒体能量代谢与脂质稳态。体外研究表明8:2 FTOH可作为外源配体直接结合并激活AhR（$K_d \approx 562$ nmol·L^{-1}），AhR激活通过两条途径驱动线粒体功能障碍：① 非转录机制：8:2 FTOH竞争性破坏了AhR-F1F0 ATPase复合物稳定性，导致ATP合成抑制和线粒体内钙超载，触发线粒体通透性转换（MPT）和外膜通透化（MOMP）；② 转录机制：AhR激活上调BAX和BAK表达并促其寡聚化，促进MOMP。MOMP/MPT导致mtDNA泄漏，并激活AIM2炎症小体，介导细胞焦亡和炎症损伤。AhR沉默或抑制可显著阻断该级联反应，AhR过表达则增强效应。动物实验中，AhR抑制剂或AIM2抑制剂均能有效缓解8:2 FTOH诱导的炎症和组织损伤。**结论** 本研究首次揭示了AhR是8:2 FTOH诱导炎症反应的关键初始传感器，AhR-MOMP/MPT-AIM2通路的激活是8:2 FTOH诱导组织损伤和炎症的重要原因。该发现为理解污染物PFAS毒性提供了新视角，也为靶向AhR/AIM2通路治疗环境污染物相关炎症性疾病提供了理论依据和潜在干预靶点。

关键词：8:2 FTOH；AhR;线粒体功能障碍；MOMP；MPT；AIM2炎症小体；毒性机制

通讯作者：陈冬梅，E-mail：chendongmei@mail.hzau.edu.cn;谢书宇，E-mail：xieshuyu@mail.hzau.edu.cn

T04-0017

基于结构分析与表达调控的醌依赖性脱氢酶工程化改造

何方静，黎 放，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 脱氧雪腐镰刀菌烯醇（deoxynivalenol, DON）是饲料和粮食中常见的镰刀菌毒素，其高效降解与生物安全控制受到广泛关注。酶法降解具有反应条件温和、特异性较高和环境友好等优势，但天然DON降解酶普遍存在催化效率和异源表达水平不足等问题。本研究旨在基于结构指导的理性设计与表达调控优化，提高醌依赖性脱氢酶（quinone-dependent dehydrogenase, QDDH）的DON降解能力及其在大肠杆菌中的表达效率。**材料和方法** 利用AlphaFold2预测QDDH三维结构，并结合Ramachandran图评价模型可靠性；通过分子对接模拟分析QDDH与DON的结合模式，结合对接评分及氢键相互作用筛选潜在关键氨基酸残基，并采用PyMOL进行结构可视化分析。基于关键位点构建QDDH突变体，转化大肠杆菌进行异源表达，并以DON降解率筛选高效突变体。在此基础上，进一步对启动子和核糖体结合位点（ribosome binding site, RBS）进行组合优化，评价其对重组QDDH表达及DON降解能力的影响。**结果** 分子对接结果表明，DON可稳定结合于QDDH活性口袋，并通过C3-OH和C15-OH分别与Q294和R236形成氢键相互作用。关键位点突变后，Q294N/R236K双突变体表现出最佳DON降解能力，降解率较野生型提高18%，并呈现更优的产物转化特征：野生型QDDH催化DON后主要生成3-keto-DON，而双突变体还可进一步生成DON-15-GlcA。在7种候选单启动子中，PJ23119对QDDH-Q294N/R236K的表达驱动效果最佳，其介导的DON降解率达到62.31%。进一步筛选10条RBS序列发现，RBS5具有最佳翻译调控效果，其介导的重组QDDH-Q294N/R236K对DON的降解率约为原始T7启动子的1.7倍。**结论** 结构指导的理性改造结合启动子和RBS优化可显著提升QDDH的DON降解性能，为DON降解酶的性能强化及其生物解毒应用提供了新策略。

关键词：脱氧雪腐镰刀菌烯醇；醌依赖性脱氢酶；分子对接；定点突变；启动子优化；酶法降解

通讯作者：王 旭，E-mail：wangxu@mail.hzau.edu.cn

T04-0018

拟除虫菊酯神经毒性中血脑屏障损伤与电压门控离子通道紊乱的交互作用及天然产物纳米干预策略

刘雅楠[1,2]，毛海洋[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： 拟除虫菊酯类杀虫剂依据化学结构可分为Ⅰ型（非氰基）与Ⅱ型（α-氰基）2大类，二者均具有较强的亲脂性，易于穿越血脑屏障并在脑组织中蓄积。与早期“低毒”认知不同，近年研究表明，慢性低剂量暴露可通过损伤血脑屏障紧密连接结构、增加屏障通透性，使中枢神经系统持续暴露于外来毒性负荷，形成“外周暴露-屏障破坏-中枢损伤”的级联放大效应。在病理机制层面，除线粒体氧化应激外，神经炎症与电压

门控离子通道的功能紊乱正成为揭示拟除虫菊酯神经毒性的关键环节。一方面，拟除虫菊酯可激活小胶质细胞与星形胶质细胞，促进肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1β等促炎因子释放，形成慢性神经炎症微环境；另一方面，其对电压门控钠通道的持续去极化效应可引发神经元异常放电，并通过干扰钾、钙通道的门控特性进一步破坏神经元兴奋-抑制平衡。值得注意的是，血脑屏障在此过程中呈现双重角色：既是抵御外源毒物的物理屏障，又是拟除虫菊酯直接攻击的靶标，其损伤与炎症反应互为因果，共同推动神经退行性病变进程。针对这一复杂病理网络，植物来源天然产物因具备抗氧化、抗炎及离子通道调节等多重活性而显示出干预潜力，但受限于血脑屏障透过率低与脑内分布不足，其治疗效果常不理想。近年来，基于脂质体、聚合物纳米粒及外泌体等载体的纳米递送系统为提高天然产物的脑靶向效率提供了新途径。本文围绕拟除虫菊酯诱导的神经炎症、电压门控离子通道紊乱与血脑屏障损伤之间的交互作用进行系统综述，并重点讨论纳米递送系统在增强植物来源天然产物脑内递送及神经保护效果中的应用前景，同时分析易感人群的暴露风险及当前研究面临的主要挑战，以期为拟除虫菊酯相关神经毒性的防治提供新的策略参考。

关键词： 拟除虫菊酯；神经毒性；血脑屏障；电压门控离子通道；神经炎症；纳米递送系统

通讯作者： 王　旭，E-mail：wangxu@mail.hzau.edu.cn

T04-0019

橄榄苦苷靶向CYTH2的抗肺腺癌作用及其细胞选择性

闻德锋[1,2]，毛海洋[1,2]，刘雅楠[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：目的　肺腺癌药物研发主要围绕驱动基因展开。由于缺乏肿瘤特异性，在正常细胞与肿瘤细胞中广泛表达的分子较少被选作治疗靶点，而药物的细胞选择性亦难以仅根据靶点表达量进行预测。本研究以ADP-核糖基化因子（ARF）鸟嘌呤核苷酸交换因子CYTH2的Sec7结构域为靶标筛选天然产物，评价候选化合物对肿瘤细胞、正常细胞及荷瘤动物的作用，并考察靶点高表达的细胞类型与药物抑制基因集高活性的细胞类型是否一致。**材料和方法**　以CYTH2 Sec7结构域晶体结构4JMO为受体，分层筛选371，106个化合物。采用DARTS、CETSA和ITC验证靶标结合，并通过100 ns分子动力学模拟、MM/PBSA和计算丙氨酸扫描分析作用方式。比较候选化合物对A549肺腺癌细胞和MRC-5正常肺成纤维细胞的作用，并评价A549细胞增殖、迁移、克隆形成和凋亡，开展转录组与非靶向代谢组分析。对A549移植瘤裸鼠给予橄榄苦苷20 mg/kg，连续7 d，评价抑瘤作用和主要脏器病理改变。整合11项研究中172例患者、704 834个细胞的肺腺癌单细胞转录组数据，以患者为单位比较24类细胞，并在TCGA队列中按驱动基因改变分组验证。**结果**　首选化合物橄榄苦苷的对接总分为8.45，3种实验均证实其与CYTH2结合，K_d为8.61 μmol·L^{-1}，与SecinH3（4.46 μmol·L^{-1}）处于同一数量级。模拟提示其占据Sec7口袋并限制该结构域向ARF1结合构象转变。橄榄苦苷在1.25 ~ 10 μmol·L^{-1}范围内浓度依赖性降低A549细胞活力，10 μmol·L^{-1}时降至44.9%，同时抑制增殖、迁移和克隆形成，并诱导以早期凋亡为主的细胞死亡。MRC-5细胞在25 ~ 200 μmol·L^{-1}下活力仍为86.1% ~ 104.1%，提示至少20倍的作用浓度差异。多组学分析显示，DNA复制、糖酵解、氧化磷酸化和脂肪酸氧化相关基因同步下调。GCLC、GCLM、GSR、GPX1及NRF2通路减弱，γ-谷氨酰循环中间产物和4-羟基壬烯醛加合物蓄积，MAPK/AP-1和p53通路上调。橄榄苦苷使移植瘤平均瘤重下降约52%，降低瘤内Ki67和CYTH2阳性率，且未引起体重下降及明显脏器病变。橄榄苦苷抑制基因集在恶性上皮细胞中活性最高，而CYTH2表达量仅居第6位；该基因集活性不受KRAS、EGFR或ALK驱动改变影响。**结论**　橄榄苦苷可直接结合CYTH2，并抑制肺腺癌细胞生长及移植瘤形成，其抗肿瘤作用伴随DNA复制和能量代谢相关基因同步下调，以及谷胱甘肽合成与再生能力减弱。CYTH2在多类细胞中广泛表达，而橄榄苦苷抑制基因集主要在恶性上皮细胞中活跃。评价广泛表达、非肿瘤特异性靶点的细胞选择性时，不应仅依据靶

点表达量，还应考察药物响应相关基因集在不同细胞类型中的活性分布。

关键词： 橄榄苦苷；CYTH2；肺腺癌；细胞选择性；安全评价；系统毒理学

通讯作者： 王 旭，E-mail：wangxu@mail.hzau.edu.cn

T04-0020

PGC-1α/NRF2信号通路缓解T-2毒素诱导的血脑屏障损伤

杨 超[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：目的 T-2毒素是毒性较强的A型单端孢霉烯族真菌毒素，具有明显的神经毒性，可引起脑组织损伤，但其诱导血脑屏障功能破坏的分子机制尚未完全明确。PGC-1α是调控线粒体生物发生、能量代谢及氧化应激的重要转录共激活因子。本研究旨在探究T-2毒素诱导血脑屏障损伤的作用机制，并阐明PGC-1α/NRF2信号通路在其中的调控作用。**材料和方法** 以人脑微血管内皮细胞（hBMEC）和人星形胶质细胞（HA）构建体外血脑屏障共培养模型，通过跨内皮电阻和荧光素钠通透性评价屏障完整性。采用不同浓度T-2毒素处理hBMEC细胞，检测紧密连接蛋白、氧化应激、线粒体膜电位及ATP等指标，并通过透射电镜观察线粒体超微结构变化；进一步采用PGC-1α过表达和药理抑制评价PGC-1α/NRF2信号通路在T-2毒素诱导血脑屏障损伤中的作用。**结果** T-2毒素处理导致hBMEC细胞线粒体肿胀、空泡化及嵴结构紊乱，细胞内活性氧水平升高，线粒体膜电位及氧化还原稳态发生明显改变。同时，Claudin-5、Occludin、ZO-1等屏障连接相关蛋白表达下降，提示血脑屏障结构和功能受损。PGC-1α过表达能够减轻T-2毒素诱导的氧化应激和线粒体功能障碍，并缓解屏障连接蛋白表达下降；而PGC-1α抑制进一步加重上述损伤。**结论** T-2毒素通过诱导氧化应激和线粒体功能障碍破坏血脑屏障结构与功能，PGC-1α/NRF2信号通路可通过维持线粒体稳态和氧化还原平衡发挥保护作用。本研究为阐明T-2毒素诱导神经毒性的分子机制及寻找潜在干预靶点提供了理论依据。

关键词： T-2毒素；血脑屏障；PGC-1α；NRF2；线粒体功能障碍

通讯作者： 王 旭，E-mail：wangxu@mail.hzau.edu.cn

基金项目： 国家自然科学基金面上项目（32473087）

T04-0021

紫草根提取物活化PPARγ介导AKT1-NFκB-PTGS2信号通路抗鸡白痢感染研究

童 谣，邓旭明，王建锋

（吉林大学动物医学学院，吉林 长春 130000）

摘要：目的 鸡白痢是由鸡白痢沙门氏菌引起的高度传染性疾病。近年来，由于细菌耐药性大流行，传统抗菌策略愈发无力，结合我国减抗替抗的政策背景，挖掘并验证新型绿色先导化合物对抗鸡白痢感染具有重要意义。本研究意在挖掘并验证紫草根提取物抗鸡白痢感染的作用机制，为临床提供切实可行的替代性抗菌策略。**材料与方法** 本研究采用LPS介导的巨噬细胞炎症模型和鸡白痢感染模型，评估了紫草根提取物的抗感染效果。基于LDH释放实验、活死细胞染色以及细胞增殖和毒性检测等方法评估紫草根提取物体外生物学活性及安全性；依托分子生物学、生物化学及计算生物学多学科交叉技术预测并锁定潜在靶点

及相关信号通路；进一步结合RNA-seq、实时荧光定量PCR及蛋白免疫印迹实验证实紫草根介导相关蛋白信号通路抗鸡白痢感染作用机制。**结果** 紫草根提取物可有效缓解LPS介导的巨噬细胞氧化应激和细菌性细胞损伤；分子生物学实验进一步验证发现紫草根提取物可显著稳定线粒体稳态阻断线粒体ROS生成；亚急性药物毒性表明，紫草根提取物在0 ~ 50 mg·kg^{-1}治疗窗口内安全无毒；结合小鼠脓毒症模型及鸡白痢感染模型证实紫草根提取物在多物种细菌性感染中的治疗效果；进一步结合转录组学及网络药理学研究发现其左旋紫草素作为紫草根提取物中的活性单体可有效激活PPARγ-AKT1/NFκB-PTGS2信号通路抗肠杆菌感染。**结论** 本研究发现紫草根提取物可介导PPARγ-AKT1/NFκB-PTGS2信号通路缓解革兰氏阴性菌感染造成的细胞损伤。基于上述研究，本项目挖掘了一个活性化合物左旋紫草素，其或可靶向PPARγ抑制AKT1-NFκB-PTGS2信号通路从而降低LPS介导的细胞炎症损伤。

T04-0022

反式茴香脑抗沙门菌感染的机制研究

王 芳，李思琦，刘洪涛，邱家章
（吉林大学动物医学学院，吉林 长春 130062）

摘要：目的 沙门菌是一种重要的人兽共患病原菌，可通过污染的食物或水源感染人类与动物，引发胃肠炎、败血症及伤寒等疾病。目前，抗生素仍是治疗沙门菌感染的主要手段，但长期应用易导致耐药菌株的出现。抗毒力策略通过靶向细菌毒力因子而非直接杀灭病原体，有望降低耐药进化压力，因此受到广泛关注。沙门菌Ⅰ型分泌系统（T1SS）及其分泌的效应蛋白在其黏附宿主细胞过程中发挥关键作用，是抗毒力药物筛选的理想靶点。本研究以T1SS介导的黏附致病通路为切入点，筛选可抑制沙门菌黏附与入侵的候选化合物，并阐明其作用机制。**方法** 采用细胞黏附实验筛选能抑制沙门菌黏附宿主细胞的天然小分子化合物，并初步评价其细胞毒性及在动物模型中的体内毒性；构建沙门菌感染小鼠肠炎模型，初步评估其体内治疗效果；进一步利用Western blotting、qPCR、免疫荧光及电镜分析等方法，初步探究该化合物抗沙门菌感染的分子机制。**结果** 经筛选发现反式茴香脑可显著抑制沙门菌对宿主细胞的黏附，且不产生细胞毒性。在小鼠感染模型中，反式茴香脑处理组小鼠存活率显著提高，靶器官菌落定殖量显著降低。电镜分析显示，反式茴香脑通过干扰沙门菌与极化上皮MDCK细胞顶端微绒毛之间的互作，抑制其对极化上皮细胞的黏附与入侵。进一步免疫印迹分析表明，反式茴香脑可显著抑制沙门菌巨型黏附素SiiE的表达与分泌；β-半乳糖苷酶报告实验显示，反式茴香脑呈剂量依赖性抑制siiA启动子活性。此外，反式茴香脑还可下调T1SS上游调控因子hilA的转录水平。为此，本研究进一步检测了其对Ⅲ型分泌系统（T3SS）的影响，结果表明反式茴香脑呈剂量依赖性抑制SipA和SipB的表达与分泌，从而降低沙门菌对宿主细胞的入侵能力。**结论** 本研究系统阐明了反式茴香脑抗沙门菌感染的分子机制，并通过小鼠感染模型初步验证了其体内治疗效果，为开发以抗毒力为策略的新型抗感染制剂提供了理论依据与实验基础。

关键词： 反式茴香脑；沙门菌；抗毒力策略；T3SS；T1SS

T04-0023

木香烃内酯对金黄色葡萄球菌抗生素耐受的增敏作用及安全性评价

王彦璞，于杭仟，刘洪涛，邱家章
（吉林大学动物医学学院，吉林 长春 130062）

摘要：目的 金黄色葡萄球菌在抗菌药物压力下可形成耐受表型，表现为杀菌延迟、感染迁延与复发，并

增加后续耐药演化风险。传统最低抑菌浓度难以充分反映耐受细胞的持续存活能力。本研究以木香烃内酯(Ctd)为候选增敏化合物,从耐受表型、生物膜形成及药效-毒性关系等层面评价其干预作用,旨在为金黄色葡萄球菌耐受相关感染的联合治疗提供实验依据。**方法** 建立抗生素压力下金黄色葡萄球菌耐受表型评价体系,通过生长动力学、时间杀菌曲线、存活与再生长检测及生物膜定量等方法表征耐受性变化,并评估Ctd与抗生素联合处理对浮游态及生物膜相关细菌的增敏效应。采用细胞活力实验检测Ctd 0 ~ 64 mg·L^{-1}对RAW264.7、HeLa和HEK293细胞的细胞毒性;以大蜡螟和小鼠作为个体毒性评价模型,设置10、20和40 mg·kg^{-1}剂量组,观察其存活情况及一般毒性表现。**结果** 抗生素压力可诱导金黄色葡萄球菌形成以杀菌延迟和再生长能力增强为特征的耐受表型,并伴随生物膜形成及细胞应激适应过程改变。与抗生素联合处理后,Ctd可降低耐受细胞存活,抑制生物膜形成并增强抗生素杀菌效果。安全性评价表明,Ctd 0 ~ 64 mg·L^{-1}对RAW264.7、HeLa和HEK293细胞活力均无显著影响;在10 ~ 40 mg·kg^{-1}剂量范围内,大蜡螟未见明显致死毒性,各剂量组小鼠存活率均为100%。**结论** Ctd可有效改善金黄色葡萄球菌抗生素耐受并增强杀菌作用,且在测试浓度和剂量范围内未见明显细胞毒性或致死毒性。该联合兼顾增敏效应与初步安全性,具备进一步研究价值,并为耐受相关抗感染药物的毒理学评价与转化应用提供了实验依据。

关键词: 木香烃内酯; 金黄色葡萄球菌; 抗生素耐受; 增敏作用; 安全性评价

T04-0024

食品污染物软毛青霉酸的肾脏毒性效应及机制研究

孔建博, 庄志森, 支 媛, 汪会玲, 田亚茹, 万 祎, 贾旭东, 苗宏健, 杨 辉
(国家食品安全风险评估中心, 北京 100022)

摘要:目的 软毛青霉酸(puberulic acid, PA)和桔青霉素(citrinin, CIT)是某些青霉、曲霉等真菌产生的天然小分子代谢产物,可因发酵过程中的真菌污染而进入食品或药品体系,但其毒性特征及作用机制尚不明确。本研究结合人源细胞、人肾类器官及小鼠急性经口毒性模型,比较两种真菌毒素的毒性差异,并筛选其诱导肾损伤的关键分子事件。**方法** 在完成PA合成及结构鉴定的基础上,采用高内涵成像评估PA 0 ~ 50 μmol·L^{-1}或CIT处理48 h后HK-2、293T、Caco-2和HepG2细胞及人肾类器官的毒性效应,并计算引起10%效应的基准剂量(BMD_{10})和半数抑制浓度(IC_{50})。对HK-2、293T细胞及PA处理后的人肾类器官进行转录组测序,并通KEGG和GSEA富集分析识别靶标信号通路。采用上下增减剂量法进行小鼠急性经口毒性试验,同时进行肾脏、肝脏组织病理学观察及关键蛋白分子的免疫荧光检测。**结果** PA在多种人源细胞中均表现出较CIT更强的细胞毒性,其中肾源性HK-2和293T细胞最为敏感。在HK-2细胞中,PA和CIT的BMD10分别为15.51和39.35 μmol·L^{-1},IC_{50}分别为22.60和43.47 μmol·L^{-1}。在人肾类器官中,PA自30 μmol·L^{-1}起即可显著增加7-AAD阳性细胞比例;40和50 μmol·L^{-1}时,死亡细胞比例分别约为46%和74%,而CIT在相同浓度范围内未出现同等程度的毒性效应。小鼠急性经口毒性试验显示,PA的半数致死剂量(LD_{50})估计介于55 ~ 175 mg·kg^{-1},并可引起肾皮质和髓质肾小管明显损伤。免疫荧光结果显示,PA暴露后小鼠肾组织中COX7A2、RPS3和PSMC1表达显著升高。转录组分析发现,HK-2细胞与人肾类器官共有1188个差异表达基因,主要富集于氧化磷酸化和蛋白质稳态调控相关通路;其中,人肾类器官中溶酶体通路和内质网蛋白加工通路显著富集,提示溶酶体功能障碍和内质网应激可能是PA诱导肾毒性的关键分子事件。**结论** 与CIT相比,PA具有较强的毒性,肾脏可能是其主要靶器官。细胞、人肾类器官及动物实验结果共同表明,氧化磷酸化异常、内质网蛋白加工紊乱、核糖体和蛋白酶体稳态失衡以及溶酶体功能障碍可能构成PA诱导肾毒性的关键分子事件。本研究为PA肾毒性机制阐释及相关健康风险评估提供了实验依据。

关键词:软毛青霉酸; 肾毒性; 肾类器官; 转录组学; 溶酶体功能障碍

通讯作者: 杨 辉, E-mail:yanghui@cfsa.net.cn

T04-0025

截短侧耳素衍生物4g对鸡细胞色素P450抑制作用研究

俞海山[1,2]，杨亚军[2]，李　准[2]，白莉霞[2]，张贺超[2]，沈雅丽[1,2]，袁莉刚[1]，李剑勇[1,2]
（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　新型截短侧耳素类衍生物4 g对革兰氏阳性菌表现出较强的活性，具备良好的开发前景和可观的临床应用价值。细胞色素P450（CYP450）是动物主要的药物代谢酶系，绝大多数药物经其催化代谢，通过研究4 g对CYP450的影响，可以预判代谢相关风险，为其进一步开发应用提供关键试验依据。**材料和方法**　通过肝微粒体体外孵育的方法，检测代谢产物生成量来计算CYP450酶促反应速率。孵育反应终止后，经LC-MS定量测定体系中特异性代谢产物的生成浓度，以产物生成速率表CYP450酶的催化活性。**结果**　以鸡肝微粒体为酶源，系列梯度浓度底物与不同浓度4 g共同孵育，检测特异性代谢产物生成量，获得产物生成速率。通过酶动力学模型拟合分析，CYP3A37、CYP2C45和CYP2D49的对照组K_m分别为147.4、10.22和13.54 μmol·L^{-1}，V_{max}分别为294.1 nmol/（min·mg-protein）、351.3 nmol/（min·mg-protein）和103.8 nmol/（min·mg-protein）。加入抑制剂后动力学参数发生改变，K_i分别为3.59、33.71和197.05 μmol·L^{-1}，提示4 g对CYP2C45和CYP2D49表现为竞争性抑制，对CYP3A37表现为非竞争性抑制。4 g对CYP3A37、CYP2C45和CYP2D49的IC_{50}分别为1.22、16.06和21.70 μmol·L^{-1}，提示该化合物对CYP3A37具有较强的体外抑制作用。**结论**　本研究通过鸡肝微粒体体外孵育并定量检测孵育体系内代谢产物的生成水平，评价了化合物4 g对鸡CYP3A37、CYP2C45和CYP2D49的体外抑制作用。IC_{50}结果表明，化合物4 g对CYP3A37存在较强的体外抑制活性，对其余2种CYP亚型抑制相对较弱。酶动力学结果显示，4 g对CYP2C45和CYP2D49呈竞争性抑制，对CYP3A37为非竞争性抑制，K_i值进一步印证其对CYP3A37的抑制能力最强。

T04-0026

MFN2恢复内质网-线粒体串扰，通过线粒体自噬减轻赭曲霉毒素A诱导的肝细胞铁死亡

李静妮，胡子焱，刘瑞琪，赵　一
（东北农业大学动物医学学院，黑龙江　哈尔滨　150030）

摘要：目的　赭曲霉毒素A（OTA）作为广泛存在的真菌毒素，具有稳定性强、污染面广等特点，严重威胁动物健康与食品安全。近年来研究表明其可诱导肝损伤，但其具体分子机制尚未阐明。线粒体相关内质网膜（MAMs）是连接内质网与线粒体的重要结构基础，在钙离子稳态维持、线粒体功能调控及细胞命运决定中发挥关键作用。线粒体融合蛋白2（MFN2）是维持MAMs结构完整性及线粒体质量控制的重要分子。本研究旨在探讨OTA诱导鸡肝细胞损伤的作用机制，并阐明MFN2介导的MAMs功能改变与线粒体自噬及铁死亡之间的联系。**材料和方法**　本研究采用体内外联合模型：体内以1日龄肉鸡建立OTA（100 μg·kg^{-1}）暴露模型（42 d），体外采用鸡胚肝细胞（CEHs）给予OTA 2 μmol·L^{-1}处理24 h。通过HE染色及ALT/AST检测评估肝损伤；采用Western blot及免疫荧光检测铁死亡、MAMs、内质网应激及自噬相关指标；利用DCFH-DA、BODIPY、FerroOrange和Mito-FerroGreen检测ROS、脂质过氧化及铁水平；JC-1评估线粒体膜电位；Mito-Keima及mRFP-GFP-LC3分析线粒体自噬及自噬流；透射电镜观察细胞器超微结构变化；并结合分子对接、分子动力学及CETSA验证OTA与MFN2的相互作用，同时构建MFN2过表达模型进行功能验证。**结**

果 OTA暴露可引起明显的肝组织病理学改变。具体而言，OTA暴露导致内质网扩张、线粒体肿胀、嵴断裂及ER-线粒体间距增加等超微结构损伤。同时，OTA可诱导GSH耗竭、ROS增强及细胞内线粒体Fe^{2+}积累，从而促进铁死亡发生。细胞水平结果显示，OTA导致线粒体结构损伤、膜电位下降，并显著抑制线粒体自噬。进一步结果显示，OTA激活内质网应激通路，并显著破坏MAMs结构，表现为内质网-线粒体距离增加及Ca^{2+}稳态紊乱。值得注意的是，MFN2过表达可显著恢复MAMs结构、改善Ca^{2+}转运、缓解内质网应激、恢复线粒体自噬，并显著缓解OTA诱导的铁死亡及肝细胞损伤。**结论** OTA通过靶向MFN2，破坏MAMs结构，导致内质网-线粒体障碍与Ca^{2+}失衡，进而抑制线粒体自噬并诱导铁死亡，最终引起肝细胞损伤。MFN2在维持细胞器稳态及抵抗OTA毒性发挥关键作用，可能为真菌毒素肝毒性的潜在治疗靶点。

关键词： MFN2；赭曲霉毒素A；MAMs；线粒体自噬；铁死亡；肝毒性

通讯作者： 赵 一，E-mail：zhaoyi@neau.edu.cn

T04-0027

文冠果种仁的安全性评价及抗炎作用研究

李淑娴，周 雯，吕实波，单淑林，程 东*，贺麒龙*
（山东省疾病预防控制中心，济南 250014）

摘要：目的 文冠果种仁富含不饱和脂肪酸等活性成分，具有较高的药用与经济价值。然而，其毒理学数据和安全性评价的缺乏限制了其进一步的开发与利用。本研究旨在全面评价文冠果种仁的食用与药用安全性，并结合生物信息学与动物实验探讨其抗炎作用，为文冠果种仁作为功能性食品或药品的开发提供依据。**材料和方法** 采用小鼠急性经口毒性试验、鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验（Ames试验）、小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验及精母细胞染色体畸变试验，综合评估其急性毒性与遗传毒性；采用大鼠90 d经口毒性试验评估亚慢性毒性。同时，利用CTD数据库筛选文冠果种仁主要成分的作用靶点，通过构建蛋白-蛋白相互作用（PPI）网络及GO与KEGG富集分析，挖掘其潜在的生物学功能。建立小鼠棉球肉芽肿炎症模型，进一步验证文冠果种仁的体内抗炎作用。**结果** ① 安全性评价：急性经口试验显示，雌性和雄性小鼠最大耐受剂量（MTD）均>15.0 $g \cdot kg^{-1} \cdot bw$，属实际无毒级；Ames试验、微核试验及染色体畸变试验结果均为阴性，未见致突变与遗传毒性；在90 d亚慢性毒性试验中，文冠果种仁匀浆对各剂量组大鼠体重、摄食量及脏器系数均无显著影响；血液学、血生化及尿液部分指标虽在组间存在统计学差异，但均在正常生理范围内，无毒理学意义。② 抗炎靶点预测：数据库分析识别出与三萜、黄酮、木脂素、香豆素和单萜五类活性成分相关的120个共有靶点基因，其中32个为核心靶点（平均互作次数>50）。GO和KEGG富集分析提示，其靶点主要富集于“氧化应激反应”、“凋亡信号负调控”及“营养水平响应”等通路，PPI网络显示参与氧化应激响应及炎症反应调控的蛋白质之间均表现出强烈的相互作用。③ 抗炎作用验证：棉球肉芽肿实验结果表明，阳性对照组及高剂量组肉芽肿形成均显著受到抑制，表现出明显的体内抗炎活性。**结论** 在推荐剂量范围内，文冠果种仁无急性、遗传及亚慢性毒性，安全性良好。同时，其多种活性成分可通过多靶点、多通路发挥显著的抗炎作用。本研究不仅证实了文冠果种仁的安全性，也揭示了其抗炎潜力，为其进一步应用及深度开发提供了关键参考。

关键词： 文冠果种仁；遗传毒性；安全性评价；抗炎作用；靶点预测

项目基金： 山东省泰山学者青年专家项目（tsqn202312379）；北京大学辅助生殖教育部重点实验室资助项目（BYSYSZKF2023030）；国家自然科学基金（82101743）和山东省中医药科技发展计划（Z-2022061）

通讯作者： 程 东，E-mail：sdchd@aliyun.com；贺麒龙，E-mail：qilong_he@126.com

T04-0028

槲皮素通过增强脂滴自噬抑制脂肪生成促进脂肪组织重塑

陈欣慰[1]，陈子涵[1]，彭宝莹[1]，丁湘渝[1]，黄志彪[1]，杨巧媛[2]，李　欣[1*]
（1. 广东省疾病预防控制中心 广东省预防医学科学院 国家卫生健康委员会食品安全风险评估与标准研制特色实验室，广东　广州　511430；2. 广州医科大学 公共卫生学院 预防医学系，广东　广州　511436）

摘要：目的　探讨槲皮素对脂滴稳态及脂肪组织重塑的调控作用。**材料和方法**　建立高脂饮食诱导的C57BL/6小鼠肥胖模型，给予不同剂量槲皮素干预12周，评价其对肥胖表型、糖脂代谢及脂肪组织重塑的影响。采用3T3-L1前脂肪细胞诱导分化模型，在不同分化阶段给予槲皮素干预。通过Oil Red O染色和细胞内甘油三酯含量评定细胞内脂滴积累程度，并通过PPARγ等脂肪生成相关蛋白表达的检测，分析槲皮素对脂肪生成过程的影响。在体内、体外模型基础上，通过蛋白组学、共聚焦（Confocal）、透射电镜（TEM）、Western blot（WB），PCR和免疫组化分析进一步检测LC3-Ⅱ，P62等自噬相关蛋白在槲皮素对脂肪生成影响过程中的动态变化。利用自噬、AMPK、DAPK化学抑制剂和激动剂干预，探讨AMPK-DAPK3在槲皮素诱导脂滴自噬中的作用。**结果**　槲皮素可在不影响摄食量的情况下减轻高脂饮食诱导的小鼠体重增加、白色脂肪组织扩张和白色脂肪细胞肥大、棕色脂肪组织减少，并改善糖脂代谢异常。在3T3-L1前脂肪细胞分化过程中，槲皮素主要在脂肪生成早期抑制脂滴积累和甘油三酯沉积，并伴随C/EBPβ、PPARγ、FABP5表达下降。与此同时，槲皮素增强自噬通量，促进脂滴进入自噬-溶酶体系统并被清除，表现为LC3-Ⅱ转化增加、P62降解增强、自噬溶酶体形成及脂滴-溶酶体共定位增多。氯喹部分逆转、雷帕霉素进一步增强槲皮素的脂滴减少作用，支持脂滴自噬参与其调控。蛋白质组学与抑制剂实验进一步表明，AMPK-DAPK3参与槲皮素诱导的脂滴自噬。**结论**　槲皮素可通过调控AMPK-DAPK3通路促进脂滴自噬清除协同减少脂滴积累；同时槲皮素可抑制C/EBPβ-PPARγ-FABP5通路，两者共同抑制脂肪生成、促进脂肪组织重塑，实现槲皮素对高脂饮食诱导的肥胖改善作用。

关键词：槲皮素；肥胖；脂滴；脂肪生成；脂滴自噬

通讯作者：李　欣，E-mail：2577328310@qq.com，E-mail：Lixincdc@126.com

T04-0029

经饲料暴露磷酸三(2-氯丙基)酯(TCPP)的大鼠扩展一代生殖毒性研究

卢胤廷[1,2]，贾晶晶[1,2]，周金龙[1]，王玉萍[1]，单志磊[2*]，瞿晶菁[1*]，樊柏林[1*]
（1. 湖北省疾病预防控制中心，国家卫生健康委员会食品安全风险评估与标准研制特色实验室，武汉　430079；2. 华中科技大学，武汉　430074）

摘要：目的　评价经饲料暴露磷酸三(2-氯丙基)酯〔tris(2-chloropropyl) phosphate, TCPP〕对大鼠繁殖功能及子代生长发育、神经行为和免疫相关终点的影响，为食品复杂体系中新型化学污染物的毒理学评价和风险评估提供科学依据。**方法**　参照GB 15193.29—2020和OECD TG 443。SPF级SD大鼠设对照、60和600 mg/(kg BW·d)两个剂量组，F0每组雌32只、雄16只；TCPP经饲料给予，两剂量组实测浓度为772.96、6 916.88 mg·kg^{-1}。F0雌、雄分别于交配前约2、3周开始暴露至哺乳结束；F1子代断乳后分入F1a、F1b、F1c、F1d队列并持续暴露。评价F0一般毒性/繁殖功能及F1生长发育、性成熟、生殖、神经行为和免疫功能。连续型资料以$\bar{x} \pm s$表示，采用t检验；率资料采用Fisher确切概率检验。断乳前指标以窝为统计单位，断乳后指标以个体为统计单位并按性别分析；$P < 0.05$为差异有统计学意义。**结果**　F0繁殖指标及仔鼠早期存活和生长未见显著差异。高剂量组F1a雌、雄子代体重多个时点降低。对照、低剂量和高剂量组雌鼠阴道开口日龄分别为(31.45 ± 1.79)、(33.35 ± 2.50)和(34.55 ± 1.54)d，低、高剂量组均较对照组延迟($P = 0.008\ 7$、$P < 0.001$)；雄鼠包皮分离日龄分别为(40.85 ± 2.46)、(41.80 ± 2.75)和(43.20 ± 2.09)

d，低剂量组与对照组差异无统计学意义（*P* = 0.255 9），高剂量组较对照组延迟（*P* = 0.002 4）。三组F0雄鼠慢速运动精子比例分别为（9.38 ± 6.47）%、（15.38 ± 6.34）%和（17.20 ± 6.97）%，低、高剂量组均高于对照组（*P*= 0.012 8、*P* = 0.003 0）。三组F1b雄鼠经体重校正的后肢握力（g/g，即每克体重对应的后肢握力）分别为（1.103 ± 0.198）、（0.925 ± 0.210）和（0.843 ± 0.105），仅高剂量组低于对照组（*P* = 0.001 8）。F1d总IgG、IgM未见显著改变。**结论** 本试验中TCPP未见明确F0繁殖结局或仔鼠早期存活损害，但与F1子代体重降低、性成熟延迟相关；其生物学意义尚需其他生殖发育终点验证。F0慢速运动精子比例升高和F1b后肢握力下降为伴随发现。基于低剂量组已出现的雌性子代阴道开口延迟及F0雄鼠慢速运动精子比例升高，本试验条件下TCPP的LOAEL为60 mg/（kg BW·d）。

关键词： 磷酸三（2-氯丙基）酯；TCPP；扩展一代生殖毒性；大鼠；经口暴露

通讯作者：单志磊，E-mail：zhileishan@hust.edu.cn；瞿晶菁，E-mail：153065644@qq.com；樊柏林，E-mail：963250015@qq.com

T04-0030

副猪链球菌临床分离株多重耐药特征及耐药基因传播潜力分析

代兴杨，Paulin Mungongo Mayama，王丽平
（南京农业大学动物医学院，南京 210095）

摘要：目的 副猪链球菌是一种条件致病性人兽共患病原，但目前对其临床分离株耐药表型及耐药基因遗传背景的认识仍较为有限。本研究旨在分析临床来源副猪链球菌的耐药表型及耐药基因谱，解析耐药基因遗传背景及关联的可移动遗传元件（MGEs），以评估其在耐药基因传播中的潜在作用。**方法** 以2009－2025年间分离的30株副猪链球菌为对象，其中病猪源16株与健康猪源14株。综合药敏试验和耐药基因PCR筛查，明确其耐药表型与基因型特征；结合全基因组测序解析耐药基因的侧翼遗传结构及关联MGEs；并通过转移实验评估耐药基因的水平转移能力。**结果** 30株临床菌株的地域分布以江苏为主（15株），其余分离自福建、江西、贵州、浙江、湖南和安徽等省份。药敏试验显示，菌株对红霉素、克林霉素、林克霉素、四环素和多西环素的耐药率均为100%，对泰妙菌素、氟苯尼考和利奈唑胺耐药率超过80%，对氯霉素、替米考星和沃尼妙林的耐药率为50% ~ 67%，对利福平的耐药率最低（3.3%），且所有菌株均呈多重耐药表型。在15种获得性耐药基因的PCR筛查中，*fex*A与*fex*B未检出，*erm*（B）和*optrA*检出率最高（均为90%），*lsa*（E）、*lsa*（F）、*lnu*（B）及*tet*（O）检出率为33.3% ~ 43.3%，*mef*（A）、*msr*（D）、*tet*（M）、*erm*（A）、*tet*（O/W/32/O）及*tet*（L）检出率为20% ~ 30%，*lun*（D）最低（6.7%）。全基因组测序进一步鉴定出包括*cfr*、*srpA*、*mdt*（A）、*sat4*、*ant(6)-Ia*、*ant*（9）-*Ia*、*aph(3′)*-Ⅲ及*aac(6′)-aph(2′′)*在内的23种耐药基因。遗传背景分析表明，上述耐药基因主要定位于整合性接合元件（ICE）、整合性可移动元件（IME）、顺式可移动元件（CIME）、前噬菌体以及复合转座子等多种MGEs中；其侧翼常存在不同家族的插入序列，且诸多耐药基因成簇排列，形成结构多样的耐药基因簇。转移实验证实，*optrA*、*lsa*（E）、*lsa*（F）、*erm*（B）和*tet*（O）等基因可由副猪链球菌转移至猪链球菌及肠球菌。**结论** 副猪链球菌临床分离株表现出较为严重的多重耐药特征，并携带*cfr*、*optrA*等“防线级”药物耐药基因及新近报道的*lsa*（F）基因，且这些基因由多种MGEs介导形成复杂遗传背景，存在跨物种传播风险。因此，有必要加强对副猪链球菌耐药性的持续监测，并关注其携带耐药基因的传播风险。

T04-0031

贝莱斯芽孢杆菌脂肽粗提物抑制产气荚膜梭菌活性及作用初探

李金燕，王丽平

（南京农业大学动物医学院，南京 210095）

摘要：目的 产气荚膜梭菌对公共卫生安全与畜牧养殖业构成严重威胁，可引起畜禽坏死性肠炎及食源性疾病，其耐药性问题增加了抗生素替代物的开发需求。贝莱斯芽孢杆菌能够通过非核糖体肽合成途径产生多种抗菌脂肽，具有显著的生物防治潜力和促生作用。本研究旨在评价贝莱斯芽孢杆菌脂肽粗提物对产气荚膜梭菌的抑制作用，并结合理化性质、基因组信息和质谱特征对其活性成分进行鉴定。**方法** 培养贝莱斯芽孢杆菌并收集发酵上清，使用滤膜过滤发酵上清，同时洗脱0.22 μm滤膜收集洗脱液，分析活性物质特性。使用热处理和蛋白酶K评价其稳定性，结合antiSMASH基因簇分析及液相色谱—质谱技术对活性物质进行鉴定。采用酸沉淀和甲醇萃取法制备脂肽粗提物，最后通过抑菌试验评价发酵上清及脂肽粗提物对产气荚膜梭菌的抑制活性。**结果** 贝莱斯芽孢杆菌发酵上清对产气荚膜梭菌表现出抑制活性，而经0.22 μm过滤后活性消失。经甲醇洗脱后恢复对产气荚膜梭菌的抑制活性，说明活性物质可能被滤膜吸附。经热处理和蛋白酶K处理后该活性物质仍保持抑菌活性，表现出较好的热稳定性和蛋白酶耐受性。基因组中检出*srfAA*、*srfAB*、*srfAC*、*srfAD*及*sfp*等脂肽合成相关基因；活性物质质谱在m/z 1008、1022和1036附近检测到间隔约14 Da的同系物峰，与不同脂肪酸链长度的表面活性素类分子特征相符。经酸沉淀和甲醇萃取得到的脂肽粗提物同样能够明显抑制产气荚膜梭菌生长。**结论** 贝莱斯芽孢杆菌脂肽粗提物能够抑制产气荚膜梭菌，具有作为新型抗菌制剂或抗生素替代物的开发潜力。过滤和洗脱结果进一步表明，活性物质具有较强的疏水性和膜亲和性，并可能以聚集体形式存在。稳定性、基因簇和质谱结果共同支持活性成分可能包含表面活性素类脂肽，但现有证据尚不能确定具体同系物，也不能排除其他代谢物的协同作用。后续仍需通过色谱纯化、高分辨串联质谱和标准品比对明确活性单体，并测定其最低抑菌浓度及膜损伤机制。

基金项目：江苏省研究生科研与实践创新计划（26CXJH1680）

作者简介：李金燕，E-mail：2024007013@stu.njau.edu.cn

通讯作者：王丽平，E-mail：wlp71@163.com

T04-0032

大蒜辣素对弯曲菌的抗菌活性及相关机制研究

吕 茜，荣 巧，王丽平*

（南京农业大学动物医学院，江苏 南京 210095）

摘要：目的 弯曲菌是重要食源性人畜共患病原菌，耐药形势日趋严峻，亟需开发新型高效替抗产品。本研究旨在探讨大蒜辣素对弯曲菌的抗菌活性及作用机制，为大蒜辣素防治弯曲菌病提供理论依据。**方法** 采用微量肉汤稀释法测定大蒜辣素对弯曲菌的最小抑菌浓度（MIC）及生长影响；利用NPN、PI、DCFH-DA和WSP-5荧光探针分别检测细菌膜通透性、活性氧（ROS）和H_2S水平；通过qPCR检测抗氧化酶、铁硫簇相关基因及内源性H_2S生成酶基因表达；构建pET-28a：CSE表达载体，纯化CSE蛋白，并采用酶动力学、微量热泳动（MST）、分子对接和点突变等方法分析大蒜辣素与CSE的相互作用。**结果** 大蒜辣素对本实验室2019-2025年分离到的弯曲菌的MIC为1 ~ 8 mg·L^{-1}，其MIC_{50}和MIC_{90}分别为4和8 mg·L^{-1}。在亚抑菌浓度的大蒜辣素处理下，弯曲菌进入对数生长期的时间较空白对照组滞后。进一步机制研究表明，弯曲菌经大蒜辣素处理后其DCFH-DA、NPN和PI荧光强度较对照组显著升高（$P < 0.01$），表明大蒜辣素可改变弯曲菌内膜和外膜通透性并诱导ROS大量产生。进一步测定qPCR发现大蒜辣素处理后弯曲菌的抗氧化酶基因表达下调，铁硫簇相关基因表达先升后降。利用抗氧化剂处理后发现大蒜辣素对弯曲菌的MIC升高了2 ~ 8倍。大蒜辣素处理后弯曲菌的内源性H_2S生成量显著减少（$P < 0.01$），呈剂量依赖性；并且其内源性硫化氢生成酶*cse*的表达也被极显著抑制（$P < 0.001$）。体外表达纯化CSE蛋白后，通过微量热泳动技术（MST）测定大蒜辣素与CSE蛋白间的解离常数（K_d）为（13.3 ± 42.87）nmol·L^{-1}，提示二者具有亲和力。大

蒜辣素对CSE的半数抑制浓度(IC_{50})为33.18 μmol·L^{-1},并且其为CSE的非竞争性抑制剂。分子对接和点突变结果显示,Lys147是大蒜辣素与CSE结合的重要位点。**结论** 大蒜辣素通过改变弯曲菌膜通透性、破坏铁硫簇和呼吸链、抑制抗氧化酶并通过Lys147位点结合抑制CSE活性减少内源性H_2S生成,诱导ROS蓄积、导致细菌发生氧化应激而死亡。大蒜辣素具有开发为新型抗弯曲菌替抗产品的潜力。

通讯作者: 吕 茜, E-mail:lvxi96@163.com

基金项目: 受畜禽病原耐药性产生与传播机制(2022YFD1800400)

T04-0033

可食用植物源囊泡(大蒜来源)对溃疡性结肠炎小鼠模型的干预效应

史梦艳, 李金燕, 王丽平*
(南京农业大学动物医学院, 江苏 南京 210095)

摘要: 目的 旨在研究大蒜来源胞外囊泡的干预后,小鼠结肠炎的临床症状、疾病活动指数、结肠长度和结肠组织病理学变化,综合分析其对肠道炎症、结肠黏膜损伤和屏障功能障碍的改善作用。**方法** 将32只6~8周龄SPF级雄性C57BL/6小鼠随机分为4组,每组8只:健康对照组(Control)、囊泡组(GEVs)、模型组(DSS)和给药组(DSS+GEVs)。DSS组和DSS+GEVs组自由饮用2.5%葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium,DSS)溶液,连续7 d,以诱导急性结肠炎。GEVs组和DSS+GEVs组于造模前3 d开始灌胃给予大蒜来源胞外囊泡(garlic-derived extracellular vesicles, GEVs,10 mg·kg^{-1}),连续给药10 d。对照组和DSS组灌胃等体积无菌PBS,对照组正常饮水。所有小鼠在造模完成及给药结束后处死,采集结肠。**结果** 对照组、GEVs组、DSS组和DSS+GEVs组在10 d时小鼠的体重变化率分别为(7.28 ± 3.64)%、(−7.75 ± 6.69)%、(−22.73 ± 6.41)%和(−14.83 ± 8.47)%,DSS+GEVs组的体重下降幅度明显小于DSS组(P < 0.000 1);各组疾病活动指数(DAI)分别为0.04 ± 0.12、0.88 ± 0.43、2.92 ± 0.39和1.29 ± 0.29,与DSS组相比,给药囊泡的小鼠的DAI显著下降(P < 0.000 1)。结肠HE染色切片分析显示,DSS+GEVs组病理损伤均较模型组明显减轻;结肠组织AB-PAS染色发现GEVs组结肠上皮杯状细胞数量较Control组显著增加(P < 0.05)。qPCR结果显示,与DSS组相比,DSS+GEVs组结肠组织中炎症因子*IL-6*、*IL-1β*和*TNF-α*的mRNA表达水平均显著下调,而*ZO-1*、*Occludin*、*Claudin-1*和*MUC-2*的mRNA表达水平则显著上调。**结论** GEVs对DSS诱导的小鼠结肠炎具有良好的缓解作用,这一作用可能是通过抑制炎症反应和修复肠道屏障来实现的。

基金项目: 江苏省研究生科研与实践创新计划(26CXJH1680)

作者简介: 史梦艳, E-mail:smy12122022@163.com
通讯作者: 王丽平,E-mail:wlp71@163.com

T04-0034

养殖场源葡萄球菌在聚醚类抗生素暴露后的耐药性特征

徐靖妍, 王丽平
(南京农业大学动物医学院, 江苏 南京 210095)

摘要: 目的 聚醚类离子载体抗生素作为抗球虫药和促生长剂在全球畜禽养殖业中广泛应用,其所引起的耐药风险因不用于人类医学而长期被低估。本研究旨在探究聚醚类抗生素使用和停用后,养殖鸡场中葡萄球菌的流行特征及耐药性差异。**方法** 本研究样品采集自江苏省盐城市某养殖鸡场,该养殖场采用聚醚

类抗生素持续混饲给药，且养殖期间未使用其他抗生素。于给药后第1～4周及停药后1周采集样品，然后采用增菌培养、马杜霉素抗性平板筛选和PCR鉴定方法对葡萄球菌进行分离鉴定，通过微量肉汤稀释法测定分离菌株对13种抗菌药物的敏感性，并利用PCR检测15种获得性耐药基因。**结果** 从975份鸡粪源、环境源和人源中分别分离出葡萄球菌93、59和13株，总分离率为16.9%。药敏试验显示，所有分离菌株对氟苯尼考、红霉素和克林霉素均为100%耐药，青霉素、四环素和泰妙菌素的耐药率均超90%，对头孢噻呋和利奈唑胺的耐药率分别为89.7%和77.0%，对奥格门丁、头孢西丁、恩诺沙星和庆大霉素的耐药率为30.0%～45.0%，对万古霉素耐药率最低（3.6%），其中鸡粪源和环境源分离株对所有受试药物的耐药率均高于人源分离株。所有菌株均呈多重耐药表型，7重耐药菌株占比最高（41.2%），共鉴定出17种耐药谱，其中以“BL-OZD-APs-MAC-LAs-TET-PLM”谱型最常见（54株）。共检出14种耐药基因，仅*blaZ*未检出。检出率最高的基因为*accA-aphD*（82.4%）和*tet*（L）（76.9%），其次为*cfr*、*erm*（B）、*tet*（M）和*fexA*，检出率均超过45.0%；*mecA*基因的检出率为20.0%；其余基因〔*lsa*（E）、*tet*（K）、*vanG*、*optrA*、*tet*（O）、*erm*（A）及$bla_{CTX\text{-}M\text{-}1}$〕的检出率介于0.6%～12.1%。**结论** 在聚醚类抗生素持续使用的养殖鸡场中，葡萄球菌分离株对多种临床及兽医常用抗菌药物呈现较高耐药率，并携带包括*cfr*、*mecA*、*optrA*和*vanG*在内的多种获得性耐药基因，其中部分基因介导对“最后防线”类药物的耐药。聚醚类抗生素的定向选择压力可能通过共选择机制间接促进多重耐药谱的维持与扩散。总体而言，聚醚类抗生素在畜禽养殖中的广泛应用对多重耐药菌株的筛选和维持效应不应被忽视，其对公共健康构成的长期威胁值得持续关注。

T04-0035

大蒜辣素通过肠道菌群-肠源代谢物-FXR/AMPK轴缓解高脂饮食诱导的肝脂毒性

张婧怡，李金燕，王丽平
（南京农业大学动物医学院，南京 210095）

摘要：目的 代谢相关性脂肪肝病的发生与肠道菌群失衡、肠源代谢物紊乱及肝脏脂质代谢异常密切相关。大蒜辣素（Allicin）是大蒜中重要的含硫活性成分，具有调节脂质、抗氧化及改善代谢稳态等药理作用。研究旨在评价大蒜辣素对高脂饮食诱导脂肪肝的改善作用，并重点分析肠道菌群及其相关代谢物变化与肝脏AMPK信号通路之间的联系。**方法** 我们采用雄性C57BL/6J小鼠建立为期3个月的高脂饮食诱导的脂肪肝模型，给予10、20和40 mg·kg^{-1}大蒜辣素灌胃干预，并选取40 mg·kg^{-1}开展后续研究。通过体重变化、全身脂肪分布及含量、葡萄糖及胰岛素耐量、血清和肝脏指标以及肝组织HE和油红O染色评价整体代谢表型和肝脏脂质沉积。采用16S rRNA测序分析肠道菌群组成与结构，结合代谢组学评价肠源代谢物变化。并进行抗生素鸡尾酒饮水处理，清除肠道菌群，进一步评估菌群变化与大蒜辣素作用之间的关系。**结果** 高脂饮食可造成小鼠体重上升（$P < 0.01$）、糖脂代谢紊乱（$P < 0.01$）与肝脏脂质蓄积（$P < 0.001$），蒜辣素干预显著改善上述异常，其中40 mg·kg^{-1}组作用最为明显。大蒜辣素可促进菌群组成向正常水平回调，提升有益菌丰度，降低代谢紊乱相关菌群占比，代谢组提示脂肪酸、胆汁酸代谢通路参与该保护效应。分子机制层面，大蒜辣素通过重塑肠道菌群，改变肠源代谢物，从而增强肠道FXR信号通路，进一步激活肝脏AMPK通路，抑制脂质合成并促进脂肪酸氧化。**结论** 大蒜辣素能够改善高脂饮食诱导的脂肪肝，其作用可能与重塑肠道菌群、调节肠源代谢物及胆汁酸代谢进一步激活肝脏AMPK有关。本研究揭示了“大蒜辣素-肠道菌群-肠源代谢物-AMPK-肝脏脂质代谢”的潜在调控轴，为大蒜辣素作为天然活性物质干预代谢性脂肪肝提供研究依据。

通讯作者：王丽平，E-mail：wlp71@163.com

T04-0036

聚醚离子载体通过促进鸡肠道抗性基因转移及农场环境持久性隐性驱动抗菌药物耐药性传播的研究

赵婕霖，王丽平
（南京农业大学动物医学院，南京 210095）

摘要：目的 旨在描述聚醚类离子载体抗生素（polyether ionophores, PIs）耐药基因narAB的流行和传播动态，阐明携带narAB的质粒在人源和动物源菌株之间水平转移的分子机制，并评估与PIs使用相关的跨域公共卫生风险。**方法** 我们结合表型分析和多宿主监测来验证*narAB*基因的功能。通过接合试验、全基因组测序等方法研究了水平基因转移的分子机制。通过鸡定植模型和跨越整个肉鸡生长周期的纵向现场监测，评估了PIs暴露对narAB阳性肠球菌肠道定植及其长期持久性的影响。**结果** *narAB*基因多位于可转移质粒上，经常与临床关键耐药基因*optrA*、*fexA*、*tet(L)*、*tet(M)*、*aph3'-IIIa*、*erm(B)*等共定位。插入序列*IS1216E*不仅促进了这些基因的重组，还介导了*narAB*阳性质粒与人类临床分离株携带万古霉素耐药基因*vanA*的质粒之间的杂交质粒形成。值得注意的是，携带许多其他关键耐药基因的*narAB*阳性质粒可以水平转移到人类临床分离株中，使人类致病性肠球菌能够迅速获得多药耐药。PIs暴露可显著增加接合转移频率并稳定肠道定植。养殖场现场数据证实，即使在停药后，*narAB*仍存在于农场环境中，通过食物链、环境暴露或职业接触对人类构成持续的跨物种传播风险。**结论** PIs作为多药耐药的隐蔽性驱动因素，作为选择性过滤器，促进耐药性的水平转移和稳定持续。这些研究结果表明，大量使用PIs对公众健康构成持续风险，因此有必要对PIs当前的使用政策进行严格的重新评估。全面的风险评估和更保守的应用策略对于阻断耐药基因在牲畜-人界面的传播至关重要。

基金项目：畜禽病原耐药性产生与传播机制（2022YFD1800400）；中央高校基本科研业务费专项资金资助（KYLH2025013）；江苏省研究生科研与实践创新计划（26CXJH1688）

作者简介：赵婕霖，E-mail：2362546765@qq.com
通讯作者：王丽平，E-mail：wlp71@163.com

T04-0037

ICE整合猪链球菌mut对其结构和功能的影响机制研究

赵文斌[1]，孙俊杰[2]，王丽平[1,2]
（1. 南京农业大学三亚研究院，三亚 572024；2. 南京农业大学动物医学院，南京 210095）

摘要：目的 探究猪链球菌ICE在基因*mutT1*编码区内的特异性整合机制，并评估其对宿主生理功能、适应性代价、毒力及基因结构的重构补偿效应。**方法** 对286株猪链球菌基因组中ICE插入热点（*rplL*、*rum*、*mut*）的序列特征与切除环化动态进行分析；原核表达并纯化*mutT1*、*mutT2*等4个MutT同源蛋白，采用HPLC联合pNPP法测定其对8-oxo-dGTP水解酶活性；构建*mutT1*缺失株（Δ*mutT1*）、回补株及ICE整合接合子（AK *mutT1*和Ss *mutT1*）；测定生长曲线、竞争适应性、突变率及抗氧化能力，并通过小鼠感染模型与RAW264.7巨噬细胞胞内存活实验评估毒力变化；利用重测序分析ICE整合产生的新开放阅读框（ORF），结合*lacZ*报告基因系统和RT-qPCR检测启动子活性与转录动态；通过三维同源建模、分子对接及定点突变验证重构蛋白的关键活性位点。**结果** 分子对接及体外酶学试验证实*mutT1*在猪链球菌中具有8-oxo-dGTP水解酶活性。基因缺失导致Δ*mutT1*菌株突变率显著升高〔$(1.16 \pm 0.14) \times 10^{-6}$，$P < 0.0001$〕、抗氧化能力下降，在小鼠脾/脑部的定殖量及巨噬细胞内存活率均显著降低（$P < 0.0001$）。然而，ICE在*mutT1*基因内的插入未引起适应性代价，其突变率、抗氧化能力及感染毒力均与野生株无显著差异。机制

研究发现，ICE插入虽截断了原多顺统操纵子，但其3′端顺式捕获并形新生成了强效内部启动子（*PmutT-Ss mutT1-2*和*PmutT-AK mutT1-2*，活性显著高于原启动子，$P < 0.001$），驱动截短的新ORF（*mutT-Ss mutT1-2*与*mutT-AK mutT1-2*）高效转录；且截短后的MutT变异体重构了活性中心，但仍保留Nudix核心折叠与水解活性，其中Tyr54、Thr56和Ile74为维持活性的关键位点。**结论** *mutT1*在维持猪链球菌基因组稳定性和致病力中发挥关键作用；ICE在其编码区内的插入通过捕获顺式启动子并重构宿主蛋白结构，实现了无适应性代价的转录补偿与功能保留；为理解可移动遗传元件与宿主协同进化提供了新的分子视角。

基金项目：海南省博士研究生创新项目（Hyb2025 232）；国家自然基金（32473094）

作者简介：赵文斌，E-mail：zhaowenbin0224@163.com

通讯作者：王丽平，E-mail：wlp71@163.com

T04-0038

镉通过BMP/SMAD信号通路抑制成骨分化的作用机制及夏枯草干预研究

宋　佳，莫丽芬，莫丽君，陈林全，万　宇，杨杏芬*

（南方医科大学公共卫生学院，食物安全与健康研究中心，广东省热带病研究重点实验室，粤港澳环境污染与健康联合实验室，广东　广州　510515）

摘要：目的　阐明镉通过BMP/SMAD信号通路抑制骨髓间充质干细胞（BMSCs）成骨分化的分子机制，并探讨夏枯草水提物对镉所致成骨分化障碍的干预效果，为镉暴露相关骨损伤的防治提供科学依据。**材料和方法**　研究分为3部分进行：① 细胞实验：使用氯化镉（2.5、5 μmol·L^{-1}）处理人原代BMSCs 14 d，观察成骨分化情况及BMP/SMAD信号通路的改变；用重组人BMP4蛋白联合氯化镉处理人原代BMSCs，验证BMP4- SMAD1/5/9通路在镉抑制成骨分化中的作用。② 病例对照研究：在环境镉污染区招募67对骨质疏松及非骨质疏松中老年人，检测尿镉、血浆BMP4及骨密度T值，分析三者间的关联及BMP4在镉与骨密度T值间的中介效应。③ 动物实验：将雌性SD大鼠随机分为对照组、氯化镉（50 mg·L^{-1}）组、氯化镉+低剂量夏枯草水提物（125 mg·kg^{-1}·bw）组、氯化镉+高剂量夏枯草水提物（250 mg·kg^{-1}·bw）组，干预16周，观察大鼠股骨来源BMSCs体外成骨分化能力及股骨BMP4-SMAD1/5/9信号通路的改变。**结果**　细胞实验显示，氯化镉可剂量依赖性减少人原代BMSCs中钙化结节数量，下调成骨分化标志物（Runx2、OSX）及BMP4表达量，降低SMAD1/5/9磷酸化水平，以5 μmol·L^{-1}作用最为明显（$P < 0.05$）；重组人BMP4蛋白可升高人原代BMSCs中SMAD1/5/9磷酸化水平，部分拮抗镉对成骨分化的抑制作用（$P < 0.05$）。病例对照研究中，中老年人尿镉与血浆BMP4（$r = -0.22$，$P = 0.01$）及骨密度T值（$r = -0.021$，$P = 0.016$）均呈负相关关系，而血浆BMP4与骨密度T值呈正相关关系（$r = 0.33$，$P < 0.001$）；中介分析显示，BMP4介导了尿镉与骨密度T值总关联的39.3%（95%CI：7.5% ~ 85%），提示镉可能通过下调血浆BMP4减少骨密度T值。动物实验表明，氯化镉染毒16周可引起雌性大鼠骨质疏松，抑制大鼠原代BMSCs体外成骨分化能力，并下调股骨BMP4-SMAD1/5/9信号通路表达（$P < 0.05$）；而高剂量夏枯草水提物（250 mg·kg^{-1}·bw）可改善镉对大鼠股骨BMP4-SMAD1/5/9信号通路及BMSCs成骨分化能力的抑制作用，减轻镉所致骨质疏松（$P < 0.05$）。**结论**　镉可通过BMP4-SMAD1/5/9信号通路抑制BMSCs成骨分化；夏枯草水提物（250 mg·kg^{-1}·bw）可有效减轻镉对成骨分化的抑制作用，有望成为防治镉所致骨损伤的候选干预策略。

关键词：镉；成骨分化；BMP/SMAD；夏枯草水提物

基金项目：国家自然科学基金（82373600）；国家自然科学基金（82073599）；国家自然科学基金（81872642）

T04-0039

基于多组学分析研究锰暴露致肝脏损伤机制

刘书璇，朱容瑶，高 畅，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 锰（Mn）作为环境污染物，可通过食物链经微生物、植物、动物富集后进入人体，危害人体健康，长期锰暴露可引发肝硬化、非酒精性脂肪肝等肝脏损伤。本研究通过建立体内外模型研究了Mn过量暴露对小鼠的肝毒性作用机制。**材料和方法** 体内模型：将小鼠随机分为对照组、Mn低剂量组（100 mg·kg^{-1}·d^{-1}）、Mn中剂量组（200 mg·kg^{-1}·d^{-1}）、Mn高剂量组（400 mg·kg^{-1}·d^{-1}）；所有小鼠连续灌胃给药28 d。体外模型：将AML12细胞置于37 ℃、5% 二氧化碳的饱和湿度培养箱中培养，采用不同浓度Mn（0、15、30、60 μmol·L^{-1}）处理细胞24 h。**结果** Mn可引起小鼠肝脏毒性，表现为肝脏形态异常和肝功能指标升高。数据表明，Mn过量暴露会导致小鼠肝脏和AML12细胞的线粒体功能障碍、氧化应激和细胞过程受损。基于多组学的联合分析结果揭示了铁死亡和自噬信号通路是锰肝毒性的一种潜在作用机制。Western blot结果显示Mn暴露激活了AMPK/m-TOR/ULK1信号通路，并显著改变了小鼠肝脏和AML12细胞中铁死亡和自噬相关蛋白的水平。此外，Mn暴露还可引起小鼠肝脏和AML12细胞铁超载和脂质过氧化。进一步研究发现使用N乙酰半胱氨酸（NAC）、铁抑素-1（Fer-1）和雷帕霉素（RAPA）处理可减轻铁死亡。此外使用RAPA预处理后发现Mn诱导的铁死亡是自噬依赖性的。**结论** Mn过量暴露可以通过激活噬铁蛋白介导的通路进而诱导肝损伤。

关键词： 锰；肝毒性；铁死亡；氧化应激；AMPK/m-TOR/ULK1信号通路

通讯作者： 李道稳，E-mail：lidaowen@tjau.edu.cn

T04-0040

iASPP与Nrf2蛋白竞争性结合Keap1调节乌头碱诱导SH-SY5Y神经细胞凋亡

朱容瑶，王靖然，李道稳，任祯慧*
（天津农学院动物科学与动物医学学院，天津 300392）

摘要：目的 近年来乌头碱引起的神经毒性主要涉及离子通道紊乱、神经递质含量改变，干扰细胞能量代谢，诱导神经细胞凋亡。本研究通过iASPP是否参与Nrf2-Keap1信号通路确定其是否调控乌头碱诱导的神经毒性。**材料和方法** 使用SH-SY5Y细胞进行细胞活力、LDH、细胞凋亡率检测，测定细胞内GSH含量及MDA水平以评价氧化应激状态；同时通过Western blot检测相关蛋白表达，siRNA转染沉默目的基因，Co-IP验证蛋白间相互作用。**结果** 乌头碱能够剂量依赖性地诱导SH-SY5Y细胞产生毒性反应、细胞增殖活性抑制和细胞膜结构损伤，能够通过诱导线粒体功能障碍、激活caspase依赖性凋亡通路，显著促进SH-SY5Y细胞发生程序性死亡，MDA、Western blot等结果表明乌头碱可能通过破坏Nrf2的稳定性，抑制了该通路的正常功能，从而削弱了细胞的抗氧化防御能力。通过活性氧（ROS）生成及其关键调控通路系统分析发现乌头碱可通过影响Keap1-Nrf2信号通路，诱导SH-SY5Y细胞发生氧化应激，进而抑制细胞正常增殖。iASPP敲低并联合乌头碱处理发现iASPP可能通过与Nrf2-Keap1信号轴发生相互作用，参与调控细胞氧化应激状态，进而影响线粒体功能与凋亡相关蛋白表达，最终诱导细胞发生程序性死亡。通过Co-IP验证iASPP、Keap1与Nrf2有着分子互作关系。**结论** 乌头碱对神经细胞的毒性作用及iASSP在Nrf2-Keap1介导的氧化应激引起的乌头碱诱导细胞凋亡中的分子作用机制，乌头碱神经毒性潜在靶点iASPP能够与Nrf2竞争性结合Keap1，进而调控乌头碱诱导的氧化应激

关键词： 乌头碱；神经细胞凋亡；Nrf2/Keap1通路

通讯作者： 任祯慧，E-mail：sxfyrzh@163.com

T04-0041

基于多模态预训练模型的环境污染物神经毒性预测及优先筛查体系构建

王奇奇，王　辉，韩　可，任建康，江海洋*，代重山*
（中国农业大学动物医学院，动物源食品安全检测技术北京市重点实验室，兽医公共卫生安全全国重点实验室，北京　100193）

摘要：目的　新型污染物严重威胁动物及人类健康，本文旨在基于人工智能模型，构建融合分子预训练、机器学习和药物-靶点亲和力预测的环境污染物神经毒性预测体系，实现环境中潜在神经毒性污染物的高通量识别、风险排序及实验验证。**方法**　基于ChEMBL数据采用自监督学习策略构建分子预训练模型BerMol，并整合血脑屏障通透性、神经元细胞毒性、神经活性及哺乳动物神经毒性数据建立分类模型；进一步融合BerMol分子表征与ESM-2蛋白质表征，构建MolPro-DTA亲和力预测模型，并在KIBA、Davis和BindingDB数据集上训练验证。将模型应用于323种水环境药物、个人护理品及农药筛查，结合环境检出水平进行风险排序，并通过网络毒理学、分子动力学及小鼠行为学实验验证高优先级污染物。**结果**　BerMol分子表征在多项神经毒性预测任务中表现良好，在血脑屏障通透性预测中的ACC、AUC和MCC分别为0.894 1、0.931 3和0.691 3，在神经元细胞毒性预测中分别为0.850 8、0.913 7和0.702 1；MolPro-DTA在3个数据集及药物、蛋白质冷启动条件下均表现出良好预测与泛化能力。在纳入筛选的323种环境污染物中，226种被预测具有潜在神经毒性；在水环境中实际检出的103种化合物中，76种被预测具有神经毒性；进一步结合预测风险得分与环境检出频率，筛选出利奈唑胺及氯咪巴唑两种高优先级候选污染物。网络毒理学分析提示，两种候选污染物可通过与多个神经功能相关靶点相互作用，影响神经信号传导、神经递质代谢及相关通路而发挥神经毒性效应；小鼠模型进一步发现，两种代表性污染物均可诱发神经行为学异常。**结论**　本研究构建的融合分子预训练、机器学习和药物-靶点亲和力预测的神经毒性筛选体系，并在多项预测任务中表现稳健。该体系成功应用于实际水环境污染物的神经毒性风险筛查，并通过网络毒理学与行为学实验验证了优先候选物的潜在神经毒性，可为新兴污染物的高通量毒性评估、风险优先排序及优先管控提供了新的技术手段。

基金项目：北京市自然科学基金（L252139）

作者简介：王奇奇，E-mail：B20243050550@cau.edu.cn

通讯作者：代重山，教授，E-mail：daichongshan@cau.edu.cn；江海洋，教授，E-mail：haiyang@cau.edu.cn

T04-0042

有机磷酸酯类化合物健康危害评估：基于系统文献综述的毒理学与流行病学证据整合

闫书彬，刘　耀，冯一苗，孙浩嘉，司圆佳，倪梦梅，陈锦瑶，李晓蒙*
（四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院，四川 成都 610041；主动健康与食品营养安全四川省重点实验室，四川　成都　610041）

摘要：目的　有机磷酸酯（organophosphate esters, OPEs）作为多溴二苯醚等传统阻燃剂的替代物，在建筑材料、电子设备、家具及儿童用品中广泛应用，已导致人群普遍暴露。当前国内外尚缺乏对OPEs健康危害的系统性评估。本研究旨在通过全面检索与整合现有毒理学与人群流行病学证据，系统阐明OPEs的

毒性特征与健康风险。**材料和方法** 系统检索PubMed、Web of Science、Ovid-Embase、中国知网和万方数据库，检索时间自建库至2025年10月31日。纳入OPEs毒代动力学及毒性相关的人群研究、动物实验和体外研究。经两轮筛选，最终纳入107篇文献（英文97篇，中文10篇），包括人群研究23篇、体内研究53篇、体外研究32篇，并辅以灰色文献及权威机构报告作为补充证据。**结果** OPEs可通过经口、经皮和吸入途径进入机体，经肝脏代谢后主要经尿液排泄，部分化合物（如TDTBPP）代谢缓慢。流行病学与毒理学证据显示OPEs具有多系统毒性：一般毒性方面，肝肾为敏感靶器官，TCEP亚急性肾脏毒性LOAEL为12 mg·kg^{-1} bw/d，TDCPP慢性NOAEL为5 mg·kg^{-1} bw/d，长期TCEP暴露可致雄性大鼠肾小管腺瘤发生率升高；神经毒性方面，OPEs暴露（如DPHP、BCIPP、BBOEP等）与儿童情绪问题、成人抑郁及认知障碍相关，发育期暴露可导致子代神经行为异常；生殖发育毒性方面，人群研究发现BDCIPP和DPHP与精子质量下降及不良妊娠结局相关，TDCPP可致雄性大鼠生殖器官损伤、斑马鱼繁殖力下降；代谢干扰方面，OPEs混合暴露与血脂异常、2型糖尿病风险增加相关，动物实验证实其诱导肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗；内分泌毒性方面，孕期暴露影响母体性激素及子代早产，TDCPP干扰甲状腺激素；心血管毒性方面，TCEP和TPHP可致心律失常和心脏结构损伤。**结论** 现有证据表明OPEs具有多器官毒性，可干扰神经、生殖、代谢及内分泌系统功能，肝脏和肾脏为慢性暴露的主要靶器官，其毒性效应具有结构依赖性和性别差异性。当前研究尚不足以提出OPEs的健康指导值。未来需加强标准化、多剂量组的亚慢性和慢性毒性研究，重点关注混合暴露效应及生命早期暴露的健康风险，为制定人群健康指导值和风险管理策略提供科学依据。

关键词： 有机磷酸酯；危害评估；毒理学；流行病学；健康风险

通讯作者：李晓蒙，E-mail：lixm516@scu.edu.cn

T04-0043

重庆市谷物及其制品中真菌毒素共污染组合识别及高风险人群联合暴露风险评估

叶文莉[1,2]，柏杨娇[1,2]，宋治眉[1,2]，陈京蓉[1]，冯 萍[1]，覃 梅[1]，程 莉[1]，唐晓琴[1]，熊 鹰[1]，赵 舰[1]，练雪梅[2]，霍 娇[1*]

〔1. 重庆市疾病预防控制中心（重庆市预防医学科学院），重庆 400042；2. 重庆医科大学公共卫生学院，重庆 400016〕

摘要：目的 识别重庆市谷物及其制品中真菌毒素共污染模式，评估居民联合膳食暴露风险，并将污染模式与人群暴露风险端衔接，完成高风险人群中的组合富集与风险贡献分析，为多毒素的协同监管和风险控制提供依据。**材料和方法** 利用2010 - 2025年重庆市7类谷物及其制品（稻谷、大米、小麦粉、小麦制品、鲜玉米、玉米制品、爆米花）共670份样品中20种真菌毒素（AFB1、AFB2、AFG1、AFG2、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-G、FUMs、ZEN、AOH、AME、TeA、TEN、NIV、OTA、HT-2、T-2）的监测数据，以及2022年中国居民营养与健康状况监测重庆地区3天24小时膳食回顾数据（n = 2 045）。使用结合相关性网络分析和Apriori关联规则算法挖掘不同食品类别中常见真菌毒素组合。基于各食品中真菌毒素浓度及居民膳食消费量的最优拟合概率分布，采用拉丁超立方抽样法进行蒙特卡洛模拟，并构建1 000 000个虚拟个体。在此基础上，分别依据危害指数（HI）和总暴露边际（MOET）对非遗传毒性毒素及遗传毒性毒素进行联合风险表征。将模拟个体HI ≥ 1或1/MOET ≥ 0.000 1界定为联合暴露高风险个体；单一毒素HQ或1/MOE高于其人群分布P75定义为高暴露表征。在此基础上比较各共污染组合在高风险组与总人群中的出现率，以验证其风险关联强度。**结果** 在670份样品中，共检出17种真菌毒素，其中，TeA和DON检出率最高，为43.00%和29.55%；玉米及其制品的多毒素共污染现象最为突出。关联规则分析与相关性网络分析识别出不同食品类别中特异性的真菌毒素共污染模式：小麦粉以AME-NIV、鲜玉米以AFs-FBs-AME、玉米制品以AOH-AME、爆米花以ZEN-FB1为主要组合。多数非遗传毒性真菌毒素在一般暴露水平下HQ < 1，但AME

的P95 HQ为1.859 6，提示高暴露人群存在潜在风险；AFB1、AFB2和AFG2的1/MOE均值及P95均高于0.000 1，遗传毒性风险较为突出。高风险人群验证显示，上述组合在高风险人群中的出现率均显著高于总体人群（RR = 2.50 ~ 5.75，$P < 0.001$），其中小麦粉AME-NIV组合（RR = 5.75）和爆米花ZEN-FB_1组合（RR = 5.03）的风险关联最强。**结论** 重庆市谷物及其制品中真菌毒素共污染具有明显的食品类别特异性，且污染端识别出的组合在高风险人群中显著富集，所以应加强对这几种污染组合的风险控制。同时，还应加强对AME及黄曲霉毒素相关共污染组合的协同监测与风险管理。

关键词： 真菌毒素；谷物及其制品；共污染模式；关联规则算法；累积风险评估

基金项目： 重庆市科卫联合项目（2025MSXM146）；重庆市科卫联合项目（2026GDRC013）；重庆市自然科学基金项目（CSTB2025NSCQ-GPX1059）

作者简介： 叶文莉，硕士研究生，主要从事食品安全风险评估，E-mail：2025121932@stu.cqmu.edu.cn

通讯作者： 霍　娇，E-mail：lamarhj@126.com

T04-0044

钙镁D胶原片对大鼠安全性及骨密度的影响

易吉平，胡雄飞，赵　思，杨秀鸿*

〔湖南省职业病防治院（南华大学附属职业病防治院）毒理一室，湖南　长沙　410021〕

摘要：目的 探讨钙、镁、维生素D及胶原蛋白肽复合物联合补充对大鼠安全性及骨密度的影响。**方法** 以钙镁D胶原片为受试物，进行急性毒性、遗传毒性和28 d重复经口毒性试验，评估其安全性。通过限制钙的摄入量建立营养性骨质疏松动物模型，设0.267、0.533、1.600 g·kg^{-1} bw/d 3个剂量组（相当于人体推荐剂量的5倍、10倍和30倍）和碳酸钙对照组，连续灌胃12周，评价其对大鼠骨密度的影响。**结果** 钙镁D胶原片急性经口LD_{50} > 10.0 g·kg^{-1} bw，属实际无毒级；Ames试验、骨髓细胞微核实验和染色体畸变实验结果均为阴性，表明该化合物无遗传毒性风险；在28 d重复经口毒性试验中，各剂量组大鼠均未见中毒症状、死亡或异常临床表现；其体重增长、食物利用率、血液学、血清生化学、脏器重量和系数以及组织病理学检查结果均无异常。在改善骨密度实验中，与低钙对照组相比，高剂量组大鼠的中心点骨密度和远心端骨密度均增加；同时，中、高剂量组的骨钙含量和总钙量也有所增加；此外，高剂量组动物的钙表观吸收率低于碳酸钙对照组，以上差异均有统计学意义（$P < 0.01$）。**结论** 在推荐剂量范围内，钙镁D胶原片安全性高，对大鼠有助于增加骨密度，改善骨质疏松。

关键词： 骨密度；骨钙；安全性；骨质疏松

通讯作者： 杨秀鸿，E-mail：515180691@qq.com

T04-0045

不同来源维生素E的生产工艺及安全性评价研究现状

于　昊，崔丽霞，何国群，谭剑斌，李　庆，赵　敏*

（广东省疾病预防控制中心，广东省预防医学科学院，国家卫生健康委员会食品安全风险评估与标准研制特色实验室，广东　广州 511430）

摘要： 维生素E（生育酚）包含8种结构异构体，是人体必需且不能自主合成的脂溶性营养素，具有抗氧化、维持正常生育功能及免疫调节等生理活性，作为营养补充剂和抗氧化剂已广泛应用于医药、食品及饲料等领域。目前维生素E的生产主要依赖天然提取、化学全合成、生物-化学合成及生物全合成四条技术路径。

传统植物提取依托油脂脱臭馏出物获得天然RRR-α-生育酚，虽生物利用度高，但产能受限且纯化成本高昂；化学合成以石化中间体缩合制备消旋dl-α-生育酚，产量稳定，但全过程伴随大量三废污染物，残留催化剂及有机溶剂存在长期食用安全隐患；生物-化学法虽部分简化合成步骤，但仍依赖化学转化工序，三废处置压力未获根本缓解。近年来，依托生物信息学、人工智能、基因编辑等多技术融合的生物合成技术发展迅速，可实现细胞代谢通路的精准定向调控。以酿酒酵母等公认安全（GRAS）底盘细胞为核心，重构莽草酸、甲羟戊酸及生育酚完整异源代谢通路，利用葡萄糖、粗甘油等可再生碳源发酵，可直接合成生育酚及多种生育三烯酚复合产物，被视为低碳可持续的新型绿色制造方向。

然而，当前JECFA、EFSA等国际权威机构现有食品安全评价体系，以及我国GB 1903.6-2015、GB 29942-2013、GB 14756-2010等标准，均仅针对化学合成或天然来源的单一纯化维生素E建立毒理学数据库与膳食安全限值。其评估受试物不含酵母菌体蛋白、莽草酸代谢中间物等发酵特有杂质，亦未覆盖维生素E不同构型复合产物下的联合毒性效应。现有队列研究与毒理学试验证实，高剂量纯化α-生育酚可竞争性拮抗维生素K羧化通路、增加出血风险，长期超高暴露可诱发肝肾脂质蓄积及炎性损伤，但相关剂量-反应关系无法直接外推至酵母发酵复合产物。生物合成产物兼具多立体同系物混合体系与微生物发酵杂质两大特殊风险源，目前尚无权威评估机构对其开展专项风险评估或制定健康指导值，亦未见国家或地区批准生物合成维生素E相关的食品标准，其食用安全性尚不明确，人群长期摄入的健康风险亟待阐明。

本文系统比较四类维生素E工业化生产工艺路线，梳理维生素E已明确的毒性效应及国际膳食耐受限量，归纳生物合成维生素E现存的毒理学数据缺口，构建适用于该新兴来源的风险评估框架，以期为生物合成维生素E的食品安全性评价与标准制定提供科学参考。

关键词： 生育酚；生物合成维生素E；酿酒酵母；生育三烯酚；风险评估；新食品原料

基金项目： 国家卫生健康委员会食品安全风险评估与标准研制特色实验室

通讯作者： 赵 敏，E-mail：zhaomin900901@126.com

T04-0046

壬基酚暴露诱导小鼠神经毒性的体内外研究

俞泳儿[1]，陈 淳[2]，李道稳[1*]，裴星瑶[1*]

（1. 天津农学院动物科学与动物医学学院，天津 300392；2. 中国农业大学动物医学院，北京 100193）

摘要：目的 壬基酚（nonylphenol, NP）作为环境内分泌干扰物，在生物链中存在持续积累性和低代谢的特征，长期暴露已证实可诱发神经毒性，然而其分子机制尤其是诱发神经元死亡与神经炎症信号通路间交互调控网络尚待深入解析。本研究旨在通过细胞模型及动物模型，探讨NP对小鼠海马神经元HT22细胞的毒性效应、分子机制及NP灌胃暴露对小鼠的神经毒性作用。**材料和方法** 以小鼠海马神经元HT22细胞为研究对象，设置不同浓度NP处理组（0、30、40、50 μmol·L^{-1}），处理24 h。通过蛋白免疫印迹法（Western blot）检测凋亡相关蛋白（GADD45a、ATF3、ATF4）及炎症关键转录因子NF-κB的磷酸化水平。动物实验将小鼠随机分为对照组（同体积玉米油，灌胃）、低剂量组（50 mg·kg^{-1}·d^{-1} NP，灌胃）、中剂量组（100 mg·kg^{-1}·d^{-1} NP，灌胃）、高剂量组（150 mg·kg^{-1}·d^{-1} NP，灌胃）；连续给药15 d。**结果** 动物实验中，高剂量组小鼠体重显著降低，脑组织HE染色显示海马区神经元丢失、皱缩，大脑皮层神经细胞减少等。细胞实验表明，NP在30、40、50 μmol·L^{-1}浓度下剂量依赖性降低细胞存活率；Western blot结果显示NP显著上调GADD45a、ATF3和ATF4蛋白表达，并增强NF-κB磷酸化水平，提示凋亡与炎症通路被NP激活。**结论** 壬基酚经灌胃暴露可导致小鼠脑组织病理损伤。其通过抑制HT22细胞活力、诱导凋亡（激活GADD45a/ATF3/ATF4通路）及触发炎症（激活NF-κB信号）诱发神经细胞毒性。本研究首次揭示NP激发凋亡与炎症信号双轴效应，且相关蛋白表达的上调可能是该协同效应的关键节点，这一发现为未来深入探究ATF3/ATF4等在NP诱导神经

毒性过程中的参与及调控作用奠定了实验基础和理论依据。

关键词：壬基酚；神经毒性；凋亡；炎症

通讯作者：李道稳，E-mail：lidaowen@tjau.edu.cn；裴星瑶，E-mail：peixingyao@tjau.edu.cn

T04-0047

Evaluation of teratogenic toxicity of an aqueous extract of Plukenetia *volubilis*（sacha inchi）in SD rats

Jiehong Zhang[1]*, Weizhong Fu[1]*, Fang Tan[2], Huiyan Qin[1], Shaolong Wang[1], Qingbo Li[1], Liying Zhou[2], Penghe Liu[2], Xuemei He[3], Yayuan Tang[3], Guangqiu Qin[2]

(1. Guangxi Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530028, China; 2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China. 3. Guangxi Academy of Agricultural Sciences, Nanning 530007, China)

Abstract: OBJECTIVE *Plukenetia volubilis* (Sacha Inchi) is widely recognized for its nutritious seed oil, which has been approved as a new resource food in China. However, the safety profile of its non-seed parts, particularly the aqueous extract from stems and leaves, remains uninvestigated. This study aimed to evaluate the teratogenic potential of this extract in a rodent model, addressing a critical data gap for its development as a novel food ingredient. **METHODS** Pregnant Sprague-Dawley rats were orally administered the aqueous extract of *P. volubilis* stems and leaves at doses of 0 (vehicle control), 8.3, 16.7, and 33.3 g·kg^{-1}·d^{-1} from gestational day 6 - 15, covering the period of major organogenesis. A positive control group received 280 mg·kg^{-1}·d^{-1} aspirin. On day 20 of gestation, the pregnant rats were euthanized and dissected for observation. The number of live fetuses, dead fetuses, resorbed fetuses and the weight of the uterus with fetuses was measured. And the external appearance, body weight and length of the fetuses were examined. Then, after the fetuses have been processed, their bones and organs were observed. **RESULTS** The positive control group exhibited significant teratogenic effects, confirming the sensitivity of the model. In contrast, all extract-treated groups showed no significant differences compared to the vehicle control in maternal toxicity, reproductive performance, and fetal development ($P > 0.05$). **CONCLUSION** The aqueous extract of *P. volubilis* did not induce maternal toxicity or teratogenic effects in SD rats at doses up to 33.3 g·kg^{-1}·d^{-1}. These findings provide the first experimental evidence supporting the developmental safety of this extract, facilitating its risk assessment and potential development as a novel resource food ingredient.

Key words: *Plukenetia volubilis* (sacha inchi); aqueous extract; teratogenic toxicity; developmental toxicity; SD rats

Corresponding authors: Xuemei He, E-mail: xuemeihe1981@126.com; Guangqiu Qin, E-mail: qinguangqiu@hotmail.com

*Co-first author.

T04-0048

呕吐毒素诱导猪小肠上皮细胞损伤及番茄红素的缓解作用研究

胡子焱，李金龙，赵 一*

（东北农业大学动物医学学院，黑龙江 哈尔滨 150030）

摘要：目的 呕吐毒素（DON）是镰刀菌属产生的重要毒素之一，广泛污染小麦、玉米和大麦等谷物及其制品，具有较强稳定性和肠道毒性。DON暴露可破坏肠黏膜结构，损害肠上皮屏障功能，但其关键分子机制尚未完全明确。番茄红素（LYC）是广泛存在于番茄及红色果蔬中的天然类胡萝卜素，具有良好的抗氧化、抗炎和细胞保护作用。本研究旨在阐明DON诱导肠道损伤的分子机制，并评价LYC对DON介导肠道毒性的拮抗作用，为霉菌毒素肠道毒性防控和天然活性物质开发提供理论依据。**材料和方法** 以猪肠上皮细胞为主要研究对象，构建DON诱导的肠上皮屏障损伤模型，并采用LYC进行干预。通过肠上皮屏障功能评价、免疫荧光、Western blot等方法，结合氧化应激、炎症反应、细胞衰老、线粒体功能、线粒体自噬及铁死亡相关指标，评估DON对猪肠上皮细胞结构完整性和功能稳态的影响，并进一步验证LYC的保护效应及其潜在机制。**结果** DON处理明显抑制猪肠上皮细胞活力，破坏细胞间连接结构，下调紧密连接蛋白表达，导致肠上皮屏障完整性受损。同时，DON暴露可加剧氧化应激和炎症反应，诱导细胞衰老，并引发线粒体功能障碍及铁死亡相关损伤。机制分析表明，DON诱导的肠上皮损伤与AHR信号异常、TXNIP介导的NLRP3炎症小体活化、细胞衰老加重以及PGAM5介导的线粒体自噬依赖性铁死亡密切相关。进一步研究发现，LYC拮抗可有效缓解DON诱导的肠上皮屏障功能障碍，恢复紧密连接蛋白表达，降低氧化应激水平和炎症因子表达，减轻细胞衰老，改善线粒体功能紊乱，并调控异常线粒体自噬及铁死亡过程。LYC的保护机制主要与抑制TXNIP/NLRP3炎症小体活化和调控PGAM5介导的线粒体自噬依赖性铁死亡有关。**结论** DON可通过诱导氧化应激、炎症反应、细胞衰老、线粒体自噬异常和铁死亡破坏猪肠上皮屏障结构与功能。LYC能够有效拮抗DON诱导的肠上皮损伤，其机制与抑制TXNIP/NLRP3炎症小体介导的细胞衰老及PGAM5介导的线粒体自噬依赖性铁死亡密切相关。本研究揭示了DON肠道毒性的关键调控机制，为LYC作为天然活性物质用于霉菌毒素肠道损伤防控提供了理论依据。

关键词： 呕吐毒素；番茄红素；猪肠上皮细胞；线粒体自噬；铁死亡

通讯作者： 赵 一，E-mail：zhaoyi@neau.edu.cn

T04-0049

海南鲜桑葚农药残留分析及膳食风险评估

曾子康[1]，桑 淼[1]，汤祝华[2]，汤树生[1]

〔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；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，海南 三亚 572025；2. 海南省检验检测研究院食品检验检测中心，海南 海口 570100；国家市场监督管理总局重点实验室（热带果蔬质量与安全），海南 海口 570100〕

摘要：目的 桑葚营养丰富，消费需求增长，但其生长期病虫害频发，农药使用普遍，鲜食安全风险备受关注。本研究系统调查海南主产区鲜桑葚中多农药残留水平，评估居民膳食暴露风险，为监管提供科学依据。**方法** 2025年4～6月从海口、三亚、儋州、文昌采集106份鲜桑葚样品，采用改良QuEChERS结合UPLC-MS/MS法测定331种农药残留。依据GB 2763-2021判定超标率。利用食品安全指数（IFS）、风险系数（R）、急性参考剂量（%ARfD）和每日允许摄入量（%ADI）对成人和儿童进行多维度膳食风险评估。**结果** 共检出45种农药残留，总体检出率为84.91%，单样最多检出17种。28.30%的样品超过最大残留限量（MRLs），主要超标农药为多菌灵（14.15%）、噻虫胺（12.26%）、氧乐果（2.83%）和嘧霉胺（0.94%）等。IFS评估显示，氧乐果在成人和儿童中超出安全阈值，阿维菌素和氟吡菌酰胺在儿童中达到阈值。风险系数法确认多菌灵、噻虫胺和氧乐果为高风险农药。急慢性暴露评估显示，所有农药的%ARfD和%ADI均低于100%，但儿童暴露水平显著高于成人。**结论** 海南鲜桑葚农药残留普遍且超标率较高，但基于平均暴露量

的膳食风险尚在可接受范围。然而，氧乐果等高毒农药在高暴露情景下对儿童存在潜在健康隐患。建议加强桑葚专用农药监管，完善MRL标准，推广绿色防控技术，并重点关注敏感人群。

关键词： 桑葚；农药残留；QuEChERS；膳食风险评估；食品安全

通讯作者： 汤树生，E-mail：tssfj@cau.edu.cn

T04-0050

ZnO NPs经鼻暴露诱导小鼠神经毒性作用

陈　淳[1,2]，李道稳[3*]，汤树生[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　100193；3. 天津农学院动物科学与动物医学学院，天津　300392）

摘要：目的　纳米氧化锌颗粒（ZnO NPs）作为防晒喷雾的主要成分之一，其长期使用可能经鼻产生神经毒性。本研究通过建立小鼠滴鼻模型研究了ZnO NPs经鼻暴露对小鼠的神经毒性作用。**材料和方法**　将小鼠随机分为对照组、ZnO NPs 低剂量组（10 mg·kg^{-1}·d^{-1}，滴鼻）、ZnO NPs 高剂量组（50 mg·kg^{-1}·d^{-1}，滴鼻）；所有小鼠连续给药28 d。**结果**　旷场和Y迷宫实验显示，ZnO NPs低剂量组和高剂量组均会导致小鼠产生焦虑和空间认知能力变弱。ZnO NPs显著增加了血清TNF-α和IL-1β水平，导致脑海马神经元发生丢失、神经元排列紊乱拥挤以及神经元皱缩。脑组织代谢组学显示ZnO NPs主要扰动脂质、氨基酸和糖代谢，同时铁死亡、活性氧介导的毒性通路、甲状腺激素合成通路也出现明显富集。进一步探究发现，ZnO NPs诱导脑组织发生氧化损伤和铁死亡。ZnO NPs显著增加了Nrf2和HO-1蛋白的表达。同时显著降低了脑组织中GPX4蛋白以及增加SLC7A11、ACSL4和FTH1蛋白的表达。**结论**　ZnO NPs经鼻暴露可以诱导小鼠产生焦虑和认知能力变弱，小鼠脑组织发生氧化应激和铁死亡，其机制可能涉及激活Nrf2/HO-1通路和铁死亡通路。

关键词： 纳米氧化锌；神经毒性；铁死亡；氧化应激；Nrf2/HO-1通路

通讯作者： 李道稳，E-mail：lidaowen@tjau.edu.cn；汤树生，E-mail：tssfj@cau.edu.cn

T04-0051

氢氧化铝纳米颗粒经鼻暴露诱导小鼠神经毒性及炎症反应

邓先杰[2]，汤树生[1,2*]，常建宇[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　100193）

摘要：目的　氢氧化铝纳米颗粒〔$Al(OH)_3$ nanoparticles, AH NPs〕具有广泛的应用，其经呼吸道暴露后的神经毒性风险仍需进一步关注。本研究旨在评价AH NPs经鼻暴露后在脑组织中的蓄积及其对神经行为功能的影响，并初步探讨氧化应激和炎症反应在其神经毒性中的作用。**材料和方法**　建立小鼠$Al(OH)_3$ NPs经鼻暴露模型，采用ICP-MS检测嗅球、海马和大脑皮层中的铝含量，并通过Morris水迷宫和旷场实验评价神经行为学变化。进一步采用BV2小胶质细胞建立体外暴露模型，通过活性氧（ROS）、丙二醛（MDA）、超氧化物歧化酶（SOD）和过氧化氢酶（CAT）等指标评价氧化应激水平，并采用Western blot和免疫荧光等方法检测NLRP3、ASC及相关炎症因子的表达变化。**结果**　AH NPs经鼻暴露后可引起小鼠不同脑区铝含量升高，并伴随空间学习记忆及自主活动相关行为改变。体外研究表明，AH NPs暴露可导致BV2小胶质细胞ROS水平升高、脂质过氧化增强及抗氧化防御能力下降。同时，NLRP3和ASC等炎症相关蛋白表达升高，

提示AH NPs可诱导小胶质细胞氧化应激及炎症反应。**结论** AH NPs经鼻暴露可导致脑内铝蓄积并引起神经行为功能异常，其神经毒性可能与小胶质细胞氧化应激和NLRP3相关炎症反应有关。本研究为AH NPs神经毒性风险评价提供了实验依据。

关键词： 氢氧化铝纳米颗粒；神经毒性；经鼻暴露；氧化应激；神经炎症

通讯作者： 汤树生，E-mail：tssfj@cau.edu.cn；常建宇，E-mail：changjianyu@cau.edu.cn

T04-0052

鞣花酸对黏菌素诱导的神经毒性及肾毒性的保护作用及机制研究

李 甜，谢宝夫，汤树生，代重山*
（中国农业大学兽医公共卫生安全全国重点实验室，北京 100193）

摘要：目的 多黏菌素包括多黏菌素B和多黏菌素E，后者又称黏菌素（colistin），是临床治疗多重耐药革兰阴性菌感染的重要抗菌药物。然而，其神经毒性和肾毒性限制了临床安全应用。阐明黏菌素神经毒性的分子机制并寻找有效的减毒干预策略，对于提高多黏菌素治疗安全性及优化联合用药方案具有重要意义。本研究通过建立体外神经细胞损伤模型和小鼠神经毒性模型，探究黏菌素诱导神经损伤的分子机制，并进一步评价天然活性物质鞣花酸（ellagic acid）的保护作用及其机制，为黏菌素减毒剂的开发及临床安全用药提供理论依据。**方法** 采用N2a、HT22和PC12细胞建立黏菌素体外神经毒性模型，评价黏菌素诱导的细胞毒性，并从细胞凋亡、氧化应激、线粒体功能损伤、自噬和铁死亡等方面分析其毒性机制。建立小鼠黏菌素神经毒性模型，连续腹腔注射黏菌素7 d，观察脑组织病理损伤，并检测AHR/CYP1A1信号通路以及氧化应激、线粒体损伤、自噬和铁死亡相关指标。进一步采用AHR激动剂苯烯莫德、CYP1A1抑制剂α-萘黄酮及RNA干扰技术，从药理学和基因水平验证AHR/CYP1A1信号通路在黏菌素神经毒性中的作用。在动物模型中分别给予20和100 mg·kg^{-1}鞣花酸连续干预7 d，评价其对黏菌素神经毒性及肾毒性的保护作用及AHR/CYP1A1和Nrf2/HO-1信号通路的调控作用。**结果** 黏菌素可显著降低N2a、HT22和PC12细胞活力，并诱导PC12细胞发生明显的氧化应激、线粒体功能损伤、细胞凋亡、自噬及铁死亡。小鼠连续给予20 mg·kg^{-1}黏菌素7 d后，肾组织和脑组织出现明显病理损伤，同时AHR/CYP1A1信号通路显著激活，并伴随氧化应激、线粒体损伤、自噬和铁死亡相关改变。进一步研究发现，AHR激动剂苯烯莫德可显著加重黏菌素诱导的PC12细胞毒性，而CYP1A1抑制剂α-萘黄酮能够明显减轻其细胞毒性。RNAi敲降CYP1A1后，黏菌素诱导的活性氧（ROS）生成显著减少，并伴随Nrf2/HO-1抗氧化信号通路激活。动物实验进一步表明，20和100 mg·kg^{-1}鞣花酸连续处理7 d均可抑制AHR/CYP1A1信号通路并激活Nrf2/HO-1信号通路，减轻黏菌素诱导的ROS积累、线粒体功能障碍和细胞凋亡，从而改善脑组织及肾组织损伤。**结论** 黏菌素诱导的神经毒性涉及氧化应激、线粒体功能障碍、细胞凋亡、自噬和铁死亡等多种损伤过程，其中AHR/CYP1A1信号通路可能是介导其神经毒性及肾毒性的重要调控节点。通过药理学抑制或基因敲降CYP1A1均可显著减轻黏菌素诱导的神经细胞损伤。天然活性物质鞣花酸可通过抑制AHR/CYP1A1信号通路并激活Nrf2/HO-1抗氧化通路，改善黏菌素诱导的氧化应激、线粒体功能障碍及细胞凋亡。研究结果揭示了黏菌素肾毒性神经毒性新的分子调控机制，并为鞣花酸作为潜在黏菌素减毒剂及联合用药候选物提供了实验依据。

关键词： 黏菌素；神经毒性；氧化应激；AHR/CYP1A1；Nrf2/HO-1；鞣花酸

基金项目： 国家自然科学基金（32573432）

作者简介： 李甜，博士生，E-mail：B20233050555@cau.edu.cn

通讯作者： 代重山，教授，博士生导师，E-mail：daichongshan@cau.edu.cn

T04-0053

MCR-8耐药适应性的关键蛋白互作靶点鉴定

梁春彩[1]，邵　兵[1,2]，李　会[3*]
（1. 中国农业大学动物医学院，北京　100193；2. 西华大学食品与生物工程学院，四川　661000；
3. 北京市疾病预防控制中心食物中毒诊断溯源技术北京市重点实验室，北京　100013）

摘要：目的　MCR-8是一种介导脂质A磷酸乙醇胺（pEtN）修饰的膜结合酶，可赋予细菌对多黏菌素的耐药性。然而，其耐药作用的维持机制及相关蛋白互作网络尚不明确。本研究旨在筛选MCR-8关键互作蛋白，解析其介导多黏菌素耐药适应性的分子机制。**材料与方法**　以携带*mcr-8*的肺炎克雷伯菌及其敲除株为研究对象，开展转录组测序分析*mcr-8*表达引起的转录组变化。采用透射电子显微镜（TEM）、NPN外膜通透性检测、PI膜完整性检测及$DiOC_2(3)$膜电位检测评价细胞膜结构与功能变化。利用免疫共沉淀结合液相色谱串联质谱技术（Co-IP/LC-MS/MS）筛选MCR-8互作蛋白，并通过表面等离子体共振（SPR）和分子动力学模拟验证关键蛋白互作关系及结合稳定性。**结果**　转录组分析显示，*mcr-8*表达显著影响脂质A修饰、细胞膜生物合成、外膜稳态维持及能量代谢等相关通路，提示其耐药形成可能伴随细胞膜重塑。TEM及膜功能分析显示，*mcr-8*表达导致细胞膜结构异常，并伴随膜完整性下降、膜电位异常及外膜通透性改变。Co-IP/LC-MS/MS共鉴定获得90个互作蛋白，主要富集于外膜生物发生、氧化磷酸化及能量代谢等相关通路。其中，外膜蛋白装配复合体核心成员BamA被鉴定为重要候选互作蛋白。SPR实验进一步证实MCR-8与BamA之间存在直接结合，分子动力学模拟结果表明两者能够形成稳定复合物，并提示多个氨基酸残基可能参与两者相互作用。**结论**　MCR-8表达在赋予肺炎克雷伯菌多黏菌素耐药性的同时，可引起细胞膜结构与功能的显著改变。转录组和蛋白互作组学结果提示，MCR-8介导的耐药适应可能与细胞膜重塑及能量代谢调控密切相关。本研究发现并验证了MCR-8与BamA之间的直接互作，提示BamA可能是参与MCR-8相关细胞膜稳态调控的重要候选靶点，为进一步解析MCR-8介导多黏菌素耐药适应性的分子机制提供了新的研究方向。

关键词： MCR-8；肺炎克雷伯菌；多黏菌素耐药；蛋白互作；BamA；耐药适应性

通讯作者： 李　会，E-mail：lihuinongda@163.com

T04-0054

甲氧滴滴涕与五氯酚联合暴露对断奶仔猪肝肠健康和胆汁酸代谢的影响

刘高怡，汤树生*
（中国农业大学动物医学院，北京　100193）

摘要：目的　评价日粮中甲氧滴滴涕（methoxychlor, MXC）与五氯酚（pentachlorophenol, PCP；以五氯酚酸钠形式添加）单独或联合暴露对断奶仔猪生长、血液学指标及肝肠健康的影响。**材料和方法**　选取56头断奶仔猪，随机分为对照组、MXC 40 μg·kg^{-1}组、MXC 200 μg·kg^{-1}组、PCP 40 μg·kg^{-1}组、PCP 200 μg·kg^{-1}组、MXC 40 μg·kg^{-1}+PCP 40 μg·kg^{-1}组及MXC 200 μg·kg^{-1}+PCP 200 μg·kg^{-1}组，每组8头；受试物混匀于饲料，连续暴露28 d。第14和28天称重并采血，第28天屠宰；血常规与血清生化检测，每组6头，并开展器官指数、组织病理、小肠形态、肝脏炎症/氧化损伤、肠道通透性、16S rRNA及胆汁酸谱分析。**结果**　各处理组体重、平均日增重、平均日采食量和料重比均无显著差异（$P > 0.05$）。14 d血常规无明显变化；28 d部分白细胞分类计数改变。14 d血清甘油三酯、血糖和谷草转氨酶等指标组间有差异；28 d球蛋白、肌酐、谷草转氨酶和总胆红素等发生改变，联合高剂量组谷草转氨酶升高最明显，乳酸脱氢酶呈升高趋势。器官指数总体无显著差异。组织病理显示，高剂量单独暴露可引起肝细胞空泡化或坏死、胆管增生或纤维化及肾小管损伤，联合暴露损伤更为突出；十二指肠和空肠出现绒毛缩短、断裂脱落及隐窝增生，小肠绒毛高度/隐窝深

度比下降。高剂量MXC、PCP及联合处理升高肝脏炎症和氧化损伤指标，而血清肠道通透性指标无明显变化。16S rRNA测序提示空肠、回肠和盲肠菌群组成改变，高剂量组菌群多样性降低；多部位胆汁酸谱改变，提示胆汁酸肠肝循环受扰，联合处理变化较为明显。**结论** 在不影响断奶仔猪生长性能和总体器官指数的情况下，28 d MXC与PCP膳食暴露可造成肝-肠-肾亚临床损伤，并伴随菌群失衡、肝脏炎症/氧化应激及胆汁酸代谢紊乱，联合高剂量暴露效应最突出。

关键词： 甲氧滴滴涕；五氯酚；断奶仔猪；肝肠损伤；肠道菌群；胆汁酸代谢

通讯作者： 汤树生，E-mail：tssfj@cau.edu.cn

T04-0055

SU3327靶向半胱氨酸和柠檬酸代谢抑制副溶血弧菌的作用及机制研究

刘 璐[1,2]，李 甜[1,2]，陈 欣[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. 中国农业大学兽医公共卫生安全全国重点实验室，北京 1001931）

摘要：目的 副溶血弧菌（*Vibrio parahaemolyticus*）是重要的食源性和水产动物源病原菌，可引起人和动物胃肠道感染，并给水产养殖业造成严重经济损失。随着抗菌药物长期使用，耐药问题日益突出，开发具有新型作用机制的抗菌化合物具有重要意义。本课题组前期筛选发现新型抗菌化合物SU3327对副溶血弧菌具有较强的抗菌活性。本研究进一步系统评价SU3327的体外抗菌与杀菌作用，解析其抗菌分子机制，并通过动物感染模型验证其体内治疗效果，旨在为SU3327作为候选化合物开展国家一类原创新兽药研发提供理论依据和实验数据支持。 **材料与方法** 采用微量肉汤稀释法测定SU3327对副溶血弧菌及其他代表性细菌的最低抑菌浓度（MIC），并结合最低杀菌浓度（MBC）和时间-杀菌曲线评价其杀菌活性。采用扫描电子显微镜观察SU3327处理后细菌形态学变化，通过细胞膜通透性、膜电位、胞内ATP水平以及活性氧（ROS）、超氧化物歧化酶（SOD）和丙二醛（MDA）等指标评价细菌氧化应激与能量代谢变化。进一步结合转录组学和代谢组学分析筛选关键差异代谢通路，并通过*CysE*基因敲除及半胱氨酸回补实验验证关键代谢途径在SU3327抗菌作用中的功能。最后建立小鼠副溶血弧菌感染模型，评价SU3327口服给药后的体内抗感染效果。**结果** SU3327对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、伪中间葡萄球菌、沙门菌和肺炎克雷伯菌等菌株的MIC为10～20 mg·L^{-1}，而对副溶血弧菌的MIC仅为0.625～2.5 mg·L^{-1}，表明其对副溶血弧菌具有较强的选择性抑菌活性。以副溶血弧菌ATCC 17802和A20231098为受试菌株，时间-杀菌曲线显示SU3327可在1～3 h内发挥快速杀菌作用，扫描电镜观察显示处理后细菌形态受到明显破坏。机制研究发现，2.5 mg·L^{-1} SU3327处理3 h后，细菌细胞膜通透性未发生明显改变，但胞内ROS水平显著升高，SOD水平降低、MDA水平升高，同时伴随膜电位升高和胞内ATP含量显著下降，提示SU3327可诱导明显的氧化应激损伤和能量代谢失衡。转录组学和代谢组学联合分析进一步显示，SU3327主要影响半胱氨酸代谢和柠檬酸代谢相关通路。敲除半胱氨酸合成代谢关键酶基因*CysE*后，副溶血弧菌生长速率明显下降；外源补充半胱氨酸不仅能够改善CysE缺失导致的生长抑制，而且可明显削弱SU3327的抗菌活性，进一步支持半胱氨酸代谢参与SU3327的抗菌作用。动物实验显示，SU3327以25和50 mg·kg^{-1}口服给药后均可显著降低感染小鼠肠道细菌负荷，改善副溶血弧菌感染引起的腹泻、组织病理学损伤及炎症反应，且总体治疗效果优于环丙沙星阳性对照组。**结论** SU3327对副溶血弧菌具有显著且快速的抗菌杀菌活性，其作用并非主要依赖直接破坏细胞膜通透性，而可能通过扰动半胱氨酸和柠檬酸代谢，引发细菌氧化还原稳态紊乱、能量代谢障碍及ATP耗竭，最终导致细菌死亡。动物感染模型进一步证实了SU3327良好的体内抗感染作用。本研究揭示了SU3327抗副溶血弧菌的代谢调控机制，为具有新型作用机制的抗副溶血弧菌候选药物开发及国家一类原创新兽药研发提供了重要理论依据和数据支持。

基金项目： 海南省国际科技合作研发项目（GHYF2026034）；海南省教育厅研究生创新科研课题

（Hys2025-570）

作者简介：刘　璐，副教授，E-mail：cvmliulu@cau.edu.cn

通讯作者：代重山，教授，博士生导师，E-mail：daichongshan@cau.edu.cn

T04-0056

糖酵解代谢重编程参与黏菌素诱导的肾小管上皮细胞氧化损伤及铁死亡

乔卫栋[1,2]，汤树生[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　100193）

摘要：目的　肾毒性是限制黏菌素临床应用的主要不良反应，但其发生过程中能量代谢重编程与肾小管上皮细胞损伤之间的关系尚不明确。本研究旨在探究糖酵解代谢重编程在黏菌素诱导肾毒性中的作用及其与氧化损伤和铁死亡相关过程的关系。**材料和方法**　将C57小鼠随机分为对照组和黏菌素5、10、20 mg·kg^{-1}处理组，连续腹腔注射7 d，通过肾组织病理学检查、肾损伤标志物及血清肾功能指标评价肾毒性，并检测肾组织铁沉积、氧化应激、铁死亡相关蛋白、糖酵解相关酶、ATP及糖代谢产物的变化。在体外采用200、400和600 μmol·L^{-1}黏菌素处理TCMK-1肾小管上皮细胞，检测细胞活力、凋亡、线粒体膜电位、活性氧（ROS）及氧化应激水平；进一步采用糖酵解抑制剂2-脱氧-D-葡萄糖（2-DG）干预，评价抑制糖酵解对黏菌素诱导细胞损伤、氧化应激和铁死亡相关改变的影响。**结果**　连续黏菌素暴露使小鼠肾组织KIM-1和NGAL表达以及血清BUN和肌酐水平随剂量增加而升高，高剂量组出现肾小管上皮细胞水肿、局灶性肾小管萎缩及刷状缘脱落。黏菌素处理同时促进肾组织铁积累和脂质过氧化，降低GSH水平以及SOD和CAT活性，并引起铁稳态及铁死亡相关蛋白表达改变。进一步分析发现，黏菌素暴露伴随肾组织糖酵解/糖异生通路正向富集、糖酵解相关酶表达增强、ATP水平升高及糖代谢产物改变，提示肾组织发生明显的能量代谢重编程。体外实验进一步显示，黏菌素以浓度依赖性方式降低TCMK-1细胞活力并促进细胞凋亡，同时导致线粒体膜电位下降、ROS积累、脂质过氧化增强及抗氧化能力降低。采用2-DG抑制糖酵解后，黏菌素诱导的糖酵解活性增强受到抑制，细胞活力部分恢复，细胞死亡、ROS积累和脂质过氧化明显减轻，同时细胞抗氧化能力及铁死亡防御相关蛋白表达得到部分恢复。**结论**　黏菌素可诱导肾小管损伤，并伴随糖酵解相关代谢重编程、氧化应激及铁死亡相关改变。抑制糖酵解能够部分减轻黏菌素诱导的肾小管上皮细胞氧化损伤和细胞死亡，提示糖酵解增强可能是连接黏菌素诱导代谢紊乱与氧化损伤及铁死亡相关过程的重要环节。

关键词：黏菌素；肾毒性；糖酵解；氧化应激；铁死亡

通讯作者：汤树生，E-mail：tssfj@cau.edu.cn

T04-0057

赤松素抗细菌与抗真菌活性的研究进展

谭邵华[1,2]，姚梦凡[1,2]，李　甜[1,2]，汤树生[1,2]，代重山[1,2]

（1. 中国农业大学三亚研究院，三亚　572100；2. 中国农业大学兽医公共卫生安全全国重点实验室，
北京　1001931）

摘要：目的　抗菌药物耐药性的持续增加以及耐药细菌和真菌感染的扩散，使具有新型作用机制的天然抗微生物活性物质受到广泛关注。赤松素（pinosylvin，3，5-dihydroxy-trans-stilbene）是一种主要存在于松科植物心材、树皮和松针中的天然芪类化合物，具有抗氧化、抗炎及抗微生物等多种生物活性。近年来研究

发现，赤松素对多种细菌和真菌具有抑制作用，并表现出区别于经典抗菌药物的膜作用特征。本文综述赤松素抗细菌和抗真菌活性的研究进展，重点总结其抗微生物谱、活性特点、可能作用机制及开发应用前景，为赤松素作为天然抗微生物先导化合物及抗菌增效剂的进一步研究提供依据。**方法** 围绕“pinosylvin”“antibacterial”“antimicrobial”“antifungal”“bacteria”“fungi”等关键词，对PubMed、Web of Science、Scopus等数据库收录的相关研究进行检索和整理，重点归纳赤松素及其代表性衍生物对革兰阳性菌、革兰阴性菌、酵母菌和丝状真菌的体外抗微生物活性，并从细胞膜损伤、膜通透性改变以及结构-活性关系等方面总结其潜在作用机制。**结果** 现有研究表明，赤松素具有较广泛的抗微生物活性。细菌方面，其对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、单核细胞增生李斯特菌、副溶血弧菌、大肠杆菌、沙门菌及部分弯曲杆菌等均表现出不同程度的抑制作用，其中部分革兰阳性菌对赤松素较为敏感。早期研究报道赤松素对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度均约为250 mg·L^{-1}；后续研究进一步发现，其对单核细胞增生李斯特菌具有较强活性，并可作用于细胞内李斯特菌。机制研究提示，赤松素能够影响细菌细胞膜及革兰阴性菌外膜稳定性，增加膜通透性并降低细胞活力，表明膜结构可能是其重要作用靶点。真菌方面，赤松素对酵母菌和多种丝状真菌均表现出抑制作用，其中对白色念珠菌和酿酒酵母的MIC分别可达62.5和125 mg·L^{-1}，活性强于结构类似物白藜芦醇；此外，赤松素或富含赤松素的松树提取物对烟曲霉、短密青霉以及部分植物病原真菌亦具有抑制作用。赤松素衍生物的研究进一步显示，调节芪类分子的亲水-亲脂平衡可增强抗真菌活性，其作用与结合膜磷脂、降低膜流动性、提高膜通透性及抑制孢子萌发等过程有关。总体而言，现有证据较一致地指向微生物膜结构损伤，但赤松素本身的直接分子靶点及不同微生物之间的作用机制差异仍缺乏系统研究。**结论** 赤松素是一种具有抗细菌和抗真菌双重活性的天然芪类化合物，对多种食源性、临床相关及植物病原微生物具有抑制潜力，其中对白色念珠菌等真菌以及部分革兰阳性菌表现出较好的活性。其抗微生物作用可能主要与细胞膜和外膜结构扰动、膜通透性增加及细胞稳态破坏有关。然而，目前多数研究仍集中于体外抑菌评价，针对耐药临床菌株、作用靶点、构效关系、药代动力学、安全性及体内疗效的研究相对不足。未来应进一步结合耐药病原菌模型、组学分析和靶点验证，并探索赤松素与现有抗细菌或抗真菌药物联合应用的协同效应，以明确其作为天然抗微生物先导化合物或抗菌增效剂的转化价值。

基金项目：海南省国际科技合作研发项目（GHYF2026034）；海南省教育厅研究生创新科研课题（Hys2025-570）

作者简介：谭邵华，硕士生，E-mail：SY20253051346@cau.edu.cn

通讯作者：代重山，教授，博士生导师，E-mail：daichongshan@cau.edu.cn

T04-0058

天然产物赤松素对黏菌素的减毒增效作用及机制探究

谭邵华[1,2]，李 甜[1,2]，姚梦凡[1,2]，代重山[1,2]

（1 中国农业大学兽医公共卫生安全全国重点实验室，北京 1001931；
2. 中国农业大学三亚研究院，三亚 572100）

摘要：目的 多黏菌素是治疗多重耐药革兰阴性菌感染的重要抗菌药物，但质粒介导的mcr-1等耐药机制的传播显著降低了其抗菌效果，限制了临床应用。针对新型抗菌药物研发周期长、成本高以及耐药性持续增加的问题，寻找能够恢复现有抗生素活性的天然增效剂具有重要意义。本研究旨在评价天然植物活性成分赤松素与多黏菌素联合应用对耐药革兰阴性菌的协同抗菌作用，并初步探讨其减毒增效机制，为开发基于天然产物的多黏菌素抗菌增效策略提供实验依据。**方法** 选取大肠杆菌、沙门菌和肺炎克雷伯菌等多种革兰阴性菌株，包括携带mcr-1的多黏菌素耐药菌株、多重耐药菌株以及非mcr-1介导的多黏菌素耐药突变株。采用棋盘微量稀释法测定赤松素与黏菌素单独及联合应用时的最低抑菌浓度（MIC），并计算部分抑菌浓度指数（FICI）评价联合抗菌效应。以携带mcr-1和blaNDM-5的多重耐药大肠杆菌B2为代表菌株，通

过时间杀菌曲线评价联合用药的动态杀菌能力；采用碘化丙啶（PI）染色观察细菌死亡及细胞膜完整性变化；利用RT-qPCR检测赤松素处理后mcr-1的转录表达水平；利用人肾脏上皮细胞（HEK293T）及小鼠巨噬细胞（RAW264.7）评价赤松素对黏菌素细胞毒性的保护作用及潜在的分子机制。**结果** 在协同增效方面：赤松素黏菌素联合应用对多种耐多黏菌素大肠杆菌、沙门菌和肺炎克雷伯菌表现出明显的协同或相加抗菌作用；其中，对大肠杆菌B2的优选联合方案FICI为0.281 25；对多株携带mcr-1的耐药大肠杆菌FICI最低可达0.28125；对携带mcr-1的耐药肺炎克雷伯菌，FICI可低至0.187 5，提示赤松素可显著提高耐药菌对多黏菌素的敏感性；时间杀菌实验显示，赤松素与黏菌素联合处理后，大肠杆菌B2活菌数较单药处理明显降低；在赤松素160 mg·L^{-1}联合黏菌素2 mg·L^{-1}条件下处理12 h，活菌数可降至0 $\log_{10}$ CFU/mL；PI染色结果显示联合处理显著增加细菌红色荧光信号和死亡数量；RT-qPCR进一步表明赤松素能够显著抑制多黏菌素耐药基因*mcr-1*的表达。在减毒方面，赤松素补充可剂量依赖性降低黏菌素诱导的细胞毒性、氧化应激损伤，进一步通过机制研究发现，赤松素补充可显著激活Nrf2/HO-1信号通路，显著抑制STING/TBK1信号通路。**结论** 赤松素可显著增强多黏菌素对多种耐药革兰阴性菌的抗菌和杀菌活性，其作用可能与增强细菌膜损伤以及抑制mcr-1转录表达有关；同时，赤松素能够通过激活Nrf2/HO-1信号通路改善黏菌素诱导的氧化应激及细胞毒性。研究结果表明，赤松素具有作为多黏菌素天然抗菌增效剂的潜力，可为恢复多黏菌素对耐药革兰阴性菌的抗菌活性以及开发新型抗耐药联合治疗策略提供实验依据。

基金项目：国家重点研发项目（2023YFD1802300）；北京市面上项目（6252017）；海南省教育厅研究生创新科研课题（Hys2025-570）

作者简介：谭邵华，硕士生，E-mail：SY20253051346@cau.edu.cn

通讯作者：代重山，教授，博士生导师，E-mail：daichongshan@cau.edu.cn

T04-0059

益智活性成分诺卡酮对黏菌素的减毒增效作用及机制研究

姚梦凡[1]，谭邵华[1]，李　甜[1]，汤树生[1,2]，代重山[1,2]

（1. 中国农业大学三亚研究院，三亚　572100；2. 中国农业大学兽医公共卫生安全全国重点实验室，北京　1001931）

摘要：目的 多重耐药革兰阴性菌的快速传播严重限制了临床抗菌药物的选择，尤其是质粒介导的多黏菌素耐药基因传播，使作为重要抗革兰阴性菌药物的多黏菌素面临耐药性增加的问题。与持续开发新型抗生素相比，筛选能够恢复或增强现有抗菌药物活性的天然增效剂，是延长抗生素临床使用寿命的重要策略。诺卡酮（nootkatone）是一种广泛存在于葡萄柚等植物中的天然倍半萜酮，具有抗氧化、抗炎等多种生物活性，但其作为多黏菌素抗菌增效剂的作用尚缺乏研究。本研究旨在评价诺卡酮对黏菌素的减毒增效用及其潜在的分子机制，为天然产物抗生素增效剂的开发提供实验依据。**方法** 选取大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和沙门菌等革兰阴性菌株，其中包括多黏菌素敏感菌株及携带mcr-1等耐药决定因素的耐药菌株。首先采用微量肉汤稀释法测定诺卡酮和多黏菌素E单独应用时的最低抑菌浓度（MIC）；进一步采用棋盘微量稀释法检测两者联合用药后的MIC变化，并计算部分抑菌浓度指数（FICI），评价其协同作用。选取大肠杆菌B2及大肠杆菌ATCC25922开展时间杀菌曲线实验，比较诺卡酮、多黏菌素单药及联合处理后的动态杀菌效果；利用人肾脏上皮细胞（HEK293T）及小鼠巨噬细胞（RAW264.7）评价诺卡酮对黏菌素细胞毒性的保护作用及潜在的分子机制。**结果** 诺卡酮单独作用于所检测革兰阴性菌时抗菌活性较弱，MIC均大于1 000 mg·L^{-1}；但与黏菌素联合后，对不同菌株均表现出明显的协同抗菌作用。时间杀菌实验进一步显示，与两种药物单独处理相比，联合处理可显著降低细菌存活数量；对于大肠杆菌B2，诺卡酮200 mg·L^{-1}联合黏菌素4 mg·L^{-1}处理后，细菌菌落数在3 h降至检测限，并维持至24 h。在小鼠创伤感染模型中，对照组感染组织细菌负荷约为7.65 $\log_{10}$ CFU，黏菌素和诺卡酮单药治疗组分别约为6.5和7.5 $\log_{10}$ CFU，而联合

治疗后降至约 1.4 log_{10} CFU，与对照组及单药组相比差异均具有显著性，提示联合用药具有明显的体内抗感染增效作用。在减毒方面，诺卡酮补充可剂量依赖性降低黏菌素诱导的细胞毒性、氧化应激损伤，进一步通过机制研究发现，诺卡酮补充可显著激活Nrf2/HO-1信号通路。**结论** 天然产物诺卡酮虽然单独抗菌活性有限，但能够显著增强多黏菌素对大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和沙门菌等革兰阴性菌的抗菌活性，对包括 mcr-1 介导的多黏菌素耐药菌在内的多重耐药菌表现出良好的协同作用。体外时间杀菌和小鼠感染模型进一步证实了该组合的杀菌及抗感染效果。研究表明，诺卡酮具有作为多黏菌素天然抗菌增效剂的开发潜力，为降低多黏菌素使用剂量、恢复其对耐药革兰阴性菌的抗菌效力以及拓展天然产物在耐药菌感染防控中的应用提供了新的研究思路。

关键词： 诺卡酮；多黏菌素；抗菌增效剂；细胞毒性；mcr-1

基金项目： 海南省自然科学基金（326MS0216）

作者简介： 姚梦凡，博士生，E-mail：b20253050738@cau.edu.cn

通讯作者： 代重山，教授，博士生导师，E-mail：daichongshan@cau.edu.cn

T04-0060

白藜芦醇对ZnO NPs肝毒性的保护作用

叶姝怡[1,2]，汤树生[1,2*]

（1. 中国农业大学动物医学院 兽医公共卫生全国重点实验室，北京 100193；2. 中国农业大学三亚研究院，海南 572025）

摘要：目的 纳米氧化锌（ZnO NPs）目前由于更强的抗菌活性和生物利用度作为新型饲料添加剂使用于国内养殖业，但纳米颗粒容易蓄积于肝脏诱发氧化应激造成“增效又增毒”的情况。本研究通过使用小鼠模型研究了白藜芦醇对ZnO NPs引起肝毒性的保护作用。**材料和方法** 将小鼠随机分成对照组、白藜芦醇对照组（40 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，灌胃）、低中高剂量ZnO NPs组模型组（30、50、70 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，腹腔注射）、中剂量ZnO NPs+白藜芦醇（50和40 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，腹腔注射和灌胃）保护组；所有小鼠连续给药7 d。**结果** ZnO NPs组模型组给药7 d后随着剂量增加，显著增加了丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（AST）水平，并且AST/ALT比值上升，肝细胞胞质内出现大小不等的空泡且肝索排列紊乱，表示肝细胞正在进行变性及溶解性坏死并且线粒体受到损害；白藜芦醇以40 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$的剂量联合使用显著改善小鼠的肝功能失调以及肝脏的组织病理学损伤。与此同时，白藜芦醇能够显著减轻ZnO NPs导致的肝脏锌离子富集，Caspase-9和Caspase-3酶活性均显著回落。此外白藜芦醇还显著降低了肝脏中和NF-κB蛋白和NLRP3炎症小体的激活，减少了IL-18、IL-1β促炎因子的释放，同时显著增加了Nrf2和HO-1蛋白的表达。与此同时，白藜芦醇还能提升小鼠血清中SOD、CAT和GSH水平的同时，降低MDA含量来重建氧化-抗氧化平衡。**结论** 综上，ZnO NPs暴露可引起小鼠肝功能异常及组织病理损伤，并通过锌离子蓄积、氧化应激、线粒体介导的凋亡及炎症反应加重肝损伤。白藜芦醇可通过激活Nrf2/HO-1通路、增强抗氧化能力，抑制NF-κB/NLRP3炎症反应及Caspase-9/3介导的凋亡，从而显著减轻ZnO NPs诱导的肝损伤。

关键词： 纳米氧化锌；白藜芦醇；肝毒性；Nrf2/HO-1通路；NF-κB通路

通讯作者： 汤树生，E-mail：tssfj@cau.edu.cn

T04-0061

乙氧基喹啉对HepG2细胞的遗传毒性及机制研究

张瑞琛[1]，汤树生[1,2*]

（1. 中国农业大学 动物医学院，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，海南 572025）

摘要：目的 乙氧基喹啉（ethoxyquin, EQ）是一种广泛用于养殖动物饲料的人工合成抗氧化剂，鉴于其潜在的遗传毒性风险及持续存在的使用争议，本研究以HepG2细胞为体外模型，系统探究EQ的遗传毒性及其分子机制。**材料和方法** 以EQ 50 ~ 200 μmol·L^{-1}处理HepG2细胞24 h，采用微核实验、彗星实验、8-OHdG检测及γ-H2AX焦点形成评价其遗传毒性；使用Western blot分析ATM/ATR系统的激活情况；通过DCFH-DA法检测ROS水平；利用转录组学、Western blot和免疫荧光检测AHR/CYP1A1通路激活情况。分别以5 mmol·L^{-1} N-乙酰半胱氨酸（N-Acetyl-L-cysteine, NAC）预处理2 h、1.5 μmol·L^{-1} β-萘黄酮（β-Naphthoflavone, BNF）预处理2 h和CYP1A1 siRNA（20 nmol·L^{-1}）敲降进行干预，验证AHR/CYP1A1通路的作用。**结果** EQ处理可显著诱导HepG2细胞遗传毒性，包括微核率升高、DNA链断裂增加、8-OHdG水平升高及γ-H2AX焦点形成增多，同时上调了p-ATM/ATM、p-ATR/ATR、p-Chk1/Chk1、p-Chk2/Chk2、p-p53/p53和p21蛋白水平。另外，EQ诱导细胞内ROS水平升高，而NAC预处理可有效缓解上述遗传毒性作用。转录组学及蛋白水平分析表明EQ可激活AHR/CYP1A1通路，进一步研究发现CYP1A1基因敲降显著减轻EQ诱导的ROS产生与遗传毒性，而BNF预处理则增强上述效应。**结论** EQ可通过AHR/CYP1A1/ROS轴诱导HepG2细胞遗传毒性，为EQ的食品安全风险评估提供了体外实验依据。

关键词： 乙氧基喹啉；肝遗传毒性；AHR/CYP1A1/ROS轴；ATR/ATM系统

通讯作者： 汤树生，E-mail：tssfj@cau.edu.cn

T04-0062

千里光总黄酮提取物的安全性评价：大鼠急性和亚慢性毒性试验

倪 选，朱晓林，郝智慧*

（中国农业大学动物医学院中兽医药创新中心，北京 100193）

摘要：目的 千里光（*Senecio scandens* Buch. -Ham.）为菊科千里光属千里光的地上部分，多年生草本植物，《中华人民共和国药典》记载其具有清热解毒，清肝明目，利湿功效。千里光总黄酮提取物（QLGZHT）是以千里光为原料，经提取、浓缩、纯化、干燥工艺制得。**目的** 本研究系统评价千里光总黄酮提取物经灌胃给予大鼠后的急性毒性与90 d亚慢性毒性。**材料和方法** 大鼠急性经口毒性试验给药剂量为5 g·kg^{-1}，连续观察14 d。亚慢性毒性试验将QLGZHT按0.5、1.5、5 g·kg^{-1}的给药剂量，连续灌喂90 d。试验全程监测动物临床表现、体重、摄食量、血液学及血液生化指标，并对主要脏器开展组织病理学检查。**结果** 急性毒性试验表明，千里光总黄酮提取物单次给药的最大耐受剂量（MTD）> 5 g·kg^{-1}，经口给药未产生全身毒性。亚慢性毒性试验中，与对照组相比，0.5、1.5、5 g·kg^{-1}剂量组未见不良作用，无靶器官毒性；大鼠生长、摄食及饮水状况、血液学、血清生化与组织学指标未见异常。**结论** 大鼠单次经口给予5 g·kg^{-1}的QLGZHT无毒性。连续给药3个月，大鼠无明显不良反应剂量（NOAEL）为5 g·kg^{-1}。

关键词： 千里光；千里光总黄酮提取物；急性毒性；亚慢性毒性

通讯作者： 郝智慧，E-mail：haozhihui@cau.edu.cn

T05-0001

二氧化硅纳米颗粒通过抑制GCL介导GSH耗竭独立于SLC7A11通路驱动铁死亡致肺纤维化

敖丽红，罗星宇，张燕子，李 军，班佳奇
（贵州医科大学公共卫生与健康学院，环境污染与疾病监控教育部重点实验室，贵州 贵安 561113）

摘要：目的 二氧化硅纳米颗粒（Silica nanoparticles, SiNPs）吸入所致肺纤维化的发生机制备受关注，而铁死亡是其中的重要机制之一。经典通路认为毒物通过抑制SLC7A11导致半胱氨酸缺乏继而GSH耗竭及GPX4失活，但课题组前期RNA测序与WB检测结果却发现SiNPs染毒小鼠肺组织SLC7A11反常升高，提示存在非经典调控机制。本研究旨在验证SiNPs诱导肺铁死亡并阐明GSH下降的关键阻断环节。**方法** 将6～8周龄雄性C57BL/6J小鼠随机分为对照组与SiNPs染毒组（6 mg·kg^{-1}，气管滴注，每周1次，共12周）。每周检测肺功能，留取肺组织进行HE染色及透射电镜观察病理改变；检测SLC7A11、GPX4蛋白表达及GCL催化亚基（GCLC）蛋白水平；测定半胱氨酸、总GSH/GSSG、Fe^{2+}、MDA含量；评估GCL及GPX4酶活性。**结果** SiNPs组小鼠出现典型肺功能障碍，气道阻力增加、动态顺应性下降，肺组织HE染色示肺泡间隔增厚、炎性细胞浸润，电镜下见肺泡上皮细胞线粒体萎缩、嵴减少或消失等铁死亡特征性超微结构改变。SLC7A11蛋白水平较对照组升高，半胱氨酸含量亦同步增加，提示胱氨酸摄取通路未被抑制反而代偿性激活。然而，GCL总酶活性较对照组显著降低，总GSH含量明显下降、GSSG/GSH比值升高，证实GSH合成受阻。GPX4蛋白表达明显下降，且其酶活性显著降低，同时Fe^{2+}含量升高、MDA累积，表明抗氧化系统崩溃、脂质过氧化加剧。相关分析显示GCL活性与GSH含量呈正相关，与Fe^{2+}及MDA水平呈负相关。**结论** SiNPs暴露通过抑制GCL活性阻断GSH合成，导致GPX4失活、脂质过氧化累积及铁死亡，最终损害肺功能；SLC7A11代偿性上调及半胱氨酸堆积无法挽救该效应，提示该铁死亡过程可能不依赖SLC7A11介导的半胱氨酸供应。GCL可能是纳米材料肺毒性干预的新靶点。

关键词： SiNPs；肺纤维化；铁死亡；SLC7A11

通讯作者： 李 军，E-mail：gygwlj@163.com

T05-0002

人体肾结石微塑料检测与肾细胞代谢性炎症的多组学探究

车 琳[1]，曾庆理[2]，詹磊磊[3]，魏红艳[2]，刘 涛[4]
〔1. 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室，中山大学肿瘤防治中心；2. 中山大学附属第一医院；3. 南方医科大学附属第十医院（东莞市人民医院）；4. 暨南大学基础医学与公共卫生学院〕

摘要：目的 微塑料易在人体组织蓄积，但其在肾脏的长期蓄积特征与毒性机制尚不明确。本研究旨在解析肾结石中微塑料的分布特征，揭示微塑料致肾损伤的分子机制，并探索有效的干预手段。**方法** 运用多模式检测技术对人体肾结石样本中的微塑料进行定量与表征；整合转录组、蛋白质组、代谢组多组学数据，解析微塑料暴露诱导肾脏损伤的毒性通路；验证姜黄素对微塑料介导肾毒性的干预效果。**结果** 肾结石样本均可检出微塑料，中位浓度为12.89 μg·g^{-1}（3.20，23.92 μg·g^{-1}）；共鉴定出6种聚合物类型，包括聚乙烯（PE）、聚氯乙烯（PVC）和聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）等，以20 100 μm不规则颗粒为主。慢性低剂量微塑料暴露可显著扰乱肾细胞转录组、蛋白质组及代谢组谱，诱发线粒体氧化应激依赖的代谢紊乱与代谢性炎症；姜黄素可显著缓解该类代谢性炎症损伤。**结论** 肾结石中普遍存在微塑料暴露，微塑料可通过线粒体氧化应激诱发代谢性炎症造成肾脏损伤；而姜黄素可有效缓解肾细胞毒性损伤，为评估微塑料的肾脏健康风险及靶向干预提供实验依据。

关键词： 微塑料；多组学分析；代谢性炎症；肾脏

基金项目： 国家自然科学基金青年科学基金项目（82304180）；广东省基础与应用基础研究基金面上项目（2024A1515010893）

通讯作者： 车 琳，E-mail：chelin2016@163.com

T05-0003

纳米二氧化钛化妆品安全评估的研究进展

单晓英
（济南市疾病预防控制中心，山东 济南 250021）

摘要：纳米二氧化钛（TiO_2NP）是化妆品领域应用最广泛的无机防晒剂之一，依靠其广谱紫外阻隔、低致敏性和良好的肤感优势，被广泛应用于防晒霜、素颜霜、隔离霜及粉底等产品中。纳米尺度赋予其优异的紫外屏蔽性能的同时，也带来了光催化活性增强、透皮渗透能力改变及吸入暴露风险等新的毒理学挑战。

1 化妆品暴露场景与毒理学评估终点

1.1 皮肤暴露（膏霜/乳液类）

TiO_2NP在健康皮肤上的穿透主要局限于角质层。安全评估核心终点包括：皮肤刺激性、体外细胞毒性、光毒性、以及透皮吸收量测定。

1.2 吸入暴露（喷雾/散粉类）

防晒喷雾、散粉及高压雾化彩妆可产生超细纳米气溶胶，TiO_2NP的吸入可引发氧化应激、肺部炎症、组织病理学改变及继发性遗传毒性。安全评估必须增设：气溶胶粒径分布、亚慢性吸入毒性、肺组织炎症损伤及全身脏器蓄积等试验项目。

1.3 口腔暴露（唇部/口腔护理类）

口红、润唇膏及牙膏中TiO_2NP存在微量吞咽风险，口腔暴露评估需补充肠道上皮细胞毒性、肝肾蓄积及遗传毒性等指标。

2 核心毒理学机制

2.1 光氧化损伤

TiO_2NP对人皮肤角质细胞具有光毒性，粒径越小，细胞损伤越严重；锐钛矿型的光毒性高于金红石型。

2.2 遗传毒性

TiO_2NP诱导的遗传毒性主要通过活性氧介导的DNA损伤实现。不同晶型诱导细胞氧化和遗传毒性存在差异。

2.3 慢性炎症与脏器蓄积

吸入后纳米颗粒无法被巨噬细胞有效降解，可长期诱发肺部低度炎症。动物实验表明，TiO_2NP进入血液循环后可蓄积于肝、脾、肺等脏器并产生毒性效应。

3 TiO_2NP化妆品标准化安全评估框架

完整评估流程可分为以下4个阶段：理化表征前置评估，体外基础毒理学筛选，体内动物补充试验，人群暴露风险表征。

4 研究展望

TiO_2NP作为防晒化妆品核心成分，其安全评估仍存在不足：缺乏长期低剂量人体流行病学数据，复合包覆材料长期光稳定性及多原料复配联合毒性研究尚不充分。建议建立适用于纳米原料的标准毒理学评价方法，完善慢性暴露和长期安全性数据；加强经皮吸收及真实使用条件下的暴露评估研究，特别关注受损皮肤和长期暴露场景；完善我国纳米级防晒剂的分类管理要求，细化质量规格标准；加强科研机构与企业的合作，推进亚慢性（晒伤）皮肤暴露研究和光稳定性及尺寸优化研究。

通讯作者：单晓英，E-mail：hydsxy@163.com

T05-0004

Caspase-3的ISGylation修饰促进GSDME介导的细胞焦亡在SiNPs致肺纤维化中的作用机制及冬凌草甲素的干预研究

顾和群，罗星宇，敖丽红，牟应琴，敖春艳，赵 华，李 军*，班佳奇*
（贵州医科大学公共卫生与健康学院，环境污染与疾病监控教育部重点实验室，贵州 贵安 561113）

摘要：目的 尘肺病作为我国发病最多且最严重的职业病，其肺纤维化机制不明且无特效干预药物。广泛应用于多领域的二氧化硅纳米颗粒（SiNPs）是诱导肺纤维化的重要诱因。本研究旨在探讨Caspase-3的ISGylation修饰通过GSDME介导的肺泡巨噬细胞焦亡在SiNPs致肺纤维化中的驱动作用，并评估冬凌草甲素（Oridonin）的干预效应。**方法** 通过构建SiNPs诱导的小鼠肺纤维化模型和MH-S巨噬细胞体外暴露体系，采用Western blot、免疫共沉淀（Co-IP）、免疫荧光共定位等实验检测ISGylation修饰、焦亡通路活化及纤维化指标变化；给予Oridonin体内外干预，验证其对信号轴的调控作用。**结果** SiNPs暴露可显著上调ISG15和HERC6表达，促进Caspase-3的ISGylation修饰，增强其蛋白稳定性，进而激活Caspase-3/GSDME依赖的巨噬细胞焦亡，驱动肺组织炎症浸润及胶原沉积。Oridonin能抑制ISG15-Caspase-3-GSDME信号轴活性，减少IL-1β释放及GSDME介导的膜孔形成，并改善肺功能及病理损伤。**结论** Caspase-3的ISGylation修饰是SiNPs致肺纤维化上游关键调控事件，其通过稳定Caspase-3蛋白促进GSDME依赖性焦亡，驱动SiNPs致肺纤维化；冬凌草甲素可通过抑制该轴发挥抗纤维化作用，为尘肺病防治提供了新靶点与候选药物。

关键词： 纳米二氧化硅；ISGylation；细胞焦亡；GSDME；冬凌草甲素

通讯作者： 班佳奇，E-mail：banjiaqi@gmc.edu.cn；李 军，E-mail：gygwlj@163.com

T05-0005

第四代反应堆相关核素毒理学研究进展：现状与展望

亢家宁，张 静，何秋蓉，赵田禾
（四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院，中国医学科学院放射医学研究所辐射生物剂量与生物标志物联合实验室，四川 成都 610041）

摘要： 中国核电正处于高速发展期，第四代反应堆（Gen IV）商业化进程加速，铅铋快堆和钍基熔盐堆等新技术路线在提升安全性和燃料利用率的同时，引入了新型放射性核素暴露风险。其中，铅铋快堆冷却剂中的铋经中子活化产生极毒α辐射体^{210}Po；钍基熔盐堆则以^{232}Th为燃料循环关键核素，其衰变链释放α、β、γ混合辐射场，并产生气态子体钍射气^{220}Rn。这两种核素的毒理学数据严重滞后于工程进展，亟需系统梳理。本文通过文献综述聚焦^{210}Po和^{232}Th的暴露场景、生物学损伤机制及现有毒理学证据。暴露场景方面，^{210}Po在冷却剂泄漏时以气溶胶形式经吸入为主要内照射途径；^{232}Th则通过燃料盐泄漏污染水体或土壤，经摄入、吸入或破损皮肤接触导致暴露，且二者均为慢性低剂量内照射，与切尔诺贝利、福岛事故的急性高剂量外照射有本质区别。损伤机制上，^{210}Po为纯α辐射体，高传能线密度（LET）主要诱发簇状DNA双链断裂，修复困难，损伤高度集中于初始沉积部位，在利特维年科事件中已有急性中毒的明确病例，动物实验证实其对肾脏、脾脏、肺脏的损伤，但低剂量慢性暴露的人体或动物数据较为匮乏；^{232}Th除自身α衰变外，其衰变链产生混合辐射场，同时兼具重金属化学毒性，可独立诱导氧化应激、干扰钙代谢，白云鄂博矿工队列的流行病学调查提示肺癌风险增加，动物实验证实吸入钍可通过激活NF-κB通路诱发肺纤维化，长期肝脏蓄积^{232}Th可异常激活Wnt/β-catenin通路进而诱发肝癌，但放射性与化学毒性区分研究极少，二者可能产生协同或叠加效应，混合辐射场协同效应尚不明确。此外，^{233}Pa、^{233}U等其他特征核素的慢性放射毒理相关研究几乎空白。综上，当前研究在剂量模式、研究对象和暴露场景方面均存在不足：多数研究基于急性高剂量或

常规核素，难以外推至Gen IV特征核素的慢性低剂量内照射场景，混合暴露效应则几乎未被关注。未来应重点开展精确剂量分组的低剂量慢性动物实验、^{232}Th放射与化学毒性分离的三组对照研究、长期职业暴露人群流行病学队列，以及新型促排药物研发，为第四代反应堆从业人员健康风险评估提供科学依据。

关键词： 第四代反应堆；^{210}Po；^{232}Th；放射毒理学；低剂量慢性内照射

通讯作者： 赵田禾，E-mail：zhaotianhe8@163.com

T05-0006

Prenatal polystyrene nanoparticle exposure induces male reproductive dysfunction in offspring through dysregulation of the DNA methylation-ATF3-BRG1 axis

Xinyue Luo[1,2], Ruxuan Zhang[1,2], Junhong Xie[1,2], Jianhui Liu[3], Hongou Wang[1,2], Xianqing Zhou[1,2]

(1. Department of Toxicology and Hygienic Chemistry, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Beijing Key Laboratory of Environment and Aging, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Department of Central Laboratory, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China)

Abstract: OBJECTIVE To investigate whether prenatal PS-NP exposure induces male reproductive dysfunction in offspring through altered testicular gene methylation and impaired meiotic spindle assembly. **MATERIALS and METHODS** SPF ICR mice were mated at a 2:1 female-to-male ratio. Pregnant mice received 0, 5, 50, or 500 mg·kg^{-1}·d^{-1} PS-NPs, and male offspring were euthanized at 3 months of age for subsequent analyses. **RESULTS** PPrenatal PS-NP exposure caused testicular and epididymal injury and altered genomic DNA methylation patterns in adult male offspring. WGBS identified multiple differentially methylated genes, including hypomethylation of Atf3, accompanied by increased ATF3 and reduced BRG1, PLK1, and TPX2 expression. In GC-2 cells, PS-NPs enhanced ATF3 binding to the Brg1 promoter. S-adenosyl-L-methionine (SAM), a DNA methylation activator, or Atf3 knockdown restored BRG1, PLK1, and TPX2 expression and partially reversed the PS-NP-induced changes. **DISCUSSION and CONCLUSION** Prenatal PS-NP exposure may induce Atf3 hypomethylation and ATF3 upregulation, enhance ATF3 binding to the Brg1 promoter, and suppress BRG1, PLK1, and TPX2, ultimately disrupting spermatocyte meiosis and male reproductive function in offspring.

Key words: polystyrene nanoparticles; prenatal exposure; male reproductive dysfunction; DNA methylation; spermatocyte meiosis.

Corresponding author: Xianqing Zhou, E-mail: xqzhou@ccmu.com.cn

T05-0007

纳米塑料通过扰乱胶质细胞-神经元胶原信号通讯加剧阿尔茨海默病认知障碍

黄煜基，钟怡洲，杨萧鸿，梁博萱，李智明，冼鸿仪，邓艳红，黄振烈*

（广东省热带病研究重点实验室，南方医科大学公共卫生学院，广州 510515）

摘要：目的 阿尔茨海默病（AD）的发生发展受遗传和环境因素共同影响，但环境污染物在疾病进程中的作用仍缺乏充分认识。微纳塑料具有潜在神经毒性，其对AD易感个体的影响及机制尚不清楚。本研究旨在探讨聚苯乙烯纳米塑料（PS-NPs）暴露是否加重AD认知障碍，并解析胶质细胞-神经元信号通讯在其中的作用。**方法** 采用淀粉样前体蛋白/早老素1（APP/PS1）转基因雄性小鼠，连续90天经口暴露50 nm的PS-NPs，通过行为学、脑影像学及组织病理学评价认知功能和脑组织损伤。结合细胞类型分辨蛋白质组学及细胞通讯分析筛选关键异常信号通路。进一步建立星形胶质细胞-小胶质细胞-神经元三细胞共培养体系验证细胞间通讯机制，并采用胶原信号抑制剂TC-I 15进行体内干预。最后利用AD病人脑组织单核RNA测序数据验证关键通路的疾病相关性。**结果** PS-NPs暴露进一步加重APP/PS1小鼠认知功能障碍及海马损伤。多组学及细胞通讯分析显示，PS-NPs显著增强胶质细胞与神经元之间的胶原-整合素信号通讯。三细胞共培养实验进一步表明，PS-NPs可促进星形胶质细胞和小胶质细胞来源的胶原信号激活，并增强胶质细胞向神经元的异常信号传递，诱导神经毒性。体内应用TC-I 15阻断胶原相关信号后，PS-NPs暴露APP/PS1小鼠的胶原信号活化受到抑制，认知功能及脑组织损伤得到明显改善。此外，AD病人脑单核RNA测序数据同样显示胶原信号通路异常激活，提示该机制在人类AD中具有一定保守性。**结论** 纳米塑料通过激活胶原-整合素信号并扰乱神经胶质细胞通讯，加重AD认知障碍，提示胶原信号异常可能是环境污染物暴露促进AD进展的重要机制。

关键词： 微纳塑料；阿尔茨海默病；认知障碍；细胞通讯；细胞外基质

基金项目： 国家自然科学基金（82473661）；国家自然科学基金（82273656）；国家自然科学基金（82304177）；国家自然科学基金（82504441）

通讯作者： 黄振烈，教授，博导，南方医科大学公共卫生学院副院长，E-mail：huangzhenlie858252@smu.edu.cn

T05-0008

同步辐射小角散射技术用于生物微环境中纳米材料原位动态结构演化研究

汪 冰*，张廷丰，丰伟悦

（中国科学院高能物理研究所，中国科学院纳米生物效应与安全性实验室）

摘要： 纳米材料因其独特的尺寸效应和可调控的多级结构，展现出复杂的生物学行为，而这些行为高度依赖于其在纳米尺度的结构特征及在复杂生物微环境中的动态演化过程。传统表征手段，如透射电子显微镜、X射线衍射和动态光散射等，常受限于样品制备要求、空间或时间分辨率不足以及对样品的损伤性，难以在接近真实生理条件下实现原位、无损、动态的结构解析。小角X射线散射（SAXS）技术兼具对溶液态样品的无损分析能力和对纳米尺度电子密度差异的高度敏感性，因而成为研究生物纳米材料溶液结构及其动态行为的理想手段。

针对纳米材料在生物微环境中结构演化的原位解析这一关键科学问题，本研究选取二氧化铪纳米颗粒（HfO_2 NPs）、脂质体（Liposome）及铁基金属有机框架（Fe-MOFs）三类典型生物纳米材料为研究对象，系统开展了基于SAXS的原位表征方法学研究，并结合机器学习技术构建了高效的数据分析工具，以揭示上述材料在近似生理条件下的结构演化规律，同时满足高通量实验对数据快速处理的需求。通过SAXS实验与机器学习方法的有机融合，本研究系统揭示了HfO_2 NPs、HB@Lipos及HB4@Fe-MOF在接近真实生物环境中的结构动态特征，明确了关键结构参数与其生物效应之间的内在关联，并开发出适用于SAXS数据的智能分析工具。该研究为生物纳米材料的理性设计及其高通量表征提供了有力的方法学支撑。

基金项目： 国家重点研发计划（2022YFA1207600）；国家重点研发计划（2022YFA1603802）；国家自然科学基金（12535020）；国家自然科学基金（12275302）；国家自然科学基金（12275300）；北京市自然科学基金（Z230008）；北京市自然科学基金（1232034），并感谢依托中国科学院北京同步辐射装置的方向性建制

化科研平台，以及中国科学院高能物理研究所科技创新项目（E4545CU2）

通讯作者：汪　冰，E-mail：wangbing@ihep.ac.cn

T05-0009

脂质体纳米制剂生物分析-组织中游离药物检测策略

魏　悦，谢雪晴，林俊粒*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东　广州　510990）

摘要：脂质体是由脂质双分子层构成囊泡结构，可将药物包载于疏水层或亲水内核，实现靶向递送、延长循环时间、降低毒副作用等功能。作为经典的纳米药物递送系统，脂质体已应用于抗肿瘤、抗真菌等领域。与普通小分子制剂不同，脂质体给药后药物以包载型与游离型两种形态共存，体内动力学行为、组织分布特征及毒性表现存在显著差异。因此，需要建立专属生物分析方法，开展系统的非临床药代动力学研究，精准阐明其体内吸收、分布、代谢与排泄（ADME）特征。

根据现行指导原则要求，血浆样本需同步测定总药物与游离药物浓度，对应的分离检测技术已相对成熟。但受限于技术瓶颈，目前多数组织分布研究仅检测总药物含量，忽略游离药物的定量分析。实际上，游离药物是产生药效和毒性的活性形式，而总药物浓度包含大量被脂质体载体滞留的部分，无法真实反映作用部位的有效暴露。尤其在肝、脾、肿瘤等脂质体高蓄积组织，仅检测总药物易造成药效、毒性风险的误判。因此，开展组织中游离药物定量分析，是精准评价脂质体制剂靶向效率、组织蓄积毒性及 PK/PD 相关性的重要步骤。

开发脂质体组织游离药物分离方法需以全程保护脂质体完整、避免药物渗漏为核心思路，按前处理优化、分离技术筛选、定量检测搭建、全套方法学验证依次开展。优化低温温和组织匀浆方式，规避冻融与强力破碎造成囊泡破损是开发的关键；再筛选超速离心、超滤等分离技术并调试参数。现有文献报道中，超速离心法是组织匀浆游离药物分离的主流技术，同时离心超滤、平衡透析、固相萃取等血浆成熟分离方法，也为组织样本分析提供重要技术参考。检测阶段普遍采用 UPLC-MS/MS 实现高灵敏定量。除此之外，须全过程开展脂质体完整性验证，保障组织游离药物检测数据的准确性与可靠性。

关键词：脂质体；非临床研究；生物分析

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：魏　悦，硕士，E-mail：weiyue@lewwin.com.cn

通讯作者：林俊粒，副主任药师/博士，药代毒代高级总监，电话：15017556829，E-mail：linjunli@lewwin.com.cn

T05-0010

聚苯乙烯纳米塑料通过RAC1介导的细胞骨架重塑和自噬稳态失衡诱导子代小鼠卵巢功能损伤的毒性机制研究

杨　希[1,2]，张儒萱[1,2]，谢俊红[1,2]，张　月[1,2]，薛景隆[1,2]，罗昕悦[1,2]，杨一帆[1,2]，张瑞阳[1,2]，王泓鸥[1,2]，周显青[1,2]

（1. 首都医科大学公共卫生学院 卫生毒理与卫生化学系，北京　100069；
2. 北京市环境与衰老重点实验室，北京　100069）

摘要：目的 聚苯乙烯纳米塑料（polystyrene nanoplastics, PS-NPs）作为新兴环境污染物，对子代小鼠卵巢功能的影响及其分子机制尚未完全明确。本研究旨在探讨PS-NPs暴露对子代卵巢储备和卵泡发育的影响，并解析其潜在毒性机制。**材料和方法** 采用ICR小鼠建立孕期PS-NPs（0、5、50、500 mg·kg^{-1}·d^{-1}）经口暴露模型，对子代3月龄雌性小鼠进行实验评价PS-NPs诱导的卵巢损伤。进一步在体外卵巢颗粒细胞（KGN细胞系）中观察PS-NPs诱导细胞骨架及自噬相关蛋白表达变化，并通过RAC1信号通路干预实验探讨其作用机制。**结果** PS-NPs可在卵巢组织中蓄积，并显著损害卵巢储备功能，表现为原始卵泡及总卵泡数量减少，激素水平改变，同时促进卵泡细胞凋亡。蛋白质组学分析发现，差异表达蛋白主要富集于细胞骨架组织、卵巢类固醇激素合成等相关通路。进一步机制研究发现，PS-NPs可激活RAC1-WAVE2/ARP2/3信号轴，诱导F-actin异常重塑；抑制RAC1活性可部分缓解PS-NPs诱导的细胞骨架紊乱及自噬稳态失衡。**结论** 本研究表明，PS-NPs暴露可通过激活RAC1介导的细胞骨架重塑以及破坏颗粒细胞自噬稳态，导致卵巢储备下降和卵泡发育障碍，诱发雌性生殖毒性。本研究为阐明纳米塑料诱导生殖毒性的分子机制提供了新的实验依据，并提示环境纳米塑料暴露可能对女性生殖健康构成潜在风险。

关键词： 聚苯乙烯纳米塑料；卵巢损伤；卵巢储备；卵巢颗粒细胞；RAC1信号通路；细胞骨架重塑；自噬

基金项目： 国家自然科学基金委国际（地区）合作与交流项目（32261160641）

通讯作者： 周显青，E-mail：xqzhou2@163.com；王泓鸥，E-mail：hongou.wang@ccmu.edu.cn

T05-0011

分次照射RIPF小鼠模型早期肺上皮-肿瘤细胞空间互作的空间转录组解析

袁 楠[1]，李 杰[2]，朱 巍[1]，曹建平[1]，焦 旸[1,2]

（1. 省部共建“放射医学与辐射防护”国家重点实验室，苏州大学苏州医学院放射医学与防护学院、江苏省核辐射损伤防治与危害物控制重点实验室，江苏高校放射医学协同创新中心，江苏 苏州 215123；
2. 绵阳市中心医院国家卫健委核技术医学转化重点实验室，四川 绵阳 621000）

摘要：目的 放射性肺纤维化（RIPF）是胸部肿瘤放疗后严重的剂量限制性并发症，可导致不可逆性纤维化重塑及肺功能进行性下降。传统正常动物全胸单次大剂量照射模型难以模拟临床分次放疗中的时空异质性辐射暴露，且RIPF早期关键细胞及分子事件尚未完全阐明。本研究采用更具临床相关性的RIPF小鼠模型模拟胸部分次立体定向放疗过程，并利用空间转录组技术解析RIPF早期关键细胞与分子变化。**方法** 6～8周龄雄性C57BL/6J小鼠经尾静脉注射1×10^{6}个Lewis肺癌细胞构建肺荷瘤模型，28 d后给予4 Gy×2次X射线全胸照射，并于照射后第4天采集肺组织。采用组织病理学及SeekSpace®单细胞空间转录组技术进行分析，基于Seurat完成细胞聚类、UMAP降维、亚群注释并进一步分析细胞组成、差异表达、空间分布和邻域关系，结合CellChat及GO、KEGG富集分析解析肿瘤细胞与肺上皮细胞的空间互作及相关信号通路变化。**结果** HE及Masson染色显示，与无肿瘤及未照射组相比，肺荷瘤4 Gy×2组照射后第4天即出现明显肺泡结构紊乱、炎性细胞浸润、间质增厚及支气管和血管周围胶原沉积增加，提示肿瘤负荷可加重分次照射诱导的早期肺损伤及纤维化样改变。空间转录组分析显示，照射后肺癌细胞中炎症相关亚群比例增加，肺上皮细胞中促纤维化相关亚群富集，二者空间邻近程度及细胞通讯增强。通路分析显示，照射组肺上皮细胞中TGF-β、PI3K-AKT及IL-6-JAK-STAT3等炎症与促纤维化相关信号增强，提示辐射诱导的肺癌细胞状态重塑可能参与肺上皮细胞早期促纤维化转变。**结论** 肺肿瘤细胞及其与肺上皮细胞的空间互作可能参与受照后肺部炎症重塑及非肿瘤肺组织促纤维化转变，并成为RIPF早期发生发展的重要调控机制，其具体分子调控路径仍需进一步研究。

关键词： 放射性肺损伤；放射性肺纤维化；肺上皮促纤维化转变；空间转录组

基金项目：国家自然科学基金（82574020）；国家自然科学基金（U24A20765）；国家卫生健康委核技术医学转化重点实验室开放课题（2023HYX005）；四川省放射与治疗临床医学研究中心开放课题（2024ZX01）；苏州市基础研究项目（SJC2023001）

第一作者：袁 楠，E-mail：ynan5594@163.com

通讯作者：焦 旸，E-mail：jiaoyang@suda.edu.cn

T05-0012

工程化益生菌EcN在急性放射性肺损伤的应用研究

张榆芸*，李本杨*，黄瑞雪

（中南大学湘雅公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系，湖南 长沙 410078）

摘要：目的 构建过表达人源ART1基因的工程化益生菌大肠杆菌Nissle 1917（EcNART1），初步探究其对急性放射性肺损伤的干预效应。**材料与方法** 采用基因编辑技术将组成型启动子驱动的人源ART1基因CDS序列及Flag标签敲入底盘菌EcN基因组的attB位点，构建工程菌EcNART1。经PCR扩增、测序验证基因敲入正确性，通过Western Blot检测目的蛋白表达，透射及扫描电镜观察菌体超微结构。体内实验选用7周龄C57BL/6J雄性小鼠，随机分为对照组、照射组及工程菌干预组。照射组接受20 Gy胸部X射线单次照射，干预组于照射前后行工程菌鼻内滴注。监测小鼠体重变化，取肺组织行HE染色、Masson染色及TGF-β免疫组化分析，ELISA检测血清炎症因子水平。体外实验以人正常肺上皮细胞BEAS-2B为模型，经6 Gy X射线照射后与工程菌共培养，免疫荧光检测γ-H2AX以评估DNA损伤程度，检测NF-κB以追踪其在细胞内的定位变化。**结果** 测序结果证实ART1基因表达盒已成功整合至attB靶标位点，工程菌EcNART1构建成功。生长曲线测定表明EcNART1增殖特性与野生型底盘菌相似。动物实验中，照射后小鼠体重显著下降，EcNART1干预组体重较单纯照射组呈现回升趋势。肺组织HE染色显示照射组肺泡结构严重破坏、炎细胞浸润等，EcNART1干预后上述病理改变明显减轻。Masson染色观察到干预组胶原沉积较照射组减少，TGF-β免疫组化显示干预组部分切片阳性面积有所降低。血清ELISA检测显示EcNART1干预后IL-13水平呈下降趋势。细胞实验中，照射后30分钟内EcNART1干预组γ-H2AX数量较单纯照射组明显减少，而NF-κB在EcNART1干预后缓解了照射所引起的核内转移。**结论** 本研究成功构建了工程化益生菌EcNART1，其在体内外模型中展现出减轻放射性肺组织病理损伤、降低DNA损伤标志物水平等初步保护效应，为进一步探究工程益生菌防治放射性肺损伤的作用机制提供了实验基础。

关键词：急性放射性肺损伤；大肠杆菌Nissle 1917；基因编辑

第一作者：张榆芸，E-mail：yuyunz03@163.com；李本杨，E-mail：256901012@csu.edu.cn

通讯作者：黄瑞雪，E-mail：huangruixue@csu.edu.cn

*共同第一作者.

T06-0001

积雪草酸通过HDAC1调控H4K12乳酸化改善锰引起的多巴胺代谢紊乱

敖春艳，刘 浩，邱育权，牟应琴，张燕子，赵 华，班佳奇，李 军*

（贵州医科大学公共卫生与健康学院，环境污染与疾病监控教育部重点实验室，贵州 贵阳 561113）

摘要：目的 锰是一种环境污染物，长期暴露会引起以神经系统为主的损伤，然而组蛋白乳酸化在其致病机制中的作用尚未明确。本研究旨在探讨中草药提取物积雪草酸能否通过组蛋白乳酸化改善锰引起的

多巴胺代谢失衡与神经损伤。**方法** 建立锰暴露、积雪草酸干预的大鼠及细胞模型，利用小动物步态分析仪检测大鼠运动功能，HPLC-MS检测大鼠纹状体中多巴胺（DA）及其代谢物DOPAL、DOPAC、HVA水平。通过HE检测纹状体病理学损伤，透射电镜观察突触超微结构变化。使用WB检测HDAC1、H4K12la、DA代谢相关基因MAOA、MAOB、ALDH2水平，IF、IP评估HDAC1与H4K12la之间的共定位与结合情况。利用siRNA敲低HDAC1，检测H4K12la与DA代谢相关基因水平变化。ChIP-qPCR检测DA代谢相关基因启动子区H4K12la富集情况。分子对接、分子动力学模拟、CETSA评估积雪草酸与HDAC1的相互作用。**结果** 锰暴露会引起大鼠多巴胺代谢紊乱、纹状体神经元损伤、突触结构变化并导致运动功能障碍。此外，锰会通过上调HDAC1来降低H4K12la水平，进而调控DA代谢相关基因MAOA、MAOB以及ALDH2表达。敲低HDAC1后，会改善锰引起的DA代谢相关基因转录表达失调。CHIP-qPCR发现积雪草酸处理可上调这些基因启动子区H4K12la水平。分子对接显示，积雪草酸与HDAC1间存在6个氢键相互作用，两者的结合能为-8.34 kcal/mol。分子动力学模拟发现积雪草酸与HDAC1复合物整体结构保持稳定（RMSD稳定在2-4Å，SASA与Rg波动较小），平均结合自由能为-32.76 kcal/mol，平均氢键数为14，说明积雪草酸与HDAC1之间具有较好的结合稳定性。CETSA显示积雪草酸可提高HDAC1的热稳定性，进一步证明HDAC1与积雪草酸之间的相互作用。重要的是，积雪草酸并未改变HDAC1蛋白表达水平，但抑制了其酶活性，进而上调H4K12la水平，改善锰引起的DA代谢紊乱。同时，积雪草酸缓解了锰引起的大鼠突触结构损伤、组织病理改变以及运动功能。**结论** 积雪草酸通过HDAC1上调H4K12la，进而调控DA代谢相关基因表达，改善锰引起的多巴胺代谢紊乱。

关键词： 锰；神经毒性；组蛋白乳酸化；多巴胺代谢；积雪草酸

基金项目： 国家自然科学基金（82460637）

通讯作者： 李 军，E-mail：gygwlj@163.com

T06-0002

BPA干扰肠-脑轴昼夜节律致斑马鱼幼鱼自闭样行为及PS128的干预研究

陈品屹，王馨微，宋肖垚*，张 洁*

（苏州大学苏州医学院公共卫生学院，江苏 苏州 215123）

摘要：目的 双酚A（BPA）是常见的环境内分泌干扰物，流行病学与动物研究提示其与自闭症谱系障碍（ASD）相关，但具体机制不明。ASD患者常伴有昼夜节律紊乱与肠道菌群失衡，提示肠-脑轴节律可能参与其发生发展。本研究基于斑马鱼幼鱼模型，探讨BPA暴露对肠道昼夜节律、肠道菌群、色氨酸代谢、5-羟色胺（5-HT）系统及神经行为的影响；同时评估植物乳杆菌PS128的干预潜力。**方法** 选用野生型AB及转基因斑马鱼建立BPA暴露与PS128干预模型，设置对照组、BPA组、PS128组及BPA+PS128组。于授时时间（ZT）ZT3、ZT15开展行为学测试（旷场、浅滩、社交偏好），并在多个昼夜时间点采样，检测肠道及脑组织钟基因、炎症因子和5-HT相关基因以及肠屏障和突触相关蛋白的昼夜表达模式，通过16S rRNA测序分析肠道菌群组成及节律性变化，并结合PICRUSt2预测菌群功能通路，采用酶联免疫吸附法检测肠道及脑组织中色氨酸（TRP）、犬尿氨酸（KYN）及5-HT水平，检测色氨酸代谢通路中关键酶的昼夜表达水平。节律参数采用JTK_CYCLE估计，组间差异采用双因素方差分析评估。**结果** BPA暴露导致斑马鱼幼鱼昼夜行为节律紊乱，表现为运动活性降低、焦虑样行为增强及社交能力减弱。同时BPA导致肠道核心钟基因节律紊乱，并引起肠道菌群组成及昼夜振荡特征异常，乳杆菌属等有益菌丰度降低，色氨酸相关功能通路受到抑制。进一步发现，BPA导致肠道TRP和5-HT水平下降，IDO/KYN通路异常激活。同时，BPA损伤肠屏障完整性，促进炎症反应，增强肠脑轴异常信号传递。脑组织中TRP和5-HT昼夜节律明显减弱，KYN水平升高，*tph2*、*slc6a4b*、*htr1aa*及核心钟基因*nr1d1*节律表达异常，并伴随PSD95、Synaptophysin和Gad67等突触相关蛋白表达下调及神经元损伤。PS128干预可部分恢复菌群稳态、色氨酸代谢及脑部5-HT系统功能，改

善突触损伤并缓解ASD样行为。**结论** BPA暴露通过扰乱肠道昼夜节律，引发节律性菌群失调及色氨酸代谢紊乱，激活IDO/KYN通路并抑制5-HT合成，经肠脑轴导致脑部5-HT系统节律异常和突触功能损伤，最终诱发ASD样行为。PS128的干预作用进一步证实了微生物-色氨酸-5HT轴在BPA神经发育毒性中的关键作用。本研究从昼夜节律视角揭示了环境污染物介导神经发育损伤的新机制，为ASD环境病因学研究及靶向干预提供了新的理论依据。

关键词： 双酚A；肠-脑轴；昼夜节律；自闭样行为；植物乳杆菌PS128

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

T06-0003

双酚S诱导肠道菌群与代谢紊乱经肠-脑轴介导LPS跨屏障入脑诱发小鼠神经毒性机制研究

郭辛鑫，林凯星，曾怀才

（桂林医科大学公共卫生学院，广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室，桂林 541199）

摘要：目的 双酚S（BPS）作为典型环境内分泌干扰物，具有明确神经毒性。现有研究多侧重于BPS对脑组织的直接损伤作用，忽略肠-脑轴远程调控在神经毒性发生中的关键地位。基于此，本研究以肠道微生态失衡为切入点，探究BPS暴露诱导的肠道菌群失调与代谢紊乱对肠道黏液屏障、紧密连接结构的损伤效应，阐明LPS渗漏入脑介导 TLR4/NF-κB 神经炎症激活、海马神经元损伤及认知功能障碍的分子机制。 **方法** 本项目拟采用BPS受试物，通过动物实验、粪菌群移植实验，应用Morris水迷宫、Y迷宫实验、旷场实验，分析小鼠学习记忆功能，宏基因组学检测小鼠肠道微生物谱；LC-MS/MS技术分析小鼠粪便代谢重塑情况；ELISA分析血清、脑组织中LPS含量；RT-qPCR和WB检测小鼠肠脑屏障及脑组织中神经损伤相关基因、TLR4/NF-κB及炎症因子的表达。**结果** 行为学结果显示双酚S暴露及粪菌移植导致小鼠学习、记忆受损，RT-qPCR机WB结果显示小鼠脑组织神经发育相关基因（BDNF等）表达降低，表明BPS经肠道诱发神经损伤；BPS暴露降低小鼠肠道微生物丰度，结合粪菌移植均显示肠道紧密连接蛋白（ZO-1、Occludin等）表达降低，且小鼠脑组织中ZO-1、Occludin的表达均降低，HE染色显示肠道组织杯状细胞明显减少，海马组织出现神经元胞体缩小、梭形变，细胞核固缩等，表现为肠道屏障及脑补屏障的双重受损，表明BPS经肠道微生物导致肠脑屏障受损；BPS暴露还导致肠道代谢紊乱并增加小鼠血液和脑组织中脂多糖（LPS）的含量，脑组织中TLR4/NF-κB显著激活，且显著增加脑组织炎症因子（IL-6等）的表达。**结论** 本研究证实BPS暴露可扰乱小鼠肠道菌群与代谢稳态，破坏肠脑屏障完整性，促进LPS渗漏入脑，并激活脑组织TLR4/NF-κB炎症通路，诱发海马神经元损伤及认知功能障碍。本研究从肠-脑轴视角揭示BPS经菌群和代谢障碍诱导神经损伤的新机制，为环境污染物神经毒性的外周调控机制提供实验依据。

关键词： 双酚S；肠-脑轴；脂多糖；肠脑屏障；神经毒性

基金项目：国家自然科学基金（82460653）

第一作者： 郭辛鑫，E-mail：guoxinxin@glmu.edu.cn

通讯作者： 曾怀才，E-mail：zenghuaicai@glmu.edu.cn

T06-0004

铁死亡在慢性铅神经毒性致学习记忆损伤中的作用及机制

何金洪，刘安飞，刘振中*

（川北医学院公共卫生学院，四川 南充 637000）

摘要：目的 探讨铁死亡在慢性铅暴露致学习记忆损伤中的作用及其分子机制。**材料和方法** 体外实验以BV2细胞建立铅暴露模型，采用转录组学与脂质组学联合分析筛选关键差异分子，锁定铁死亡通路；CCK-8实验确定铅暴露梯度剂量及铁死亡抑制剂Liproxstatin-1（Lip-1）的干预剂量；通过检测LDH、T-GSH、MDA、Fe^{2+}及脂质ROS等铁死亡表型指标，判断通路激活状态并验证Lip-1的逆转效应；Western blot与免疫荧光实验检测铁死亡关键蛋白表达。体内实验以C57BL/6雄性小鼠经饮水摄入100 mg·L^{-1}氯化铅连续暴露20周，建立慢性铅暴露模型，同步设立Lip-1干预组。Morris水迷宫实验评估学习记忆能力；Western blot与免疫组化检测海马铁死亡关键蛋白表达；Nissl染色评估海马神经元存活及病理损伤；ELISA法检测海马炎症因子变化。**结果** 转录组学显示铅暴露组铁死亡通路激活，脂质组学提示铅暴露组细胞中游离脂肪酸及含多不饱和脂肪酸磷脂含量显著上升。铅暴露呈浓度依赖性地增加BV2细胞LDH释放，降低胞内T-GSH含量，加剧MDA、Fe^{2+}及脂质ROS蓄积；Acsl4表达上调，Slc7a11与Gpx4表达下调。Lip-1可有效逆转上述变化。体内实验中，铅暴露小鼠学习记忆能力受损，皮层Fe^{2+}与MDA蓄积、T-GSH耗竭，海马Acsl4表达上调、Slc7a11与Gpx4表达下调，神经元阳性细胞数量减少，IL-1β与IL-6表达上调。Lip-1干预组上述变化均显著缓解。**结论** 慢性铅暴露通过抑制Slc7a11/Gpx4轴并上调Acsl4表达激活铁死亡通路，同时诱发海马促炎因子释放，形成铁死亡与神经炎症协同作用，导致海马神经元损伤及学习记忆障碍。铁死亡抑制剂Liproxstatin-1可有效逆转上述毒性改变，表明铁死亡是铅致神经毒性的核心通路，可作为潜在防治靶点。

关键词： 铅暴露；铁死亡；学习记忆损伤

基金项目： 四川省自然科学基金项目（2026NSFSC1798）

通讯作者： 刘振中，E-mail：liuzhenzhong@nsmc.edu.com

T06-0005

STING抑制减轻慢性皮质酮暴露诱导的青春期雌性小鼠小胶质细胞补体相关活化及突触损伤

何伟平，胡妙洋，王 军*

（南京医科大学公共卫生学院，江苏 南京 210000）

摘要：目的 探讨STING信号在慢性皮质酮（corticosterone, CORT）诱导的青春期雌性小鼠抑郁样行为、小胶质细胞补体相关活化及前额叶突触损伤中的作用。**方法** 对GEO数据库GSE274360中CORT处理小鼠前额叶分选小胶质细胞的单细胞转录组数据进行再分析。3周龄C57BL/6J雌性小鼠随机分为Control、CORT、C-176及CORT+C-176组。CORT按20 mg·kg^{-1}皮下注射、每日1次，连续4周；STING抑制剂C-176（每只750 nmol）于CORT暴露期间隔日腹腔注射。采用糖水偏好、强迫游泳和悬尾实验评价抑郁样行为；通过高尔基染色、Western blot、免疫荧光、qPCR及Manders共定位分析检测前额叶树突棘密度、突触相关蛋白、STING相关信号、小胶质细胞吞噬表型及C1q表达。采用IFN-β刺激BV2小胶质细胞，检测C1q表达变化。**结果** GSE274360再分析显示，CORT处理组小胶质细胞中Ⅰ型干扰素反应、吞噬体及溶酶体相关转录程序增强。慢性CORT暴露后，青春期雌性小鼠糖水偏好降低，强迫游泳和悬尾不动时间延长，并伴随前额叶树突棘密度降低以及PSD95和Drebrin表达下降。CORT组前额叶STING、TBK1、p-TBK1和IFN-β表达升高，IBA1与STING及C1q的共定位增强，IBA1与CD68的共定位亦增加。C-176干预改善上述行为异常，提高PSD95、Drebrin和Synapsin-1表达，降低TBK1、p-TBK1、IFN-β、STAT1/p-STAT1及NF-κB/NLRP3相关炎症信号水平，并下调C1q表达。体外IFN-β处理可上调BV2细胞C1q表达。**结论** 慢性CORT暴露伴随青春期雌性小鼠前额叶STING相关干扰素信号增强、小胶质细胞C1q表达和吞噬活化增加以及突触损伤。药理抑制STING可改善CORT所致的行为异常，并减轻小胶质细胞补体相关活

化和突触损伤。上述结果提示，STING相关干扰素信号可能参与CORT暴露相关的小胶质细胞补体活化及前额叶突触损伤。

关键词： 青春期；雌性小鼠；皮质酮；STING；小胶质细胞；C1q；突触损伤

通讯作者： 王 军，E-mail：wangjun@njmu.edu.cn

T06-0006

生命早期6∶2 Cl-PFAES暴露通过CaV2依赖性钙超载诱导子代小鼠神经发育毒性

胡烈海[1,2]，邹 翔[2]，李冬梅[1]

（1. 南京大学医学院，南京 210093；2. 香港理工大学医疗及社会科学院医疗科技及资讯学系，香港 999077）

摘要：目的 6∶2氯代聚氟醚磺酸盐（6∶2 chlorinated polyfluoroalkyl ether sulfonate, 6∶2 Cl-PFAES；F-53B）是我国广泛使用的全氟辛烷磺酸替代品，已在人群母体、脐带血及婴幼儿样本中被频繁检出，但其神经发育毒性及作用机制尚不明确。本研究旨在评价生命早期F-53B暴露对子代神经行为和脑发育的影响，并解析其潜在分子机制。**材料和方法** 自妊娠第8.5天至子代出生后第21.5天，通过母体自由饮水暴露给予0、0.015、0.15和1.5 毫克/千克/天的F-53B，随后评价子代脑组织蓄积、行为学表型、内侧前额叶皮层（mPFC）神经元形态及突触功能。联合网络毒理学和转录组学筛选关键通路，并利用HT-22神经元细胞、NE-4C神经干细胞、分子对接、分子动力学及药理学阻断实验开展机制验证。**结果** F-53B在子代脑组织中呈剂量依赖性蓄积，并引起焦虑样行为、重复刻板行为、社会新奇偏好受损及探索能力下降。暴露后mPFC神经元树突复杂性、树突棘密度和成熟度降低，突触后致密层变薄，并伴随突触囊泡积累及谷氨酸/GABA失衡。网络毒理学与转录组学结果共同指向钙信号、突触传递和神经发育相关过程。F-53B可在HT-22细胞中诱导快速且持续的胞内钙超载，继而导致线粒体膜电位下降、活性氧积累和细胞凋亡。分子模拟提示F-53B可稳定结合CaV2.1、CaV2.2和CaV2.3通道的中央门控区域；多种电压门控钙通道亚基编码基因的转录水平未发生显著变化，提示其可能主要影响通道功能而非表达。尼莫地平和CaV2.2阻断剂均可减轻钙超载及其下游损伤。此外，F-53B抑制NE-4C细胞神经元分化，该效应亦可被钙通道抑制剂部分逆转。**结论** 生命早期F-53B暴露可能通过干扰CaV2通道门控，诱导持续性钙超载，进一步造成突触传递失衡、线粒体损伤及神经元分化障碍，最终引发子代神经发育异常和自闭症样行为。本研究为新型PFAS替代物的神经发育风险评价及其作用机制提供了实验依据。

关键词： 神经发育毒性；CaV2通道；钙超载；突触可塑性；自闭症样行为

基金项目： 国家自然科学基金（42477460）；中国科协青年科技人才培育工程博士生专项计划；南京大学博士研究生“铸剑计划”（ZJJH2026B37）

通讯作者： 李冬梅，E-mail：lidm@nju.edu.cn

T06-0007

嗜黏蛋白阿克曼菌及其代谢产物紊乱在甲基苯丙胺暴露致小鼠抑郁样改变中的作用及机制研究

胡妙洋，王 军*

（南京医科大学，南京 211166）

摘要：目的 甲基苯丙胺（methamphetamine, METH）是我国滥用人数最多的毒品，其引起焦虑抑郁样行为改变已成为亟需解决的公共卫生问题。然而，肠道菌群改变在METH暴露导致抑郁样行为中发挥何种作用尚不清楚。本研究旨在探讨METH暴露对小鼠焦虑抑郁样行为的影响，并阐明肠道特定菌群及其代谢物紊乱在该病理过程中的关键调控作用，为METH相关神经精神障碍的防治提供理论依据与潜在干预靶点。**材料和方法** 构建METH暴露小鼠模型，通过旷场实验、高架十字实验、悬尾实验、强迫游泳实验评估小鼠焦虑抑郁样行为。收集METH暴露小鼠粪便通过灌胃移植至受体小鼠（FMT组）；并利用广谱抗生素（ABX）持续干预以清除内源性肠道菌群，进一步阐释肠道菌群的关键作用。通过采用16S rRNA测序技术分析Meth暴露后小鼠肠道菌群组成及丰度的变化，筛选出潜在效应菌（嗜黏蛋白阿克曼菌）；通过该菌移植，观察其对METH诱导的小鼠焦虑抑郁样行为、神经突触可塑性损伤的改善作用；利用液相色谱-串联质谱法靶向检测嗜黏蛋白阿克曼菌代谢产物的变化，筛选出关键活性代谢物（TRM）；借助分子对接，揭示TRM是AhR的配体；最后利用$AhR^{-/-}$小鼠，明确AhR受体在METH诱导小鼠抑郁样改变及TRM抗抑郁效应中的核心作用。**结果** METH暴露可诱导小鼠产生焦虑抑郁样行为；其粪便微生物群移植至受体小鼠中诱发该表型，而ABX清除肠道菌群则可显著缓解METH所致的焦虑抑郁样行为。通过16S rRNA测序后发现，METH暴露小鼠肠道菌群构成改变，其中以嗜黏蛋白阿克曼菌下降最为明显。该菌干预显著缓解Meth暴露小鼠抑郁样行为及神经突触可塑性损伤。其关键代谢产物TRM作为AhR配体，通过激活该受体缓解上述损伤现象。**结论** 肠道菌群紊乱是METH暴露导致抑郁样行为的关键原因。嗜黏蛋白阿克曼菌关键代谢物TRM缓解METH导致抑郁样行为。TRM补充通过激活大脑AhR信号，改善神经突触可塑性，逆转METH暴露小鼠的焦虑抑郁样改变。同时证实嗜黏蛋白阿克曼菌移植、TRM补充及AhR受体靶向调控，可作为METH相关神经精神疾病的潜在干预靶点与新的思路及实验依据。

关键词： 甲基苯丙胺；焦虑和抑郁；阿克曼氏菌；芳香烃受体；色胺

第一作者：胡妙洋，E-mail：humiaoyyy@163.com

T06-0008

超级增强子介导circRNA生成促进NNK诱导肺癌发生的机制研究

郑恒发，肖谢添，刘宇飞，邓紫欣，杨 军，蒋义国，华秋翰
（广州医科大学化学致癌研究所，广州 511436）

摘要：目的 烟草特异性亚硝胺4-（甲基亚硝胺基）-1-（3-吡啶基）-1-丁酮（NNK）是诱导肺癌发生的重要环境致癌物，但其如何通过表观遗传重塑驱动肺癌发生发展的机制尚未完全阐明。本研究旨在解析NNK是否通过超级增强子（super-enhancer, SE）重编程重塑致癌性转录网络，并揭示SE介导环状RNA（circRNA）异常发生在烟草相关肺癌中的毒理学机制。**方法** 构建10 μmol·L^{-1} NNK长期暴露诱导的人支气管上皮细胞恶性转化模型，结合H3K27ac ChIP-seq、RNA-seq及ROSE算法系统解析SE重编程特征；采用ChIP-qPCR、RNA干扰、过表达及BET抑制剂JQ1干预验证关键调控机制；通过CCK-8、克隆形成、Transwell迁移、裸鼠移植瘤及A/J小鼠肺癌模型评价生物学功能，并结合60例肺癌临床组织及公共数据库进行临床验证。**结果** 长期NNK暴露显著促进支气管上皮细胞恶性转化，并诱导全基因组SE景观重塑。整合表观组学与转录组学分析鉴定NDRG1为关键SE驱动靶基因。NNK显著增强NDRG1启动子及其上游SE区域H3K27ac富集，BET抑制剂JQ1可有效抑制NDRG1及其来源circRNA（circNDRG1）的表达，提示其受SE依赖性调控。NDRG1和circNDRG1在肺癌组织、NNK诱导肺癌小鼠及肺癌细胞中均异常高表达，并分别促进细胞增殖、迁移及肿瘤恶性表型形成。进一步机制研究发现，核心调控回路（core regulatory circuitry, CRC）转录因子MAFK直接占据NDRG1启动子及SE区域，协同驱动NDRG1/circNDRG1轴激活；调控MAFK表达可同步改变NDRG1及circNDRG1表达水平，证实MAFK是连接NNK暴露与SE异常激活的重要分子枢纽。**结论** 本研究首次揭示NNK可通过诱导超级增强子重编程建立异常致癌性转录调控网络，依

赖MAFK激活NDRG1/circNDRG1信号轴，驱动支气管上皮细胞恶性转化及肺癌发生。本研究从环境暴露诱导超级增强子重编程及其介导核心转录调控回路重塑和circRNA异常发生的新视角，揭示了烟草相关肺癌的表观遗传毒理学机制，为环境致癌物致癌机制研究及超级增强子靶向干预提供了新的理论依据。

关键词： NNK；超级增强子；MAFK；NDRG1；circNDRG1；肺癌；表观遗传毒理学

通讯作者： 华秋翰，E-mail：qhan0210@163.com

T06-0009

神经胶质细胞：从被动调动到主动感知的神经元能量供给储备库

王新志，彭瑞云，赵 黎
（军事医学研究院，北京 100850）

摘要： 脑组织具有极高的能量需求，而神经元自身能量储备能力有限，在高活动或代谢应激状态下，神经胶质细胞介导的代谢支持，对于神经元功能维持和脑能量稳态具有重要作用。近年来，随着神经代谢研究不断深入，神经胶质细胞已不再被认为是单纯的被动支持细胞，而是能够感知神经元活动强度、递质释放、离子稳态以及能量底物等变化，通过多种代谢介质和信号通路，参与神经元能量稳态调控。

本文围绕神经元能量需求与神经胶质细胞代谢响应之间的动态关系，综述了星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞在神经元能量代谢调控中的作用机制。神经元能量需求因其解剖位置和功能状态的不同，呈现显著的差异，这也决定了胶质细胞不同的代谢支持模式。特别是神经元并非被动接收胶质细胞的代谢支持，当突触传递增强或轴突持续高频放电时，神经元可通过谷氨酸、ATP、腺苷等信号，被不同类型的胶质细胞感知，并诱导相应的代谢响应。

在突触活动增强时，星形胶质细胞可感知神经元释放的谷氨酸、腺苷等信号，通过糖酵解和糖原分解迅速产生并释放乳酸，维持突触传递和突触可塑性所需的能量供应。当能量需求集中于白质长轴突时，少突胶质细胞凭借着与轴突的紧密结构耦联，为动作电位传导和轴突完整性提供了持续的代谢支持。而在局部损伤或慢性炎症状态下，小胶质细胞响应嘌呤能信号和损伤相关分子，通过免疫介质，调控神经元线粒体功能和生物能量状态。

综合现有研究，神经元与不同神经胶质细胞之间并非简单的单向能量供给关系，而是由神经活动信号驱动的多细胞能量代谢调控网络。该网络失衡可导致神经元能量供应障碍、突触功能异常、神经炎症及多种神经系统疾病发生发展对于神经元代谢调控的研究将为理解脑功能稳态，及探索神经系统疾病的干预靶点提供依据。

关键词： 神经胶质细胞；神经元；能量代谢；神经代谢耦联；脑稳态

第一作者： 王新志，E-mail：19155042757@163.com；
通讯作者： 彭瑞云，E-mail：ruiyunpeng18@126.com；赵 黎，E-mail：lillyliz@163.com

T06-0010

铅暴露通过泛酸耗竭介导的膜磷脂重塑诱发神经元铁死亡

李 然[1]，王慧婧[1,2]，王艳玲[1,2]，杨安怡[1,2]，王 涛[1]，郑 刚[1*]
（1. 空军军医大学预防医学系劳动与环境卫生学教研室，特殊作业环境危害评估与防治教育部重点实验室，陕西省环境健康危害评估与防护重点实验室，陕西 西安 710032；2. 甘肃中医药大学公共卫生学院，甘肃 兰州 730000）

摘要：目的 探讨铅（Pb）暴露是否通过干扰辅酶A（CoA）生物合成及Lands循环介导的磷脂重塑，诱发神经元铁死亡。**方法** 体外培养HT22细胞并给予铅暴露。整合转录组测序（RNA-seq）与非靶向代谢组学分析，并通过qPCR验证与CoA生物合成和磷脂重塑相关的差异表达基因。采用CCK-8、MDA及LPO测定、细胞内铁离子（Fe^{2+}）定量以及Western blot检测GPX4、SLC7A11和FTH1蛋白表达来评估铁死亡。分别使用Ferrostatin-1（Fer-1）和外源性CoA补充进行挽救实验。**结果** 铅暴露引起泛酸和3-氧代己酰辅酶A显著耗竭，同时Pank1/2/4代偿性上调，并激活Pla2g4a介导的PC（14∶0/18∶0）减少。铅暴露显著升高MDA和LPO水平，增加细胞内Fe^{2+}，下调GPX4、SLC7A11和FTH1，提示铁死亡活化。Fer-1和外源性CoA补充均能显著挽救上述铁死亡表型。**结论** 本研究揭示了铅诱导神经毒性的新机制：铅暴露通过耗竭泛酸导致CoA合成不足，进而损害Lands循环介导的膜磷脂修复能力，最终触发神经元铁死亡。补充CoA可能成为抗铅神经毒性的一种有前景的上游干预策略。

关键词： 铅；铁死亡；辅酶A；磷脂重塑；PLA2G4A

基金项目：国家自然科学基金项目（81920108030）

通讯作者： 郑 刚，E-mail：zhenggang@fmmu.edu.cn

T06-0011

孕期全氟和多氟烷基物质暴露与子代神经行为结局的关联：母体叶酸补充和脐血5-甲基四氢叶酸水平的修饰作用

王苏苏[1*]，胡春萍[2,3*]，梁 馨[1*]，何丽君[4]，石洪军[5,6,7]，杨舒华[5]，卞吉[8]，张前龙[1]，敖俊杰[1]，李 斐[1]

（1. 上海交通大学医学院附属新华医院教育部和上海市儿童环境健康重点实验室，上海 200092；2. 西安交通大学附属红会医院脊柱外科，陕西 710054；3. 陕西省脊柱仿生治疗重点实验室，陕西 710054；4. 上海健康医学院医学技术学院，上海 201318；5. 西湖大学医学院，浙江 杭州 310030；6. 浙江省生长调控与转化研究重点实验室，西湖大学生命科学学院，浙江 杭州 310030；7. 西湖实验室，浙江 杭州 310024；8. 悉尼大学悉尼医学院Kolling研究所，澳大利亚新南威尔士州）

摘要：目的 探讨孕期全氟和多氟烷基物质（PFAS）暴露与子代神经行为发育的关联，并评估母体叶酸补充及脐血红细胞5-甲基四氢叶酸（5-MTHF）水平的潜在修饰作用。**材料和方法** 纳入上海出生队列1 267对母子。采用高效液相色谱-串联质谱法测定孕早期母体血浆中10种PFAS和脐血红细胞5-MTHF水平，并通过问卷收集孕早期及全孕期叶酸补充信息。分别采用Bayley婴幼儿发育量表第3版和长处与困难问卷评价子代2岁及4岁神经行为发育。采用多变量线性回归、分层与交互分析评估单一PFAS效应及叶酸修饰作用，并以Johnson-Neyman分析刻画连续5-MTHF水平下的条件效应；采用加权分位数和回归及分位数g计算评估PFAS混合暴露效应。**结果** 校正混杂因素后，母体PFDA、PFNA和PFUA水平升高与子代认知评分降低相关，β（95%CI）分别为−8.87（−13.30，−4.44）、−10.90（−15.90，−5.84）和−11.70（−16.40，−6.96）；PFDA、PFNA和PFUA亦与语言评分降低相关，β（95%CI）分别为−4.64（−7.93，−1.36）、−6.20（−9.94，−2.46）和−5.03（−8.55，−1.51）。叶酸补充分层显示，未补充者中PFNA和PFUA与认知评分的负向关联最强，而偶尔或每日补充者中的关联总体减弱或无统计学意义；相应交互作用P值分别<0.001和0.026。较低脐血5-MTHF水平下，多种PFAS与认知、语言及适应行为的不利关联更明显，随5-MTHF水平升高总体趋于减弱。混合暴露分析总体未见显著关联。**结论** 孕期PFDA、PFNA和PFUA暴露可能与子代认知和语言发育不良有关。母体叶酸状态可能修饰PFAS与子代神经发育的关联，较高叶酸水平下部分不利关联有所减弱，但相关结果属于探索性发现，仍需在不同人群中进一步验证。

关键词： 全氟和多氟烷基物质；孕期暴露；神经发育；5-甲基四氢叶酸；出生队列

通讯作者： 梁 馨，E-mail：15345208309@163.com

*共同第一作者.

T06-0012

circTNIK通过GRP78介导的内质网应激及抑制Ⅰ型干扰素信号促进碳纳米管诱导的肺癌发生

杨喜亮，彭文龙，陈可歆，刘　雯*

摘要：目的　碳纳米管（carbon nanotubes, CNTs）因其优异的物理化学性质被广泛应用于工业制造及生物医学领域，但长期暴露可能诱导肺组织慢性炎症、纤维化甚至肿瘤发生。环状RNA（circular RNAs，circRNAs）近年来被发现参与环境暴露相关肿瘤发生过程，但其在CNTs诱导肺癌发生中的作用及调控机制尚未明确。本研究旨在探讨circTNIK在CNTs诱导肺上皮细胞恶性转化及肺癌发生中的作用，并阐明其潜在分子机制。**方法**　建立CNTs长期暴露诱导的人肺上皮细胞恶性转化模型，通过转录组测序筛选差异表达circRNAs，并对circTNIK的表达及环状结构特征进行验证。通过circTNIK敲低及过表达，结合细胞增殖、克隆形成、迁移侵袭及体内成瘤实验评价其对恶性表型的影响。采用RNA pull-down、RNA免疫沉淀（RIP）、荧光共定位、FRET及免疫共沉淀等方法分析circTNIK与GRP78的相互作用及其对未折叠蛋白反应（UPR）的调控机制。同时，建立CNTs诱导的小鼠肺部病变模型，并结合移植瘤模型及临床肺癌组织样本，验证circTNIK的体内作用及临床相关性。**结果**　长期CNTs暴露诱导肺上皮细胞恶性转化，并显著上调circTNIK表达。circTNIK过表达促进CNTs转化细胞增殖、迁移、侵袭及皮下成瘤能力，而敲低circTNIK则显著抑制上述恶性表型。机制研究发现，circTNIK可直接结合内质网分子伴侣GRP78的C端结构域，干扰GRP78与UPR传感器ATF6、IRE1α和PERK的相互作用，促进UPR激活并维持内质网应激，从而促进细胞恶性转化。同时，circTNIK上调GRP78表达并促进其部分核转位，核内GRP78竞争性结合ID2，阻断ID2与NF-κB亚基p65的相互作用，抑制NF-κB/IRF3信号及Ⅰ型干扰素（IFN-Ⅰ）介导的抗肿瘤免疫反应。动物实验显示，circTNIK高表达伴随M2型巨噬细胞募集增加及$CD8^+$ T细胞浸润减少。临床肺癌组织分析进一步显示，circTNIK表达与GRP78表达呈正相关，与IFN-I信号活性呈负相关。**结论**　本研究揭示了circTNIK在CNTs诱导肺癌发生中的关键作用。circTNIK通过与GRP78相互作用，一方面促进持续性内质网应激，另一方面抑制IFN-I介导的抗肿瘤免疫反应，从而共同促进CNTs诱导的肺上皮细胞恶性转化及肺癌发生。本研究为阐明环境纳米颗粒暴露相关肺癌的发生机制提供了新的理论依据，并为其早期风险评估和干预提供了潜在的分子标志物和治疗靶点。

关键词：碳纳米管；circTNIK；GRP78；内质网应激；Ⅰ型干扰素

通讯作者：刘　雯，E-mail：luiwen@gzhmu.edu.cn

T06-0013

双酚S通过ERβ/NMDAR-Ca^{2+}-ERK通路阻滞人胚胎干细胞神经分化的机制研究

刘　耀[1,2]，周泳汝[1,3]，彭琳岚[1,2]，李晓蒙[1,2]，倪梦梅[1,2*]，陈锦瑶[1,2*]

〔1. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院，成都　610041；2. 主动健康与食品营养安全四川省重点实验室，成都 610041；3. 重庆市第十三人民医院临床营养科（重庆老年病医院），重庆　400050〕

摘要：目的　基于前期人胚胎干细胞神经分化模型研究，验证双酚S（BPS）是否通过雌激素受体（ER）和N-甲基-D-天冬氨酸受体（NMDAR）介导的Ca^{2+}信号通路激活下游细胞外信号调节激酶（ERK）级联反应，从而扰乱神经细胞分化。**材料与方法**　基于人胚胎干细胞（hESC-H9）建立神经分化模型。根据前期剂量筛

选，设置溶剂对照组（0.1% DMSO）、BPS处理组（375 μmol·L^{-1}）及三个抑制剂干预组（BPS 375 μmol·L^{-1}+ER抑制剂ICI 182780、BPS 375 μmol·L^{-1}+ERK抑制剂U0126、BPS 375 μmol·L^{-1}+NMDAR抑制剂MK801）。将神经分化过程分为三个阶段（阶段一：0 ~ 7 d；阶段二：8 ~ 21 d；阶段三：0 ~ 21 d）进行染毒。采用高内涵细胞成像分析系统检测神经细胞形态（神经元分支、分支节点数、突触数量）及细胞内Ca^{2+}荧光强度；通过qPCR和WB检测ERβ（ESR2）、NMDAR（GluN2A、GluN2B）、ERK（MAPK1、MAPK3）、凋亡相关因子（Bax、Bcl-2）、炎症因子（IL-1β、IL-4、IL-6）及小胶质细胞标志物Iba1等关键基因和蛋白的表达。**结果** BPS显著减少神经突起分支节点数、根节点数及突触数量（$P < 0.05$），同时升高ESR2、GluN2A/B、MAPK1/3的mRNA及蛋白表达（$P < 0.05$），且细胞内Ca^{2+}平均荧光强度显著增加（$P < 0.01$），Iba1的荧光强度升高（$P < 0.05$），阶段二、三的IL-1β、IL-4、IL-6等促炎因子的表达上调（$P < 0.05$），Bax/Bcl-2比值升高（$P < 0.05$）。而ER和NMDAR抑制剂可显著下调ESR2、GluN2A/B、MAPK1/3的表达，并降低Ca^{2+}荧光强度（$P < 0.05$）；三个抑制剂组均能降低Iba1的荧光强度及下调IL-1β、IL-4、IL-6等促炎因子表达（$P < 0.05$或$P < 0.01$），并部分逆转突触数量减少（$P < 0.05$）。ER和NMDAR抑制剂能显著增加神经根节点数及分支节点数（$P < 0.05$或$P < 0.01$）。**结论** BPS可激活ERβ/NMDAR-Ca^{2+}-ERK通路，导致神经元细胞内钙超载，进而激活胶质细胞并促进炎症因子分泌，介导神经细胞凋亡，并最终导致神经突触数量减少及功能异常，从而阻滞神经分化。

关键词： 双酚S；人胚胎干细胞；神经分化；ERβ；NMDAR；ERK通路；神经发育毒性

通讯作者： 倪梦梅，E-mail：mengmei-ni@foxmail.com

T06-0014

SLC7A11介导的铁死亡和双硫死亡在纳米银神经毒性中的机制研究

牛书彦*，郭孟昊，杨海涛，秦 鑫，谷仕艳，赵 媛，何作顺，薛玉英
（大理大学公共卫生学院，云南 大理 671003）

摘要：目的 探讨溶质载体家族7成员11（SLC7A11）在纳米银颗粒（AgNPs）致小鼠海马神经元损伤中所介导的程序性细胞死亡模式转换及机制，重点阐明从早期双硫死亡向晚期铁死亡动态演变的分子路径。**材料和方法** 对20 nm AgNPs进行TEM、动态光散射及ICP-MS表征。体内实验：ICR小鼠经鼻腔滴注AgNPs（5、50 mg·kg^{-1}）或$AgNO_3$（0.4 mg·kg^{-1}）连续28 d，并设28 d恢复期；ICP-MS测定脑区银分布，Morris水迷宫和旷场实验评价行为，尼氏染色及TEM观察海马超微结构，检测谷胱甘肽（GSH）、丙二醛（MDA）、Fe^{2+}及铁死亡相关蛋白（GPX4、SLC7A11、ACSL4、COX2等）。体外实验：以HT22海马神经元为模型，暴露于AgNPs（2 ~ 8 mg·L^{-1}）不同时间（24、48、72 h），检测细胞活力、线粒体膜电位、脂质过氧化和铁水平；使用铁死亡抑制剂DFO和Fer-1进行干预验证。为明确死亡模式转换，分别设置体内1 d与28 d、体外急性至亚急性时间点，检测胱氨酸摄取、$NADP^+$/NADPH比值、葡萄糖摄取、GLUT1表达及F-actin骨架；使用双硫死亡抑制剂TCEP和SLC7A11 siRNA，结合SERS分析AgNPs与胱氨酸相互作用。**结果** AgNPs在海马区显著蓄积且清除缓慢，引起持续的空间学习记忆损伤及线粒体皱缩、嵴断裂。脑组织GSH下降，MDA与Fe^{2+}升高，SLC7A11和GPX4下调，ACSL4和COX2上调，表明铁死亡被激活。体外HT22细胞中AgNPs诱导剂量依赖性脂质过氧化和铁蓄积，DFO和Fer-1显著逆转毒性。时间梯度实验揭示：暴露早期（体外24 h/体内1 d）SLC7A11表达上调，促进胱氨酸过度摄取、NADPH耗竭、GLUT1下调及F-actin塌陷，TCEP能有效保护，提示发生双硫死亡；随暴露时间延长（48 ~ 72 h及28 d），SLC7A11表达转为下调，铁死亡特征占主导，此时TCEP保护作用消失，而铁死亡抑制剂仍有效。沉默SLC7A11可阻断早期双硫死亡。SERS证实AgNPs与胱氨酸长时间孵育能使双硫键断裂并形成Ag-S复合物，削弱双硫应激，为死亡模式转换提供化学基础。**结论** AgNPs神经毒性中存在SLC7A11介导的由早期双硫死亡向晚期铁死亡的时序性转换，靶向SLC7A11或相应死亡通路可有效干预，为纳米银神经毒性机制和防护策略提供了新靶点。

关键词：纳米银；神经毒性；铁死亡；双硫死亡；脂质过氧化
基金项目：国家自然科学基金（82273674）；江苏省研究生科研创新计划（KYCX21_0165）
第一作者：牛书彦，E-mail：1148641976@qq.com

T06-0015

基于脑区分子图谱行为动态分析探究低剂量铅暴露诱导类ADHD的机制

何梓溢[1,2]，燕凌宇[1,2]，欧阳璐[1,2,3*]，谢　杰[1,2]，杜桂花[1,2]，周繁坤[1,2]，冯　昶[1,2]，范广勤[1,2*]
（1. 南昌大学公共卫生学院，南昌　330006；2. 疾病预防与公共卫生江西省重点实验室，南昌　330006；
3. 第四军医大学军事预防医学系军队劳动与环境卫生学教研室，陕西省环境健康危害评估与防护重点实验室，特殊作业环境危害评估与防治教育部重点实验室，第四军医大学，西安　710000）

摘要：目的　注意缺陷多动障碍（ADHD）的临床表现和病因具有高度异质性，发育期低剂量铅暴露是ADHD最明确的环境风险因素之一，然而，铅诱导的ADHD样行为与遗传性ADHD在行为调控的发育轨迹与分子基础上是否呈现表型收敛而机制分化，尚不清楚。本研究拟以自发性高血压大鼠（SHR）作为遗传型ADHD参照模型，通过对比解析铅暴露特异性的行为动态模式与关键脑区分子靶点。**材料和方法**　F0代母鼠妊娠期及哺乳期经饮水暴露醋酸铅（10 mg·L^{-1}），子代断乳后自行饮水铅暴露至成年（3.5 mg·L^{-1}）。于子代大鼠幼年期和成年期，应用线性混合模型与广义加性混合模型评估其在旷场、高架十字迷宫、新物体识别、Y迷宫、水迷宫、三箱交互实验中行为的动态变化特征及发育轨迹变化。通过网络毒理学策略整合CTD、DisGeNET、TTD、T3DB及STITCH数据库，筛选铅暴露与ADHD的交集靶点，构建蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络以预测核心靶点及信号通路，并采用Western blot验证前额叶皮层、海马及杏仁核脑区核心蛋白表达。**结果**　行为学结果显示，铅暴露大鼠与SHR大鼠在幼年期均表现出多动与冲动表型，但动态特征存在差异，铅暴露组表现为随实验进程均匀增加的活动模式，而SHR组呈实验初期急剧升高后趋缓的时序特征。成年期后，铅暴露组多动及冲动表型缓解，甚至出现趋避冲突行为的逆转性变化，而SHR组冲动表型持续存在。在新物体识别与Y迷宫实验中，铅暴露组表现为幼年期整体认知功能降低但随年龄缓解的趋势，而SHR组则呈现注意力维持缺陷且随龄进行性加剧。水迷宫反转学习任务中，SHR组认知灵活性缺陷显著，而铅暴露组认知灵活性表现出随年龄下降的趋势。社交行为方面，铅暴露组幼年期呈现社交倾向整体增强，SHR组则表现为后期社交倾向的进行性衰减，两组趋势均持续至成年。分子层面，铅暴露与SHR所致ADHD样表型富集于不同脑区与分子通路，铅暴露诱导多动冲动及社交异常的关键脑区为海马，由AMPA受体亚基GluA1介导；SHR多动冲动的关键脑区为前额叶和杏仁核，由蛋白激酶Cα显著上调介导，社交缺陷则由杏仁核cAMP反应元件结合蛋白显著下调介导。两模型共同通过降低前额叶皮层代谢型谷氨酸受体5（mGluR5）及突触后密度蛋白95（PSD-95）表达，导致代谢型谷氨酸信号减弱及突触支架功能受损，构成认知障碍的共同分子基础；其中SHR对mGluR5和PSD-95的损害范围延伸至海马，呈双脑区受累模式。**结论**　发育期低剂量铅暴露与遗传因素虽可产生表型相似的ADHD样行为，但二者在行为动力学轨迹、发育可塑性及多脑区分子机制上存在系统性分离。本研究为环境暴露相关ADHD的早期识别及基于病因的精准干预策略提供了实验依据。

关键词：铅暴露；ADHD；发育神经毒性；行为动力学
基金项目：国家自然科学基金（82373616）；国家自然科学基金（82360653）；国家自然科学基金82304188）；国家自然科学基金（82404307）
通讯作者：范广勤，E-mail：fanguangqin@ncu.edu.cn

T06-0016

Single-cell transcriptomic analysis reveals autophagy-associated vulnerability of dopaminergic neurons after atrazine exposure

Yingjie Zhou[1]*, Minglian Pan[1]*, Xinyu Yuan[1], Jingxia Wei[1], Yongjie Ma[1], Jinhao Wan[1], Yan Sun[1, 2]*
(1. School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposomics and Entire Lifecycle Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract: OBJECTIVE Atrazine (ATZ) is a widely used triazine herbicide with potential neurotoxic effects, but the cell-type-specific responses of midbrain dopaminergic neurons to ATZ exposure remain poorly defined. **METHODS** In this study, we applied single-cell RNA sequencing to midbrain tissues from adult mice exposed to ATZ for 28 days to characterize transcriptional alterations associated with dopaminergic neuronal injury. **RESULTS** ATZ exposure reshaped the transcriptional profile of dopaminergic neurons and induced an early compensatory activation of genes involved in dopamine synthesis, vesicular transport, reuptake, and receptor signaling, including Th, Slc18a2, Slc6a3, and Drd2. Programmed cell death module scoring revealed a significant increase in autophagy-associated death signatures after ATZ exposure. Subpopulation analysis further showed that substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons exhibited stronger programmed cell death and autophagy-related responses than ventral tegmental area dopaminergic neurons, indicating selective vulnerability within the midbrain dopaminergic system. Pseudotime trajectory analysis suggested a dynamic transition from compensatory dopaminergic activation to increased autophagy-related gene expression and altered neuronal state. Integrated gene regulatory network inference identified a putative Th-Atg5 regulatory relationship linking dopaminergic functional disturbance with autophagy-associated injury. Immunofluorescence validation confirmed increased Slc18a2 and LC3B expression in dopaminergic neurons, particularly in the substantia nigra pars compacta. **CONCLUSION** These findings provide single-cell evidence that ATZ exposure induces selective dopaminergic neuronal injury characterized by compensatory activation, autophagy-associated vulnerability, and regional heterogeneity, offering new insight into the neurotoxic mechanisms of environmental herbicide exposure.

Corresponding author: Yan Sun, E-mail: 13946167049@163.com
*Co-first author.

T06-0017

METTL1介导的m7G修饰在氯化钴诱导神经毒性中的作用及机制

汤建平[1]，任亚鹏[1]，周进福[1]，李煌元[2]
（1. 福建省妇幼保健院；2. 福建省疾病预防控制中心，福州 350000）

摘要：目的 钴是阿尔茨海默病的潜在环境诱因之一，m7G修饰改变可能是神经退行性病变的重要参与因素，但其在环境神经毒物诱导神经损伤中的作用尚不明确。本研究旨在利用RNA表观转录组学结合基因工程技术探讨氯化钴处理对H4细胞m7G修饰的影响，进而阐明METTL1介导的m7G修饰在氯化钴所致神经毒性中的作用及机制。**方法** 以H4细胞为研究对象，采用氯化钴处理建立体外神经毒性模型；采用Western Blot和RT-qPCR检测甲基转移酶METTL1和WDR4的表达水平；取氯化钴处理后的细胞行m7G RNA甲基化免疫沉淀测序（MeRIP-seq）及转录组测序（RNA-seq）；构建METTL1过表达H4细胞株，经氯

化钴处理后采用RT-qPCR检测RUNX2、RGMA和UNC5C等神经退行性疾病相关基因的表达水平；通过mRNA稳定性实验检测靶基因mRNA降解情况，并采用MeRIP-qPCR验证靶基因转录本的m7G修饰水平变化。采用TMRE染色检测细胞凋亡水平。**结果** 氯化钴处理导致甲基转移酶METTL1和WDR4表达水平降低，m7G修饰水平下降。MeRIP-seq结果显示，氯化钴处理后m7G修饰特征发生显著改变，包括序列基序、基因组分布和峰密度。差异m7G甲基化基因主要富集于神经系统功能调控、神经递质转运、神经元投、轴突发生及导向等通路。MeRIP-seq和RNA-seq联合分析表明，氯化钴处理可致中枢神经系统功能及神经退行性疾病通路相关基因的m7G差异甲基化和差异表达。METTL1过表达通过调控mRNA降解逆转氯化钴诱导的RUNX2、RGMA和UNC5C表达下调。MeRIP-qPCR证实，氯化钴暴露显著降低靶基因转录本上的m7G修饰水平，而METTL1过表达可恢复m7G修饰。此外，METTL1过表达可减轻氯化钴诱导的早期细胞凋亡。**结论** 氯化钴通过下调METTL1和WDR4表达影响神经退行性疾病相关基因的m7G修饰，进而调控靶基因mRNA稳定性及表达水平。

关键词： m7G修饰；RNA甲基化；神经毒性；氯化钴；mRNA稳定性

基金项目：国家自然科学基金项目（82404297）；福建省自然科学基金项目（2024J08267）

通讯作者：李煌元，E-mail：fmulhy@163.com

T06-0018

甲基苯丙胺通过诱导神经元铁死亡加剧AD样病理及认知损伤的机制研究

陶代菊[1]，孙荣基[1,2]，张　莉[1]，申　莹[1]，陈新利[1]，杨仁华[1]，杨　媛[1]，沈志强[1]，曾晓峰[1]，陈　鹏[1]，何　波[1]

（1. 昆明医科大学药学院/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，云南　昆明　650500；2. 云南省药物依赖防治研究所，云南　昆明　650228）

摘要：目的 甲基苯丙胺（METH）是一种具有高度神经毒性的精神兴奋剂。本研究旨在系统验证METH暴露是否通过诱导神经元铁死亡并加速AD样病理进展。**方法** 综合运用网络毒理学、GBD数据库、人外周血转录组测序、人脑类器官单细胞转录组、GPX4虚拟基因敲除分析、5xFAD转基因小鼠模型及铁死亡抑制剂Ferrostatin-1（Fer-1）干预验证等方法，系统评估METH诱导铁死亡加速AD样病理的分子机制。**结果** 网络毒理学预测METH具有高度神经毒性及高血脑屏障通透性，其潜在靶点与AD相关基因显著重叠，并显著富集于铁死亡通路。人外周血转录组分析显示，METH暴露者外周血中抗铁死亡基因显著下调，促铁死亡及AD风险基因显著上调，提示系统性铁死亡激活与AD风险升高。人脑类器官单细胞转录组分析进一步揭示METH暴露在星形胶质细胞和兴奋性神经元中引起细胞类型特异性铁死亡相关网络扰动，GPX4虚拟敲除分析确认GPX4为核心调控节点。体内实验证实，METH暴露显著加重5xFAD小鼠的学习记忆障碍，并促进海马和皮层中AD样病理改变。透射电镜显示METH诱导线粒体典型铁死亡特征，同时伴随脑组织Fe^{2+}蓄积、GSH耗竭、MDA升高、SOD活性下降，以及GPX4/SLC7A11/FTH1/FPN1蛋白下调和ACSL4上调。铁死亡特异性抑制剂Ferrostatin-1可显著逆转上述病理变化及行为缺陷，恢复GPX4、SLC7A11、FTH1、FPN1表达，提示铁死亡在METH诱导的AD样病理中发挥核心驱动作用。**结论** 本研究从网络毒理学、人外周血转录组、脑类器官单细胞转录组及5xFAD转基因动物模型系统证实，METH可通过诱导神经元铁死亡加剧AD样病理进展及认知功能障碍。靶向铁死亡通路为METH神经毒性的干预提供了新策略，也为外源性神经毒物暴露与神经退行性疾病之间的机制联系提供了重要依据。

关键词： 甲基苯丙胺；铁死亡；阿尔茨海默病；GPX4；脑类器官；神经毒性

通讯作者： 曾晓峰，E-mail：zxf2004033@163.com；陈　鹏，E-mail：chenpeng@kmmu.edu.cn

T06-0019

低氧环境下锰暴露诱导小胶质细胞发生铁自噬的机制研究

王慧婧[1,2]，李 然[2]，田豪杰[1,2]，王艳玲[1,2]，杨安怡[1,2]，王 涛[2]，郑 刚[1,2]
（1. 甘肃中医药大学公共卫生学院，甘肃 兰州 730000；2. 空军军医大学军事预防医学系劳动与环境卫生学教研室，特殊作业环境危害评估与防治教育部重点实验室，陕西省环境健康危害评估与防护重点实验室，陕西 西安 710032）

摘要：目的 探讨低氧环境下锰暴露对小胶质细胞铁自噬的促进作用及机制。**方法** 建立BV2细胞体外培养模型，暴露时间为24 h。实验分为对照组（Con）、低氧组（Hypoxia）和低氧（1%O_2）与锰（$MnCl_2$，50，100，200 μmol·L^{-1}）复合暴露组（Hypoxia+Mn 50 μmol·L^{-1}、Hypoxia+Mn 100 μmol·L^{-1}、Hypoxia+Mn 200 μmol·L^{-1}）。采用CCK-8法检测细胞活力；Western blot检测铁死亡和铁自噬相关蛋白（NCOA4、FTH1、LC3-Ⅱ/Ⅰ、p62、ATG5、GPX4、SLC7A11、PTGS2）表达；铁含量测定试剂盒检测细胞内总铁；硫代巴比妥酸法法检测细胞丙二醛（MDA）水平及脂质过氧化物（LPO）水平；DTNB速率比色法检测胞内谷胱甘肽（GSH）水平。**结果** 与低氧暴露组相比，低氧联合锰暴露组BV2细胞活力显著下降，而Fer-1可以显著抑制低氧、低氧复合锰暴露所引起的细胞活力降低（$P < 0.01$）。细胞内总铁、MDA、LPO水平均升高，GSH含量降低（$P < 0.01$）；GPX4、SLC7A11水平降低（$P < 0.05$）；提示低氧联合锰暴露可以诱导细胞发生铁死亡。低氧复合锰暴露组NCOA4蛋白水平上调，FTH1水平下降，LC3-Ⅱ/Ⅰ比值、ATG5和PTGS2蛋白水平升高，p62蛋白水平降低（$P < 0.05$），提示铁自噬通路发生激活。低氧单独作用时上述指标变化均弱于复合暴露组。**结论** 锰暴露可能加剧低氧环境诱导的小胶质细胞铁死亡，可能与促进NCOA4介导的铁自噬有关，而靶向铁自噬通路可能为低氧环境锰暴露神经毒性的干预提供新策略。

关键词： 低氧；锰暴露；小胶质细胞；铁自噬
基金项目： 国家自然科学基金项目（81920108030）
通讯作者： 郑 刚，E-mail：zhenggang@fmmu.edu.cn

T06-0020

hsa_circ_0008618通过LMNA介导镉诱导的人支气管上皮细胞恶性转化

吴知仁，杨丹祺，陈钰珊，付平艳，洪晓玫，蒋义国，李美珍*
（广州医科大学公共卫生学院化学致癌研究所，广东 广州 511436）

摘要：目的 镉被国际癌症研究机构（IARC）列为Ⅰ类人类致癌物，而呼吸道是其暴露的主要靶器官之一。长期镉暴露可诱导支气管上皮细胞功能异常和恶性转化，环状RNA（circRNA）介导的表观遗传调控在重金属毒性损伤中的作用虽已被证实，然而，其在镉暴露诱导细胞恶性转化中的具体分子毒理机制尚不明确。本研究旨在明确hsa_circ_0008618调控细胞恶性转化的分子机制，揭示表观遗传分子在镉诱导细胞恶性转化中的功能意义。**材料和方法** 构建支气管上皮细胞16HBE长期低剂量（10 μmol·L^{-1}）镉慢性染毒的恶性转化细胞模型，采用平板克隆、划痕实验、Transwell迁移侵袭实验分析细胞恶性表型；Western blot检测EMT标志物水平改变。筛选镉暴露差异表达的circRNA，干扰及过表达该circRNA，分析其对EMT及细胞功能调控作用。机制上，采用RNA pull down和RIP实验确定与circRNA结合的蛋白。开展功能回复实验，证实hsa_circ_0008618和下游靶蛋白对镉恶性转化细胞的功能调控作用。**结果** 低剂量（10 μmol·L^{-1}）镉暴露90代，可诱导支气管上皮细胞恶性转化及EMT指标改变。通过测序数据分析，确定hsa_circ_0008618为具有细胞恶转调控潜能的circRNA。镉暴露后hsa_circ_0008618表达水平升高，敲低hsa_circ_0008618可抑制镉恶性转化细胞的的EMT、迁移侵袭，过表达则促进上述细胞表型。在机制上，发现LMNA蛋白与hsa_circ_0008618直接结合，且hsa_circ_0008618反向调控LMNA蛋白丰度。LMNA

作为核染色质稳定的关键蛋白，敲低其可促进镉恶性转化细胞的的EMT、迁移侵袭，过表达则相反。功能回复实验表明，LMNA过表达，能够显著逆转hsa_circ_0008618过表达促进的迁移侵袭。**结论** 长期低剂量镉暴露可诱导支气管上皮细胞的恶性转化，且hsa_circ_0008618促进细胞的恶性表型。核染色质稳定蛋白LMNA作为hsa_circ_0008618的下游靶标分子，参与其对镉诱导细胞恶性转化的表型调控。本研究从表观遗传毒理的角度阐释镉致呼吸系统损伤的新机制，为镉暴露相关健康危害的预防和控制提供潜在分子靶点。

关键词： 镉；hsa_circ_0008618；LMNA；上皮间质转化；细胞恶性转化

基金项目： 国家自然科学基金（82404303）；广州市科技局基础与应用基础研究项目（SL2024A04J01690）

通讯作者：李美珍，E-mail：limeizhen@gzhmu.edu.cn

T06-0021

LPCAT3在低剂量铅汞镉混合暴露诱导小鼠海马神经元铁死亡中的作用及机制

谢 杰[1,2]，刘媛媛[1,2]，杨 硕[1,2]，李 琦[1,2]，李 玥[1,2]，燕凌宇[1,2]，韦佩祁[1,2]，欧阳璐[1,2]，杜桂花[1,2]，周繁坤[1,2]，冯 昶[1,2]，范广勤[1,2]

（1. 南昌大学公共卫生学院，江西 南昌 330006；2. 疾病预防与公共卫生江西省重点实验室，江西 南昌 330006）

摘要：目的 环境重金属混合暴露是普遍存在的公共卫生问题。本课题组前期体内实验证实，长期低剂量铅汞镉混合暴露导致小鼠神经元铁死亡，但分子机制尚不清楚。本研究旨在探究低剂量铅汞镉混合暴露诱导神经元铁死亡的作用及机制。 **方法** 以小鼠海马神经元HT22细胞为模型，参照一般人群血铅、汞、镉负荷水平，设置1×MM（Pb 0.04 μmol·L^{-1}、Hg 0.003 μmol·L^{-1}、Cd 0.002 μmol·L^{-1}）和5 × MM（即5倍1×MM）染毒组。采用CCK-8、FerroOrange探针、C11-BODIPY探针、MDA与谷胱甘肽生化检测、透射电镜及Western Blot，从铁代谢、脂质过氧化及抗氧化能力三方面评估铁死亡的生化与形态学指标，同时分别给予去铁胺干预、LPCAT3敲低及内质网-线粒体偶联抑制剂处理，以验证其铁死亡机制。 **结果** 与Control组相比，1 × MM及5 × MM组HT22细胞活力呈浓度依赖性下降（$P < 0.05$）；FerroOrange荧光信号增强，细胞内Fe^{2+}蓄积增加（$P < 0.05$），同时铁离子转运蛋白FPN1蛋白表达下调、TFR1蛋白表达上调（$P < 0.05$），提示低剂量铅汞镉混合暴露引起细胞内Fe^{2+}转出受阻且摄取增加；C11-BODIPY氧化态/还原态比值升高，丙二醛MDA含量增加，4-HNE蛋白荧光增强（$P < 0.05$），LPCAT3蛋白表达呈浓度依赖性上调（$P < 0.05$），同时GSH含量降低、GSSG含量升高，GSH/GSSG比值下降（$P < 0.05$），GPX4和xCT蛋白表达下调（$P < 0.05$），提示低剂量重金属混合暴露引起细胞脂质过氧化水平升高，抗氧化能力降低。透射电镜显示部分线粒体出现嵴减少及外膜密度增高等改变，内质网-线粒体膜间距呈缩短，内质网-线粒体偶联数量增加。利用去铁胺处理和敲低LPCAT3蛋白后，Fe^{2+}蓄积和脂质过氧化水平显著减轻，GSH和GPX4表达部分恢复，同时内质网-线粒体偶联数量减少。此外，使用内质网-线粒体偶联抑制剂后，低剂量铅汞镉混合暴露所致细胞内Fe^{2+}蓄积减少，脂质过氧化水平降低，同时GSH含量及GPX4蛋白表达显著回升，提示阻断内质网-线粒体偶联可有效缓解该混合暴露诱导的神经元铁死亡。 **结论** LPCAT3可能通过调控内质网-线粒体偶联参与低剂量重金属铅汞镉混合暴露诱导的神经元铁死亡。

关键词： 低剂量重金属；混合暴露；铁死亡；LPCAT3；内质网-线粒体偶联

基金项目： 国家自然科学基金（82373616）；国家自然科学基金（82304188）；国家自然科学基金（82560652）；国家自然科学基金（82360653）；国家自然科学基金（82473676）；江西省自然科学基金（20252BAC240073）

通讯作者：范广勤，教授，E-mail：fanguangqin@ncu.edu.cn

T06-0022

银纳米颗粒通过sTREM2调控小胶质细胞炎性极化诱导细胞铁死亡的机制研究

杨海涛，郭孟昊，刘晨雨，牛书彦，薛玉英
（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 银纳米颗粒（AgNPs）广泛应用于食品包装、医疗器械及纺织品等领域，释放后可经多途径暴露并在脑内长期蓄积，构成潜在神经健康风险。铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式，近年被证实在AgNPs肝毒性与肺毒性中发挥关键作用，但其在神经毒性中的启动机制尚不明确。本研究旨在验证AgNPs是否通过抑制可溶性髓样细胞触发受体2（sTREM2）生成，驱动小胶质细胞促炎极化，进而经NF-κB信号通路诱发神经细胞铁死亡。**材料与方法** 采用雄性C57BL/6小鼠（尾静脉注射AgNPs 0、5、50 mg·kg^{-1}，每3天1次，共10次）及HMC3小胶质细胞（AgNPs 50 ~ 200 mg·L^{-1}处理48 h）作为体内外模型。另设Fer-1（铁死亡抑制剂）、sTREM2活性肽、PDTC（NF-κB抑制剂）及塞来昔布（COX-2抑制剂）干预组。通过旷场/高架十字迷宫实验评估小鼠行为；HE染色和透射电镜观察脑组织及细胞超微结构；ICP-MS测定脑银含量；ELISA检测sTREM2及炎性因子；荧光探针检测ROS、脂质过氧化和线粒体膜电位（MMP）；生化法检测Fe^{2+}、MDA、GSH；Western blot检测铁死亡相关蛋白、极化标志物（iNOS、CD206）和NF-κB通路蛋白。建立HMC3-SH-SY5Y条件培养基共培养体系，验证小胶质细胞炎症分泌对神经元铁死亡的直接驱动作用。**结果** AgNPs可显著蓄积于小鼠脑组织，并导致自主探索行为减少。大脑神经元出现核固缩、线粒体嵴断裂及膜破裂等退行性改变。体内外一致表明，AgNPs引发Fe^{2+}超载、MDA升高、GSH耗竭，并上调TFRC、ACSL4、COX-2表达，下调SLC7A11、GPX4表达，证实铁死亡被激活。机制层面，AgNPs剂量依赖性地抑制小鼠血清和HMC3细胞培养上清中sTREM2水平；伴随NF-κB磷酸化增强，小胶质细胞向M1表型偏移（iNOS升高、CD206降低），IL-1β、TNF-α释放增加，IL-10、TGF-β分泌受抑。外源性sTREM2补充、PDTC或塞来昔布干预均可逆转上述促炎状态，并显著减轻AgNPs所致的Fe^{2+}蓄积和脂质过氧化，同时恢复铁死亡相关蛋白表达平衡。共培养实验进一步证实，经AgNPs刺激的小胶质细胞可持续释放促炎因子，诱导未直接接触AgNPs的SH-SY5Y神经元发生铁死亡，提示炎症信号足以独立启动该死亡通路。**结论** AgNPs暴露通过下调sTREM2水平，解除对小胶质细胞NF-κB炎症信号的约束，驱动促炎极化，继而破坏细胞内铁稳态与氧化还原平衡，最终启动铁死亡级联反应。sTREM2在此过程中构成炎症与铁死亡之间的关键分子桥梁，其补充或下游NF-κB/COX-2通路的阻断均可有效中断该毒性链条。本研究为理解AgNPs神经毒性的细胞与分子基础提供了新视角。

关键词： 银纳米颗粒；小胶质细胞；神经毒性；sTREM2；神经炎症；铁死亡
基金项目： 国家自然科学基金（82273674）
通讯作者： 薛玉英，E-mail：yyxue@seu.edu.cn

T06-0023

高环PAHs暴露与人群轻度认知功能障碍的关联特征及关键介导通路解析

赵亭怡，闫晨霞，王忆豪，薛丹宇，王 馨，李 新，张红梅*
（山西医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室，太原 030001）

摘要：目的 明确多环芳烃（PAHs）暴露与人群认知功能障碍的关联特征，解析炎症因子与脑源性神经营养因子（BDNF）在该关联中的独立及序贯介导作用，识别煤炭环境暴露场景下诱导轻度认知功能障碍（MCI）的关键污染物，为区域人群神经健康风险的靶向防控提供实验依据。**方法** 共纳入993名研究对象，其中环境高暴露组559人、低暴露对照组434人。采用蒙特利尔认知评估量表（MoCA）完成MCI流行病学筛查，通过气相色谱-质谱联用法（GC-MS）同步检测血浆16种PAHs与8种尿羟基化多环芳烃（OH-PAHs）

的内暴露水平，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）定量血浆 IL-1β、TNF-α、hs-CRP、PGE2 四类炎症因子及 BDNF 浓度，经 Z 值标准化构建总炎症标志物评分（TIMS）。联合应用多元线性回归、logistic 回归、限制性立方样条（RCS）回归、贝叶斯核机器回归（BKMR）与分位数 g 计算（QGC）模型系统解析 PAHs 的暴露效应与剂量-反应关系，通过决策曲线分析（DCA）与受试者工作特征（ROC）曲线评价生物标志物的诊断效能，采用中介分析验证炎症因子与 BDNF 的作用通路。**结果** 高暴露组人群的 $\sum_{11}$PAHs、$\sum_{8}$OH-PAHs 内暴露水平与 MCI 患病率（34.70% vs. 26.73%）均显著高于对照组；PAHs 暴露与 MoCA 评分下降呈明确的剂量依赖性关联，血浆 PAHs 的认知损伤效应呈线性特征，尿 OH-PAHs 的效应呈非线性特征，高环 PAHs（HR-PAHs）为核心毒性贡献组分，其中 BbF、BkF、Flt 为血浆中损伤效应最强的 PAHs 单体，2-OHNap、2-OHFlu、1-OHPyr 为尿中毒性最高的羟基代谢产物。高暴露组人群 TNF-α、hs-CRP、PGE2 水平显著升高，BDNF 水平显著降低；升高的 TIMS、TNF-α、PGE2 可显著提升 MCI 发生风险，BDNF 则表现为明确的神经保护作用。DCA 与 ROC 分析证实，炎症标志物与 BDNF 的联合检测组合（尤其纳入 PGE2 的组合）具备最优的 MCI 早期筛查效能。中介分析进一步验证，TIMS、PGE2、BDNF 可独立介导 PAHs 诱导的 MoCA 评分下降，同时 TIMS-BDNF、PGE2-BDNF 的序贯通路也存在显著介导效应，且上述效应在高环 PAHs 暴露亚组中表现更为突出。**结论** 明确多环芳烃（PAHs）暴露与人群认知功能障碍的关联特征，解析炎症因子与脑源性神经营养因子（BDNF）在该关联中的独立及序贯介导作用，识别煤炭环境暴露场景下诱导轻度认知功能障碍（MCI）的关键污染物，为区域人群神经健康风险的靶向防控提供实验依据。

关键词： 多环芳烃；炎症因子；脑源性神经营养因子；轻度认知功能障碍；中介分析

通讯作者： 张红梅，E-mail：hm.zhang@sxmu.edu.cn

T06-0024

烟草暴露与老年人认知障碍的关系及风险预测模型构建：一项机器学习分析与实验验证

徐堃宇，张青碧，柏　珺，王海兰*

（西南医科大学公共卫生学院，四川　泸州　646000）

摘要：目的 烟草暴露与认知障碍之间的关联已得到充分证实，但基于人群的证据仍较为缺乏。此外，烟草相关风险因素具有高度复杂性，这一特点对烟草诱导性认知障碍预测模型开发形成了阻碍。本研究整合机器学习（ML）、人群水平分析与实验验证，旨在开发基于机器学习的烟草相关认知障碍早期诊断与预测模型，明确其关键影响因素，并证实烟草暴露对认知功能的损害作用。**材料和方法** 本研究基于美国国家健康与营养调查（NHANES）数据库的 1 908 个样本，采用 4 种特征选择算法、15 种机器学习算法及 11 个不同特征集，构建了 660 个机器学习模型。通过沙普利可加解释（shapley additive explanations）分析识别最重要的烟草相关特征。基于多变量逻辑回归确定的独立预测因子，整合烟草相关因素与其他非烟草人群因素，构建融合模型。实验验证部分，对 6 月龄 C57BL/6J 小鼠暴露于 300 mg/m^3 总颗粒物（TPM）香烟烟雾（CS）中 24 周，随后进行行为学评估。**结果** 基于烟草暴露因素预测认知障碍的最优模型为通过方差分析（ANOVA）筛选 24 个特征的 XGBoost 分类器，其在测试集中的曲线下面积（AUC）为 0.703。SHAP 分析显示，戒烟时长、末次吸烟年龄、血清可替宁、每日香烟消耗量及尿总 4-（甲基亚硝胺基）-1-（3 - 吡啶基）-1 - 丁醇（NNAL）为排名前五的预测特征。由此得到的机器学习衍生评分（MLScore）与认知障碍呈强相关（调整后比值比［aOR］= 12.38）。此外，纳入年龄、高血压、教育程度、收入等人口统计学和临床数据的融合模型性能显著优于仅含烟草因素的模型，其测试集 AUC 达 0.799。为提供生物学合理性，实验证实慢性香烟烟雾暴露可诱导小鼠认知障碍。**结论** 基于烟草暴露的机器学习模型可准确预测老年人认知障碍。香烟烟雾暴露动物模型证实了烟草暴露与认知障碍之间的因果关系。本研究为认知障碍的有效预防提供了新工具与新视角。

关键词： 烟草暴露；机器学习；国家健康与营养检查调查（NHANES）；认知障碍；风险预测
通讯作者： 王海兰，E-mail：wanghailan0301@swmu.edu.cn

T06-0025

CypD调控线粒体炫在氟发育神经毒性中的机制研究

王 妍[1,2]，陶 玲[1]，王仕齐[1]，赵 倩[1]
（1. 山西医科大学公共卫生学院，山西 晋中 030600；2. 黑龙江省疾病预防控制中心，
黑龙江 哈尔滨 150000）

摘要：目的 探讨亲环素D（cyclophilin D, CypD）调控线粒体炫在氟化钠（sodium fluoride, NaF）导致PC12细胞存活率下降中的作用机制。**方法** 使用不同浓度NaF（25、50和75 mg·L^{-1}）处理PC12细胞24 h，并采用CypD抑制剂环孢素A（cyclosporin A，CsA，0.25 μmol·L^{-1}）联合75 mg·L^{-1} NaF共同处理细胞24 h，使用CCK8法检测PC12细胞存活率；使用qRT-PCR法检测细胞*PSD95*、*SYN*、*CypD*和*mPTP*相关蛋白*PiC*、*OSCP*、*VDAC*、*ANT1*和*ANT2*的mRNA表达水平；Western blot检测细胞PSD95、CypD、PiC、OSCP、VDAC、ANT1和ANT2的蛋白表达水平；利用腺病毒循环排列黄色荧光蛋白（circularly permuted yellow fluorescent protein, cp-YFP）和线粒体膜电位探针四甲基罗丹明甲酯（tetramethylrhodamine methyl ester, TMRM）标记细胞，使用激光扫描共聚焦荧光显微镜观察PC12细胞线粒体炫的发生和线粒体膜电位的表达；使用mPTP检测试剂盒孵育细胞，荧光显微镜评估PC12细胞mPTP的开放程度；使用UniProt数据库查询晶体结构，并用Gramm进行CypD和mPTP相关蛋白晶体进行分子对接。**结果** 与对照组相比，75 mg·L^{-1} NaF组PC12细胞*SYN*和*PSD95*的mRNA表达水平降低，PSD95的蛋白表达水平显著降低，线粒体炫的发生频率和线粒体膜电位的表达均显著下降，mPTP开放程度增加，且CypD和mPTP组成相关蛋白的mRNA和蛋白表达明显升高，差异都具有统计学意义（$P < 0.05$）。CsA干预后，与F组相比，F+CsA组PC12细胞CypD蛋白的mRNA及蛋白表达水平下降，mPTP的开放程度下降，PiC、OSCP、VDAC的mRNA和蛋白表达水平降低，而ANT1、ANT2的mRNA和蛋白表达水平升高，且PC12细胞线粒体炫的发生频率和线粒体膜电位的表达均显著上升，细胞SYN和PSD95的mRNA表达水平升高，细胞存活率上升，差异都具有统计学意义（$P < 0.05$）。分子对接结果表明，CypD与mPTP相关蛋白PiC、OSCP、ANT2具有较强的结合能力，结合自由能分别为-22.4 kcal/mol、-6.3 kcal/mol、-31.4 kcal/mol，且分子间存在多条氢键（≥ 5条），而CypD与VDAC1、ANT1的结合力较弱。**结论** NaF通过上调CypD表达，导致mPTP过度开放，引起线粒体炫发生抑制和线粒体膜电位降低，进而导致PC12细胞突触相关蛋白表达下降和存活率降低。

关键词： 氟；神经损伤；CypD；线粒体炫；mPTP
通讯作者： 赵 倩，E-mail：qianzhao2020@sxmu.edu.cn

T06-0026

全氟和多氟烷基物质混合暴露与睡眠障碍的关联及基于NAD$^+$-SIRT1-昼夜节律轴的分子机制研究

黎子琪，胡海晨，胡钊洋，杨 瑛，钟霞丽*
（中山大学公共卫生学院卫生毒理学系，广东 广州 510080）

摘要：世界卫生组织数据显示，睡眠障碍已成为影响全球超过1/3人口健康的重大公共卫生问题，其影响因素繁多，其中环境化学因素是睡眠障碍的重要诱因。全氟和多氟烷基物质（per- and polyfluoroalkyl

substances, PFAS)是一类应用广泛的持久性有机污染物,人体检出率高,具有显著的神经毒性,但其与睡眠的关联、混合效应及分子机制并不明确。本研究基于NHANES 2011 - 2014年数据(n = 3 055),以隐马尔可夫模型客观识别睡眠,采用Logistic回归、分位数g计算(quantile-based g-computation, qgcomp)与限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)分析PFAS暴露与睡眠障碍的关联及主要贡献化合物;根据人群暴露水平设置混合暴露剂量,并采用斑马鱼监测睡眠行为;结合网络毒理学、分子对接及脑类器官进行分子机制研究。Logistic回归分析发现PFHxS、MPAH与PFNA暴露与睡眠障碍风险显著正相关,且呈剂量-反应关系;Qgcomp分析发现PFAS暴露与睡眠障碍关联具有显著的联合效应,上述三种PFAS为主要的贡献化合物。斑马鱼暴露实验显示,PFAS混合暴露显著缩短斑马鱼睡眠时长与次数并致昼夜节律紊乱,核心生物钟基因表达下调;网络毒理学富集分析显示,NAD(P)H依赖氧化还原酶及多巴胺能突触通路可能起关键调控作用,SIRT1可能为关键靶点。采用斑马鱼与脑类器官模型进一步证实PFAS混合暴露可下调NAD^+代谢相关基因与SIRT1表达水平,NAD^+含量及NAD^+/NADH比值减少,多巴胺能神经元减少。分别补充NAD^+前体物质NR和SIRT1激动剂SRT1720可逆转PFAS混合暴露导致的睡眠异常行为。人群中烟酸摄入对睡眠具有显著的保护作用。该研究提示PFAS混合暴露与睡眠障碍显著相关,NAD^+-SIRT1-生物钟轴可能是PFAS混合暴露致睡眠障碍的关键毒性通路和干预靶点,为PFAS暴露致睡眠紊乱的风险评估及干预提供了实验依据。

关键词: 全氟和多氟烷基物质; 睡眠障碍; 混合暴露; NAD^+代谢; SIRT1; 昼夜节律

通讯作者: 钟霞丽, E-mail: zhongxli3@mail.sysu.edu.cn

T06-0027

CIB1调控Snk-SPAR通路介导低剂量重金属混合暴露致神经突起损伤的分子机制

韦佩祁[1,2], 邹　霞[1,2], 杨　硕[1,2], 李　玥[1,2], 李　琦[1,2], 燕凌宇[1,2], 欧阳璐[1,2], 谢　杰[1,2], 杜桂花[1,2], 冯　昶[1,2], 周繁坤[1,2*], 范广勤[1,2*]

(1. 南昌大学公共卫生学院, 江西　南昌　330006; 2. 疾病预防与公共卫生江西省重点实验室, 江西　南昌　330006)

摘要:目的　课题组前期研究表明,在一般人群血液的负荷及其相关水平下,低剂量重金属铅(Pb)、镉(Cd)和汞(Hg)混合暴露可导致大鼠行为功能和海马神经元树突棘结构损伤,且树突棘调控Snk-SPAR通路的异常激活密切相关。钙结合蛋白钙整合素结合蛋白1(CIB1)已被证实可参与树突棘消长相关的Snk-SPAR通路调控过程。然而,低剂量铅、镉和汞离子是否会模拟钙离子信号与CIB1结合进而调控树突棘调控通路致神经突起损伤尚不清楚。故本研究从钙信号角度,探讨CIB1调控Snk-SPAR通路在低剂量重金属混合暴露致认知损伤中的作用机制。**材料和方法**　建立一般人群负荷及其相关水平的低剂量重金属Pb、Cd和Hg单独和混合染毒的神经细胞模型,采用Western blot、鬼笔环肽染色、免疫荧光等实验技术检测神经突起、Snk-SPAR通路以及突触稳态相关蛋白表达。通过分子对接和表面等离子共振技术(SPR)分析重金属离子与钙结合蛋白CIB1的结合作用,并检测低剂量重金属单独和混合暴露对神经细胞CIB1表达的影响。随后,通过构建pcDNA3.1-CIB1质粒转染过表达CIB1后,检测通路表达、突触稳态以及神经突起变化。最后,在CIB1过表达的低剂量重金属混合暴露神经细胞基础上,给予Snk激动剂荷包牡丹碱(BIC)激活Snk-SPAR通路后,观察CIB1表达、Snk-SPAR通路、突触稳态相关蛋白表达以及神经突起变化。**结果**　一般人群负荷水平的单个重金属暴露无作用的情况下,这三种重金属混合暴露可造成神经细胞突起结构损伤,并伴随着树突棘消长通路Snk-SPAR和突触稳态相关蛋白PSD95、NMDAR1的表达异常,且表现出浓度依赖性下降(P < 0.05)。SPR技术分析发现,低剂量Pb、Cd和Hg离子与CIB1蛋白结合能力较强,其中CIB1与Cd和Hg离子的结合能尤其突出。同时,低剂量重金属混合暴露引起神经细胞CIB1表达水平呈现

出浓度依赖性下降（$P < 0.05$）。CIB1过表达后有效改善了重金属暴露引起的Snk-SPAR通路紊乱、突触稳态相关蛋白表达异常以及神经突起损伤。Snk激动剂BIC有效激活了Snk-SPAR通路，逆转了CIB1过表达改善的重金属暴露所致树突棘相关通路、突触稳态以及神经突起及损伤（$P < 0.05$），但并没有影响上游分子CIB1蛋白的表达变化（$P > 0.05$）。**结论** 低剂量重金属混合暴露可能结合并降低钙结合蛋白CIB1表达，进而调控神经突起调控通路Snk-SPAR引起神经细胞突起损伤。

关键词： CIB1；低剂量重金属；混合暴露；Snk-SPAR通路；神经突起

基金项目： 国家自然科学基金（82373616）；国家自然科学基金（82473676）；国家自然科学基金82360653）；国家自然科学基金（82304188）；国家自然科学基金（82560652）；江西省自然科学基金优秀青年项目（20252BAC210012）

通讯作者： 范广勤，教授，E-mail：fanguangqin@ncu.edu.cn

T07-0001

4种典型遗传毒性阳性物在UVA辐照下的CHL细胞微核试验特征研究

李培宁，吴剑辉，张 宁，江 漪，郭燕华，庞增雄，陈秀娟，刘香梅

〔广州质量检验研究院（广州医疗器械检验中心、广州纤维质量监测中心），广东 广州 511447〕

摘要：目的 本研究采用CHL细胞体外微核试验体系，结合有/无UVA辐照及S9代谢活化系统，系统评价4种典型遗传毒性阳性物的致突变性。**方法** 以CHL细胞为研究对象，设置有/无UVA辐照、有/无S9代谢活化两种试验条件，选取4种典型的遗传毒性阳性物，8-甲氧基补骨脂素、2-氨基蒽、盐酸氯丙嗪、秋水仙素。前三者在紫外-UVA 波段具有较高摩尔消光系数（>1 000 L · mol^{-1} · cm^{-1}），具备光吸收基础；秋水仙素主要在短波紫外区有吸收，UVA 波段吸收微弱，作为染色体损伤阳性对照用于评价体系应答性能。依据前期细胞毒性结果分别设置3组梯度浓度，并设置阳性对照。细胞经接种培养、受试物干预及2.0 J/cm^2 UVA辐照处理后，加入细胞松弛素B继续培养，24 h内收获细胞，经低渗、固定、滴片及染色处理后，显微镜下观察计数双核细胞微核率，结合复制指数评价细胞毒性。**结果** 在本试验设置浓度下，8-甲氧基补骨脂素兼具基础致突变性，UVA辐照可显著增强其微核诱导能力，且呈明显剂量反应关系，可作为UVA辐照条件下阳性对照；盐酸氯丙嗪无UVA辐照条件下，无明显致突变性，仅在UVA辐照后表现显著遗传毒性，且无代谢活化时毒性更强，可作为UVA辐照条件下无代谢活化体系的阳性对照；2-氨基蒽致突变性高度依赖S9代谢活化，对UVA辐照响应不敏感，可作为无UVA辐照条件、有代谢活化体系的阳性对照；秋水仙素致突变性稳定，受UVA辐照及代谢活化影响小，可考虑作为光毒性试验的阳性对照。**结论** 4种遗传毒性阳性物在有/无UVA辐照及S9代谢活化系统条件下诱导的微核细胞率明确，该体系对光毒性阳性物的致突变活性具有良好的检测灵敏度与特异性，弥补体外光毒性试验仅可评价光细胞毒性、无法评估光遗传毒性的不足，适用于化合物光致突变风险的体外初筛查，可为化妆品、药品等领域光毒性阳性物的致突变筛查提供重要技术支撑，具有广泛的应用前景。试验结果不可直接外推人体皮肤光暴露的风险，需要结合其他体外皮肤模型、体内光毒性试验综合开展安全性评价。

关键词： 体外微核试验；UVA辐照；CHL 细胞；光毒性阳性物；致突变筛查

基金项目： 广州市市场监督管理局科技项目（2024KJ05）

第一作者： 李培宁，E-mail：lpn1117@163.com

T07-0002

丁草胺诱导的BAZ2B激活通过cGAS-STING通路促进心肌细胞衰老

娄 铭，赵 一
（东北农业大学动物医学学院，黑龙江 哈尔滨 150030）

摘要：目的 除草剂是农业中常见的污染物之一，对人类和动物健康构成严重威胁。丁草胺（But）是一种广泛使用的氯乙酰胺类除草剂，不仅可造成环境污染并在食物链中蓄积，还可引发明显的心脏毒性，导致心脏结构与功能损伤及线粒体功能障碍。溴结构域邻接锌指域蛋白2B（BAZ2B）是染色质重塑复合物的组成部分，通过解读组蛋白修饰影响基因转录程序，抑制核基因编码的线粒体蛋白表达，并与衰老过程密切相关。本研究旨在探讨But诱导小鼠心脏功能损伤的分子机制，重点阐明BAZ2B在But诱导心脏衰老中的调控作用，并评估其作为潜在干预靶点的可行性。**材料与方法** 本试验以3周龄ICR雄性小鼠为研究对象，以10 mg·kg^{-1}剂量的丁草胺连续灌胃28 d，并采用小鼠心肌细胞（HL-1）建立体外损伤模型，通过siRNA转染敲低BAZ2B进行功能验证。综合运用网络毒理学、HE染色、WGA染色、透射电镜观察、CCK-8法、qRT-PCR、Western blot、免疫荧光以及分子对接和分子动力学模拟等方法，系统评价But对心脏组织损伤、心肌细胞衰老、cGAS-STING通路、线粒体未折叠蛋白反应（UPRmt）及线粒体生物发生的影响。**结果** 网络毒理学分析筛选出17个But与心脏疾病相关的重叠靶基因，GO和KEGG富集分析提示细胞衰老和cGAS-STING通路可能参与其中。But暴露导致小鼠心肌细胞肿胀、排列紊乱，出现心肌肥厚及线粒体嵴完整性丧失、肿胀等结构损伤。But抑制线粒体生物发生，促进UPRmt，导致线粒体功能障碍。此外，But激活cGAS-STING通路，加速小鼠心肌细胞衰老。But可通过上调BAZ2B引起心肌细胞衰老和线粒体功能障碍，分子对接与分子动力学结果提示But与BAZ2B之间存在稳定结合。进一步研究发现，敲低BAZ2B可显著减轻But诱导的细胞衰老和线粒体功能障碍，而STING激动剂diABZI可逆转BAZ2B敲低的保护效应。**结论** But可通过靶向并上调BAZ2B表达，激活cGAS-STING信号通路，继而诱导线粒体功能障碍，最终导致小鼠心肌细胞衰老。BAZ2B可以作为调节心肌细胞衰老和线粒体功能障碍的关键靶点，其抑制所介导的保护作用可能是缓解氯乙酰胺类除草剂诱导心脏损伤的关键机制。

关键词： 丁草胺；BAZ2B；心脏毒性；衰老；cGAS-STING

通讯作者： 赵 一，E-mail：zhaoyi@neau.edu.cn

T07-0003

Degradation of diquat in aqueous solution: transformation product identification and hydrolysis pathway investigation

Fangyuan Wang*
(Institute of Plant Protection, Heilongjiang Academy of Agricultural Sciences, Harbin, Heilongjiang 150086, China)

Abstract: In aquatic environments, hydrolysis is an important degradation method. This study investigated the hydrolysis behavior of diquat in aqueous solutions under various conditions. The half-life of Diquat´s hydrolysis was significantly affected by the pH value and temperature of the water, and different types of water exhibit different effects. Ultra-high-performance liquid chromatography coupled with time-of-fight mass spectrometry (UPLC-QTOF-MS) was employed to isolate and identify the hydrolysis transformation products (HTPs) generated from Diquat hydrolysis in water. According to the mass spectrometry date, six major HTPs were determined. Structural´s characterization was supported by compositional analysis, comparison with analogous compounds, and literature evidence. The primary hydrolysis mechanism of Diquat involved hydroxylation, N-C bond cleavage, pyridine ring-opening, addition reaction and methylation. These results provide a further basis for environmental risk assess-

ment, and also help to explain the behavior of Diquat in water environments.

Key words: diquat; hydrolysis; hydrolysis transformation product; UPLC-QTOF-MS

Corresponding author: Fangyuan Wang, E-mail: w18245147075@163.com

T07-0004

噻虫嗪基于Ames试验的毒性研究

肖芳平，熊莉娟，万筱荣*
（江西省职业病防治研究院，南昌 330006）

摘要：目的 本研究旨在探讨分析噻虫嗪（thiamethoxam, TMX）的致突变性，为评估其在农业应用中的安全性，制定相关安全标准和保护措施提供科学依据。**方法** 使用TA97、TA98、TA100、TA102和TA1535五种鼠伤寒沙门氏菌对TMX进行细菌回复突变试验（bacterial reverse mutation test, Ames test）评估其致突变性。试验设5个剂量组，各个菌株的染毒剂量分别为每皿5000、500、50、5、0.5 μg，每个剂量作3块平行板。同时设空白对照、溶媒对照（二甲基亚砜）和阳性对照。37 ℃培养48 h后对回复突变菌落进行计数。**结果** Ames试验的TMX在每皿0.5～5 000 μg剂量范围内，无论是否添加体外代谢活化系统S9混合液进行活化，5个剂量组回复突变菌落数均接近自发回变菌落数。阳性对照组回复突变菌落数均超过溶媒对照的2倍以上，显示本次试验结果可靠。**结论** Ames试验结果为阴性，提示TMX无致突变作用，后续可通过体外染色体畸变试验和体内微核试验等试验对其致突变性进一步分析。

关键词： 噻虫嗪；致突变性；Ames试验
基金项目： 江西省卫生健康委科技计划（202510614）

通信作者：万筱荣，E-mail：wxr8628343@163.com

T08-0001

靶向肝脏免疫微环境的山豆根毒效转化应用与精准用药研究

柏兆方[1,2]
（1. 中国人民解放军总医院第五医学中心全军中医药研究所，北京 100039；2. 中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部，北京 100039）

摘要：“桂十味”药材山豆根具有清热解毒和保肝抗炎等功效，但近年来肝毒性问题制约了其临床用药和制剂开发。笔者团队提出并创建了中药安全精准用药研究理论和方法，优化完善病证毒理学理论和方法体系，并提出了中药配伍减毒新策略和方法，为开展山豆根肝脏毒效转化应用研究提供了理论和方法学基础。以上述创新性理论和技术方法为基础，笔者团队利用常规毒理学及病证毒理学模型并结合多组学手段证实山豆根在正常及不同病证状态下的毒效差异性及效应机制，并明确优势病种及安全治疗窗；开展了基于成分靶标效应互作的山豆根配伍控毒研究，制定五味子等中药配伍减毒策略；开展了山豆根毒效转化抑制肝脏“炎-癌”转化及抗肝癌研究，证实山豆根通过PPAR-γ/IL-17通路抑制肝脏“炎-癌”转化的效应机制，并从调控NK细胞和巨噬细胞极化等角度揭示了山豆根抗肝癌的物质基础及效应机制；在此基础上，以山豆根传统功效为出发点，揭示山豆根及其成分通过调控cGAS-STING等通路抗病毒及保肝抗炎的效应机制，为山豆根的临床毒效转化应用提供了坚实的科学依据，促进山豆根临床安全精准用药和制剂开发。

关键词： 山豆根；肝毒性；病证毒理学；毒效转化机理；精准用药
基金项目： 国家自然科学基金区域联合重点项目（U23A20519）

通讯作者：柏兆方，副研究员，博士生导师，博士后合作导师，从事中药肝脏药理与毒理研究，E-mail：baizf2008@hotmail.com，电话：13488670266

T08-0002

聚苯乙烯暴露致肝代谢性炎症与肝纤维化的 m^{6}A 调控机制研究

车 琳[1,2*]，吴佳燊[3]，詹磊磊[4]

〔1. 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室，中山大学肿瘤防治中心；2. 广州国家实验室；3. 复旦大学附属中山医院厦门医院；4. 南方医科大学附属第十医院（东莞市人民医院）〕

摘要：目的 聚苯乙烯纳米塑料（PS NPs）具有系统毒性，但其长期脂毒性、促纤维化作用以及对脂滴动态调控的机制尚不明确。本研究旨在阐明亚慢性 PS NPs 暴露介导肝细胞代谢性炎症与肝纤维化的分子机制及其靶向干预作用。**方法** 建立体内动物、体外共培养细胞及人肝类器官模型，观察 PS NPs 亚慢性暴露后肝细胞线粒体 脂滴接触变化；解析 m^{6}A 修饰在脂质代谢紊乱中的表观调控作用；并开展褪黑素干预实验，评估其对脂滴稳态、炎症及纤维化因子释放的调控效果。**结果** 亚慢性 PS NPs 暴露上调 RBM15B 介导的 PLIN2 m^{6}A 修饰，增强线粒体 脂滴接触，抑制肝细胞脂解，导致肝细胞脂质沉积，诱导肝星状细胞活化；沉默 RBM15B 或褪黑素干预能够下调 PLIN2 mRNA 甲基化水平，恢复脂滴动态平衡，抑制促炎、促纤维化因子分泌。**结论** 慢性 PS NPs 暴露可经脂毒性途径触发代谢性炎症并诱导肝纤维化；RBM15B m^{6}A PLIN2 是该过程关键表观遗传调控通路，褪黑素可靶向该通路发挥抗肝纤维化作用，为纳米塑料相关肝损伤的防治提供新机制依据。

关键词：聚苯乙烯；脂滴动态；m^{6}A 修饰；代谢性炎症；肝纤维化

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（82304180）；广东省基础与应用基础研究基金面上项目（2024A1515010893）

通讯作者：车 琳，E-mail：chelin2016@163.com

T08-0003

Early-life 6∶2 diPAP exposure induces SQSTM1/p62-associated NAFLD-like liver injury in juvenile zebrafish

Minming Chen*, Yongjie Liu, Qianlong Zhang, Yi Wang, Fei Li

Abstract: Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are persistent environmental contaminants closely linked to metabolic liver disease; however, the transgenerational hepatotoxicity and underlying mechanisms of emerging PFAS substitutes remain poorly understood. Herein, we focused on 6:2 polyfluoroalkyl phosphate diester (6:2 diPAP), a prominent PFAS substitute, to evaluate its developmental hepatotoxicity. By integrating zebrafish phenotyping, transcriptomic feature selection, virtual gene knockout, and experimental validation, we characterized the candidate molecular events through which 6:2 diPAP triggers non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-like injury in offspring. Early-life exposure to environmentally relevant concentrations of 6:2 diPAP from 0 to 5 dpf, particularly 500 ng·L^{-1}, induced persistent hepatic lipid accumulation, hepatic vacuolation, and metabolic disturbances in zebrafish at 28 dpf. Integrated network and transcriptomic analyses identified sequestosome 1 (SQSTM1) as a key stress-responsive hub associated with pathological hepatocyte remodeling. Quantitative real-time

polymerase chain reaction (RT-qPCR) and immunofluorescence analyses further demonstrated exposure-responsive increases in sqstm1 expression and SQSTM1/p62 protein fluorescence intensity, with the strongest changes observed in the 500 ng·L^{-1} group. Human single-nucleus RNA-seq and pseudotime analyses revealed that SQSTM1-high hepatocytes were enriched in injury-associated and senescence-associated states during NAFLD progression, suggesting a link between SQSTM1 activation and hepatocyte-state deterioration. Furthermore, virtual SQSTM1 knockout in NASH hepatocytes predicted oxidative stress, xenobiotic metabolic, and inflammatory rewiring. Molecular docking predicted a feasible 6:2 diPAP-SQSTM1 interaction with a binding affinity of −6.0 kcal/mol, and 200 ns molecular dynamics simulation supported the structural plausibility of the ligand-protein complex. Collectively, this study proposes a 6∶2 diPAP-SQSTM1-hepatocyte remodeling axis and provides a comprehensive framework linking early-life PFAS exposure with hepatocyte-state transition and NAFLD-like metabolic dysfunction.

Key words: per- and polyfluoroalkyl substances; 6:2 diPAP; early-life exposure; non-alcoholic fatty liver disease; SQSTM1/p62

T08-0004

TREM2介导的线粒体自噬调控巨噬细胞M1极化在四氯化碳致肝纤维化中的作用机制

单淑林，李淑娴，程 东，贺麒龙
（山东省疾病预防控制中心，山东 济南 250014）

摘要：目的 四氯化碳（carbon tetrachloride, CCl_4）环境暴露或职业接触可诱发严重的肝损伤及肝纤维化。巨噬细胞在驱动肝纤维化进展中发挥关键作用，其表面髓样细胞表达的触发受体2（triggering receptor expressed on myeloid cells-2, TREM2）参与肝纤维化的调控。然而，TREM2在CCl_4致肝纤维化中的具体分子机制尚不明确。本研究旨在探讨TREM2是否通过调控线粒体自噬及巨噬细胞M1极化参与CCl_4致肝纤维化的过程，以期为肝纤维化的防治提供新靶点。**材料和方法** ① 建立CCl_4小鼠暴露模型及TREM2敲除（$TREM2^{-/-}$）小鼠干预模型；体外构建TREM2过表达及小干扰RNA沉默Pink1（Pink1 siRNA）的Raw264.7巨噬细胞模型。② HE、天狼星红染色观察肝组织病理改变，免疫组化检测α-SMA、Collagen1表达，评价CCl_4暴露的肝损伤作用。③ 运用单细胞转录组测序（scRNA-seq）分析CCl_4暴露下肝脏巨噬细胞亚群变化、TREM2表达特征及线粒体自噬通路的富集情况。④ Western blot检测TREM2敲除小鼠Pink1、Parkin、P62表达改变，利用流式细胞术检测体外干预模型中M1型巨噬细胞标志物（CD86）的比例变化。**结果** ① CCl_4暴露会导致小鼠肝组织呈明显的病理损伤及胶原纤维堆积，α-SMA和Collagen1表达显著升高，成功诱导小鼠肝纤维化。② scRNA-seq结果显示，CCl_4暴露可诱发M1型巨噬细胞群显著扩增；另外，TREM2在巨噬细胞中呈高表达，但CCl_4暴露组TREM2表达水平显著下调；KEGG分析显示自噬通路相关基因呈差异表达，且P62随CCl_4暴露表达下降。③ 动物实验证实，TREM2敲除会加重小鼠肝组织纤维化程度，并显著抑制Pink1、Parkin、P62的表达；体外实验表明，过表达TREM2可显著降低Raw264.7细胞中M1型极化的占比，提示TREM2可激活线粒体自噬并抑制M1极化。沉默Pink1后，M1型极化占比增加，提示线粒体自噬抑制M1极化。**结论** CCl_4暴露诱发巨噬细胞TREM2表达降低，阻滞Pink1/Parkin介导的线粒体自噬，促进巨噬细胞M1极化，最终引起肝脏纤维化。而过表达TREM2可通过恢复线粒体自噬抑制M1极化，从而拮抗CCl_4诱导的肝纤维化，TREM2有望成为干预肝纤维化的潜在治疗靶点。

关键词： 肝纤维化；TREM2；线粒体自噬；M1极化；巨噬细胞

通讯作者： 程 东，E-mail：sdchd@aliyun.com；贺麒龙，E-mail：qilong_he@126.com

项目基金：山东省泰山学者青年专家项目（tsqn202312379）；山东省自然青年科学基金项目（C类）（ZR2025QC2259Z）

T08-0005

XAFS和DFT揭示大鼠肝脏镉铅拮抗作用：铅将镉从游离离子转向金属硫蛋白和谷胱甘肽结合态

王婷婷[1]，严　俊[1,2,3,4,5,6]，张宏龙[1]，王睿鹏[1]，朱兴旺[1]，辛明远[1]，田　盟[1]，韩　煦[1]，李　汛[1,2,3,4,5,6,7]
（1. 兰州大学第一临床医学院；2. 兰州大学第一医院普外科；3. 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室；4. 甘肃省肝脏修复与再生医学转化工程研究中心；5. 甘肃省肝胆胰外科研究所；6. 甘肃省普通外科临床医学研究中心；7. 先进粒子与核医学技术创新中心）

摘要：目的　环境中的镉（Cd）与铅（Pb）常以复合污染形式共存，二者联合暴露所致肝毒性及相互作用机制尚不清晰。本研究旨在从原子配位层面解析Pb对Cd肝毒性的调控作用。**方法**　构建Cd、Pb联合暴露的大鼠模型，综合运用傅里叶变换红外光谱（FTIR）、同步辐射X射线吸收精细结构（XAFS）和密度泛函理论（DFT）计算，系统检测血清肝功能指标、肝组织病理学改变及肝脏Cd蓄积量，并分析Cd的局部配位环境与化学形态改变。**结果**　Pb联合暴露显著降低Cd诱导的血清ALT、ALP和GGT水平升高，减轻肝组织病理损伤，并减少肝脏Cd蓄积。FTIR与XAFS表明Pb改变了Cd的局部配位环境；DFT计算揭示Pb优先竞争Cd的含氧配体（GSH羧基）及金属硫蛋白（MT）中的桥连硫原子，虽削弱部分Cd-S键但未破坏其共价骨架。该配位扰动驱动Cd由高毒性的游离离子态向低毒性的GSH/MT结合态转化。**结论**　Pb可通过改变Cd的配位结构与化学形态有效拮抗其肝毒性。本研究从配位化学视角阐明了Cd/Pb相互作用的分子机制，为混合重金属暴露的风险评估与毒性干预提供了新理论依据。

关键词：镉；铅；肝损伤；拮抗；配位化学；XAFS；DFT

基金项目：国家自然科学基金（32171610）；国家自然科学基金（32460305）；国家自然科学基金（32060289）

通讯作者：李　汛，E-mail：lxdr21@126.com

T08-0006

负载程序性死亡配体1的树突状细胞减轻AIH小鼠肝损伤

俞依何，宁锦涛，孙思琪，杨莉莎，贾红宇
（浙江大学医学院附属第一医院，杭州 310003）

摘要：目的　探求负载程序性死亡配体1（PDL1）的树突状细胞治疗自身免疫性肝炎（AIH）的疗效及其机制研究。**方法**　构建表达程序性死亡配体-1（PDL1）的腺病毒载体Ad.PDL1。体外将Ad.PDL1转导DC，制备小鼠DCs疫苗，研究其治疗AIH的疗效及可能机制。**结果**　构建了腺病毒载体Ad.PDL1，表达程序性死亡配体-1（PDL1）。通过转染Ad.PDL1成功制备了基因修饰的小鼠DCs疫苗DC/PDL1。在第28天和第35天，静脉注射DCs/PDL1治疗AIH小鼠，发现DCs/PDL1免疫显著减轻了AIH的表现，包括抗LPS和GPT水平的降低，并发现DCs/PDL1免疫增加了外周血中Th1细胞因子水平，同时下调了Th2细胞因子。**结论**　DCs/PDL1通过下调Th1细胞因子和增加Th2细胞因子显著减轻了小鼠AIH模型中的肝损伤。因此，DCs/PDL1有望成为治疗AIH患者的有效新方法。

通讯作者：贾红宇，E-mail：jiahongyu@zju.edu.cn

T08-0007

脉冲式增强免疫调节/抗病毒疗法提高慢性乙型肝炎的临床治愈率研究

杨莉莎[1]，俞依何[1]，宁锦涛[1]，孙思琪[1]，张继明[2]，赵 平[3]，杨益大[1]，贾红宇[1*]
（1. 浙江大学医学院附属第一医院，杭州 310003；2. 复旦大学华山医院，上海 200040；3. 解放军第五临床医学中心，北京 100039）

摘要：目的 探究脉冲式增强免疫调节/抗病毒疗法在提高慢性乙型肝炎患者临床治愈率方面的疗效与安全性。**方法** 本研究纳入160例慢性乙型肝炎（CHB）患者，其HBsAg水平在初始干扰素（IFN）单药治疗或联合核苷（酸）类似物（NA）治疗（1～2疗程）后较基线显著下降，随后接受NA治疗。患者随机分为两组：治疗组接受聚乙二醇干扰素α-2b（PegIFNα-2b）联合富马酸替诺福韦酯（TDF）治疗；对照组接受TDF单药治疗。PegIFNα-2b治疗疗程为48周。所有患者均随访至第72周。主要研究终点为第48周和第72周时HBsAg清除及血清转换的比例。**结果** 治疗组与对照组在第72周的HBsAg清除率分别为32.05%和0%。治疗组在第72周的HBsAg血清转换率为29.49%，而对照组无患者实现HBsAg血清转换。治疗组的HBsAg清除率与血清转换率均显著高于对照组（$P < 0.001$）。未报告严重不良事件。**结论** 脉冲式增强免疫调节/抗病毒疗法显著提高了慢性乙型肝炎患者的临床治愈率（HBsAg清除率）和HBsAg血清转换率，以基线HBsAg水平作为治疗优化的指导依据。

通讯作者：贾红宇，E-mail：jiahongyu@zju.edu.cn

T08-0008

IER2通过ACOT2改善对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝损伤

姜 鹏[1,2]，江 林[1]，丽娜拉·吐尔逊江[1]，汪志华[1]，刘正红[1]，苏美名[1]，张志丹[1]，
王 茜[3]，韩舒欣[4]，翁建平[1*]，徐索文[1*]
（1. 中国科学技术大学附属第一医院内分泌与代谢科，安徽 合肥 230001；2. 中国科学技术大学附属第一医院药剂科，安徽 合肥 230031；3. 安徽中医药大学药学院，安徽 合肥 230012；4. 新疆大学生命科学与技术学院，新疆生物资源与基因工程重点实验室，新疆 乌鲁木齐 830046）

摘要：目的 对乙酰氨基酚（APAP）诱导的肝损伤（AILI）是临床常见且严重的药物不良反应，也是工业化国家急性肝衰竭的首要病因。目前临床唯一解毒剂N-乙酰半胱氨酸存在治疗窗窄、对晚期损伤疗效有限的局限，且AILI的关键调控分子及分子机制仍未完全阐明。立早反应基因2（IER2）在肿瘤侵袭转移中已有较多研究，但其在AILI中的功能与调控机制尚未见报道。本研究旨在探究肝细胞IER2在AILI中的调控作用及分子机制，为其防治提供新的理论依据与潜在治疗靶点。**材料和方法** 采用APAP 500 mg·kg^{-1}腹腔注射建立小鼠AILI模型，通过0、3、8、24 h时间序列肝脏转录组测序筛选差异表达的关键调控基因；利用小鼠公共单细胞RNA测序数据集（GSE223561）解析IER2在肝脏各细胞群的时空表达特征。构建肝细胞特异性*Ier2*敲除（HKO）小鼠及AAV8-TBG介导的肝细胞*Ier2*过表达小鼠，通过血清ALT/AST检测、肝组织HE和TUNEL染色、肝脏谷胱甘肽（GSH）含量测定及给予750 mg·kg^{-1}致死剂量APAP的生存率分析，评估IER2对AILI的调控作用。整合IER2过表达+APAP组与对照GFP+APAP组的肝脏转录组与4D-DIA蛋白质组学数据，筛选IER2下游核心调控通路及关键效应分子；通过AAV介导的酰基辅酶A硫酯酶2（ACOT2）敲低开展功能挽救实验，验证ACOT2在IER2介导肝保护中的必要性。**结果** 时序转录组分析显示，*Ier2*在APAP暴露后3和8 h显著上调，24 h回落至基线水平。单细胞测序证实*Ier2*主要表达于肝细胞，并在损伤响应亚群中快速诱导。肝细胞特异性*Ier2*敲除显著加重APAP所致血清ALT、AST升高、肝脏小叶中心坏

死及细胞凋亡，且不影响APAP生物活化关键酶CYP2E1的表达；而肝细胞过表达Ier2显著降低转氨酶水平，减轻肝坏死与DNA损伤，升高GSH含量，抑制JNK磷酸化，并显著提高致死剂量（750 mg·kg^{-1}）APAP下小鼠48 h生存率。整合组学共鉴定出1 476个差异基因和297个差异蛋白，富集分析显示脂质代谢是IER2调控的核心通路，其中ACOT2在转录和蛋白水平均显著上调。功能挽救实验证实，敲低*Acot2*可完全逆转IER2过表达对AILI的保护作用，而在正常IER2表达水平下，单独敲低*Acot2*对AILI无显著影响。**结论** 本研究在小鼠模型中首次证实肝细胞IER2是AILI的新型肝保护调节因子，其通过上调下游效应分子ACOT2调控肝脏脂质代谢通路，同时抑制JNK信号通路活化，发挥抗APAP肝毒性作用。本研究为阐明AILI的分子发病机制提供了新视角，也为AILI的治疗靶点开发提供了重要的实验依据。

关键词： 对乙酰氨基酚；即刻早期反应基因2；酰基辅酶A硫酯酶2；脂质代谢；肝损伤

通讯作者： 徐索文，E-mail：sxu1984@ustc.edu.cn；翁建平，E-mail：wengjp@ustc.edu.cn

T08-0009

IRE-1α通过调控Gasdermin D成为小鼠体内焦亡与坏死性凋亡的关键转换开关

蒋 维[1,2]，曾 鑫[1,2]，吴东波[1,2*]

（1. 四川大学华西医院感染性疾病中心，四川 成都 610041；2. 四川大学生物治疗国家重点实验室 感染性疾病研究室，四川 成都 610041）

摘要：目的 探讨内质网跨膜蛋白肌醇需求酶-1α（IRE-1α）在坏死性凋亡（necroptosis）和焦亡（pyroptosis）两种裂解性炎症程序性细胞死亡之间的交叉调控作用，并明确其在肝脏病理中的潜在功能。**材料和方法** 采用药理学干预和遗传学操作（包括基因过表达与敲低）方法，在小鼠肝脏模型中调控IRE-1α的表达水平；通过蛋白质印迹、免疫组织化学及细胞死亡检测等技术，分析混合谱系激酶结构域样蛋白（MLKL）、Gasdermin D（GSDMD）、含pyrin结构域NOD样受体家族蛋白3（NLRP3）、受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1/3（RIPK1/RIPK3）及caspase-8等关键分子的表达与活化状态，并评估肝细胞死亡类型及GSDMD活性。**结果** ① IRE-1α过表达可诱导肝脏发生焦亡，而IRE-1α表达缺陷则激活肝脏坏死性凋亡，两种过程均与GSDMD的活性密切相关。② 机制上，IRE-1α通过上调GSDMD表达并促进caspase-8的切割，同时抑制RIPK1、RIPK3和MLKL的表达，从而有效抑制坏死性凋亡。③ 相反，过量的IRE-1α通过增加GSDMD和NLRP3的水平，启动焦亡通路。上述结果在药理学和遗传学干预中得到一致验证。**结论** IRE-1α是同时调控坏死性凋亡和焦亡的关键节点分子，其双向调节作用取决于表达水平的高低。本研究为理解两种程序性死亡方式的交叉对话提供了新见解，并提示IRE-1α可能成为针对肝脏及其他组织损伤相关疾病的创新药物靶点。

关键词： IRE-1α；Gasdermin D；焦亡；坏死性凋亡

第一作者： 蒋 维，E-mail：jiangwei8171@wchscu.cn

T08-0010

高血糖通过琥珀酸-SUCNR1信号调控白癜风异常免疫应答

亢 盼，常毓倩，王婷婷，易秀莉，王樱翰，杜鹏冉，陈佳希，李柏樟，李舒丽，邵中军，陈健儒*，李春英*

（空军军医大学西京医院，陕西 西安 710032）

摘要：目的 白癜风是一种以黑素细胞破坏消失为特征的自身免疫性皮肤病，$CD8^+$T细胞介导的免疫应答是导致黑素细胞损伤的关键效应环节，但启动免疫应答的因素和机制尚未完全阐明。机体代谢稳态是组

织器官免疫反应的基础调节剂，代谢物可通过调节炎性因子分泌等发挥免疫调节作用。我们前期的Meta分析显示，白癜风与糖尿病存在相关性。研究表明，葡萄糖代谢过程尤其是三羧酸循环过程中的中间代谢物可激活或抑制免疫应答发挥免疫调节作用。本研究拟探讨高血糖在白癜风疾病进程中的作用及机制，为白癜风病因学研究提供新线索，为白癜风治疗策略提供新靶点。**材料和方法** 首先应用1∶2匹配的病例对照研究明确高血糖与白癜风发病的相关性，进而采用靶向代谢组学筛选介导高血糖调控白癜风发病的关键代谢物，进一步利用Cd8-Sucnr1 KO小鼠构建的白癜风等小鼠模型及体外细胞实验探讨关键代谢物调节白癜风$CD8^+$T细胞异常免疫应答的机制。**结果** 病例对照研究按照纳入排除标准共收集321例白癜风患者和642例健康对照，单因素和多因素Logistic回归结果显示，高血糖与白癜风患病、活动性和严重程度存在正相关性，是白癜风疾病进程的潜在危险因素；靶向代谢组学结果显示，白癜风患者血清琥珀酸水平高于健康对照，且与葡萄糖水平呈正相关，扩大样本量检测结果显示，血清琥珀酸水平与白癜风发病、活动性和严重程度呈正相关，是介导高血糖调控白癜风发病的关键代谢物；小鼠体内实验结果显示，琥珀酸与$CD8^+$T细胞表面琥珀酸受体SUCNR1结合促进$CD8^+$T细胞活化和杀伤功能，体外细胞实验显示，琥珀酸与角质形成细胞SUCNR1结合，通过增强角质形成细胞转录因子HIF-1α稳定性，促进其入核并与趋化因子CXCL9、CXCL10启动子区结合，促进CXCL9、CXCL10转录和分泌，进而促进$CD8^+$T细胞迁移。**结论** 高血糖促进代谢物琥珀酸累积，琥珀酸通过与$CD8^+$T细胞表面SUCNR1结合，促进$CD8^+$T细胞活化和杀伤功能，同时，琥珀酸通过与角质形成细胞SUCNR1结合促进趋化因子CXCL9、CXCL10分泌，进而促进$CD8^+$T细胞迁移，导致黑素细胞免疫损伤。

关键词：白癜风；高血糖；琥珀酸；SUCNR1；$CD8^+$T细胞；HIF-1α

第一作者：亢 盼，E-mail：kp620412@163.com

T08-0011

The mechanism study of retinal damage induced by high lead and high glucose levels and the preventive effect of Mogroside V

Lanke Xu*, Jiamin Li*, Zhibin Shang*, Dan Liang, Ying Zhang, Yicai Xu, Chuli Zhao, Qiuxia Chou, Rongna Rao, Yi Sun

(Department of Toxicology, Key Laboratory of Environmental Exposomics and Entire Lifecycle Health, Guilin Medical University, Guilin 541004, China)

Abstract: OBJECTIVE To investigate the damaging effects of combined environmental lead exposure and hyperglycemia on the retina and to evaluate the preventive effects and potential mechanisms of Mogroside V against this injury. **METHODS** *In vivo* and *in vitro* models of high glucose and high lead exposure were established. Blood lead levels were measured with ICP-MS. Retinal thickness and vascular changes were assessed by hematoxylin-eosin (HE) staining and CD31 immunohistochemistry. Cell viability was evaluated, and cell migration ability was determined using the wound healing assay. Cellular levels of reactive oxygen species (ROS), glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), and iron accumulation were measured using commercial kits. Mitochondrial membrane potential changes were detected using JC-1 fluorescent probe. The mRNA and protein expression levels of PI3K, p-AKT/AKT, GPX4, SLC7A11, ACSL4, and TFRC in cells and mouse retinal tissues were analyzed by quantitative real-time PCR (Q-PCR) and Western blotting (WB). **RESULTS** It was revealed *in vivo* experiments that combined exposure to lead and diabetes significantly increased blood lead and glucose levels in mice, along with decreased retinal thickness and vascular density. There changes was accompanied by downregulation of GPX4 protein expression and upregulation of ACSL4 expression. It was demon-

strated *in vitro* experiments that ARPE-19 cells exposed to both high glucose and high lead exhibited the most significant decrease in cell viability and migration ability. This group also showed elevated levels of ROS, MDA, and iron, along with decreased mitochondrial membrane potential and GSH levels ($P < 0.05$). Expression levels of PI3K, p-AKT/AKT, EGFR, GPX4, and SLC7A11 were downregulated, while ACSL4 and TFRC expression were upregulated in the high glucose and high lead group ($P < 0.05$), with these changes being the most pronounced among all groups. Notably, pretreatment with Mogroside V ameliorated all the above alterations following high glucose and high lead exposure. Moreover these protective effects were reversed upon treatment with a PI3K inhibitor. **CONCLUSION** It made retinal injury more strongly after combined exposure to high glucose and high lead , and pretreatment with Mogroside V effectively prevented this damage. The underlying mechanisms of both the injury and its prevention were associated with ferroptosis mediated by the PI3K-AKT signaling pathway.

Corresponding author: Yi Sun, E-mail: sunyide163@163.com

*Co-first author.

T08-0012

USP13调控肠道干细胞促进放射性肠损伤的作用和机制研究

李亚婷，任广明*

（中国人民解放军军事科学院军事医学研究院，北京 100850）

摘要：目的 肠道干细胞是维持肠上皮持续更新、组织稳态及损伤后再生修复的核心细胞。电离辐射可诱导肠隐窝干细胞发生DNA损伤、细胞死亡及再生能力下降，进而导致隐窝丢失、肠黏膜结构破坏和屏障功能障碍，是放射性肠损伤发生发展的重要基础。目前，放射后肠道干细胞损伤与再生的关键调控机制尚未完全明确。本研究拟明确去泛素化酶USP13在放射性肠损伤中的作用，并探讨其是否通过调控肠道干细胞存活、自我更新及再生扩增影响肠黏膜修复。**方法** 采用60Co γ射线建立小鼠放射性肠损伤模型，动态检测照射后肠组织USP13表达变化。比较野生型与USP13敲除小鼠照射后的生存率、体重变化及肠组织病理损伤。采用BrdU染色评价肠隐窝细胞增殖，OLFM4染色检测肠道干细胞数量，并通过MUC2、Lysozyme、CHGA和DCLK1等标志物评价杯状细胞、潘氏细胞、肠内分泌细胞及簇细胞恢复情况。进一步采用USP13酶活抑制剂Spautin-1进行药理学干预，观察其对小鼠生存、肠组织损伤、隐窝细胞增殖、OLFM4阳性肠道干细胞及功能性肠上皮细胞恢复的影响。**结果** USP13在放射性肠损伤进程中呈明显的动态波动表达。与野生型小鼠相比，USP13缺失显著提高受照小鼠生存率，减轻体重下降及肠组织病理损伤。进一步检测发现，USP13缺失可显著增加放射后肠隐窝BrdU阳性增殖细胞及OLFM4阳性肠道干细胞数量，并促进MUC2阳性杯状细胞、Lysozyme阳性潘氏细胞、CHGA阳性肠内分泌细胞及DCLK1阳性簇细胞恢复。药理学研究显示，USP13酶活抑制剂Spautin-1处理同样可提高受照小鼠生存率、减轻肠组织损伤，并促进隐窝细胞增殖和OLFM4阳性肠道干细胞恢复，同时促进杯状细胞、潘氏细胞及肠内分泌细胞重建，其保护表型与USP13基因缺失总体一致。**结论** USP13可能是放射性肠损伤中的重要负向调控因子，其缺失可促进放射后肠道干细胞存活、增殖及再生，并加速多种功能性肠上皮细胞恢复，从而减轻肠黏膜损伤。靶向USP13有望成为促进肠道干细胞再生和改善放射性肠损伤的新型干预策略，并为后续解析去泛素化修饰参与肠道组织再生的分子机制提供新的研究方向。

关键词： 肠道干细胞；放射性肠损伤；USP13；泛素化修饰；肠隐窝再生

基金项目： 国家自然青年科学基金项目（82001666）；中国博士后科学基金

通讯作者： 任广明，E-mail：Max19920503@163.com

T08-0013

在对乙酰氨基酚诱导的小鼠药物性肝损伤中应激颗粒由HRI-eIF2α轴介导形成

张倩云，汤俊哲，厉 铭
〔山东第一医科大学（山东省医学科学院），山东省职业卫生与职业病防治研究院，山东 济南 250062〕

摘要：目的 应激颗粒（SGs）是细胞应对外界刺激时在胞浆中形成的无膜的致密颗粒，是细胞的适应性应答机制之一，然而在急性肝脏损伤中SGs是否参与肝细胞的适应性应答以及其中的机制尚未可知。因此本研究利用对乙酰氨基酚（APAP）诱导的经典DILI模型，系统表征APAP触发肝细胞SGs组装的动力学特征和分子机制。**方法** 体外实验使用AML12小鼠正常肝细胞以及Huh7人肝癌细胞，不同剂量和不同时间APAP染毒后使用免疫荧光（IF）观察细胞中SGs形成情况。体内实验采用C57BL/6小鼠，经腹腔单次注射APAP 300 mg·kg^{-1}构建DILI动物模型，并于肝组织切片中通过IF检测SGs的形成情况。此外，分别使用eIF2α磷酸化抑制剂ISRIB、Hemin以及PERK、GCN2、HRI siRNA转染探究SGs的形成机制。**结果** 体外实验显示，APAP 40 mmol·L^{-1}染毒30 min即可引发胞内SGs的形成，且在APAP撤除后迅速解聚，不会演变为病理性的蛋白聚集体，而APAP 10或20 mmol·L^{-1}即使染毒长达24 h仍不可诱发SGs形成。体内实验显示在肝损伤早期的肝组织中可发现SGs的形成，且主要定位于肝小叶中央静脉周围出现肝细胞损伤的区域。在机制上，ISRIB 150 μmol·L^{-1}可阻断APAP所致SGs的形成，说明该过程依赖于eIF2α的磷酸化。siRNA转染实验证实AML12细胞中SG的组装主要依赖于HRI，而PERK和GCN2不参与此过程。HRI敲低可使肝细胞对APAP诱导的细胞毒性更加敏感。此外，在体内和体外使用Hemin干预可使SGs的形成减少。**结论** 本研究揭示HRI-eIF2α轴是肝细胞在APAP超载应激下启动早期适应性SGs组装的分子开关，同时鉴于SGs在肝损伤极早期出现，也为开发基于SG核心蛋白的早期预警生物标志物及靶向HRI-eIF2α通路的干预策略提供了坚实的理论依据。

关键词： 应激颗粒；对乙酰氨基酚；药物性肝损伤；HRI

通讯作者： 厉 铭，E-mail：liming1107@163.com

T08-0014

镉通过miR-155/SMAD5信号通路抑制成骨分化并诱导骨质疏松的体内外研究

莫丽芬[1*]，莫丽君[1*]，胡友坤[1*]，万思雨[1]，周 濛[1]，朱 伟[2]，杨光宇[2]，卫秦芝[1]，宋 佳[1]，杨杏芬[1]
（1. 南方医科大学公共卫生学院，食物安全与健康研究中心，广东省热带病研究重点实验室，粤港澳污染物暴露与健康联合实验室，广东 广州 510515；2. 广州市疾病预防控制中心，广东 广州 510440）

摘要：目的 镉（cadmium, Cd）作为一种持久性环境污染物，主要通过抑制成骨分化引起骨质疏松，但具体的表观遗传机制尤其是miRNA的作用仍有待阐明。本研究旨在探讨miR-155/SMAD5信号通路在镉抑制成骨分化及诱导骨质疏松中的关键介导作用，并验证其作为潜在治疗靶点的可行性。**方法** 体内实验部分，雌性Sprague-Dawley大鼠〔8周龄，（150 ± 2.7）g〕随机分为四组（n = 8），分别给予0、25、50及100 mg·L^{-1}氯化镉（$CdCl_2$）染毒，持续16周。采用Micro-CT扫描及骨组织形态计量学分析评估胫骨近端骨微结构参数；苏木精-伊红染色法分析骨组织病理改变；采用酶联免疫吸附法检测血清骨形成标志物水平；同时采用电感耦合等离子体质谱法检测体内镉含量。体外实验中，给予分离的大鼠原代骨髓间充质干细胞（BMSCs）0、25、50、100 mg·L^{-1} $CdCl_2$和人原代骨髓间充质干细胞（hBMSCs）0、0.46、0.92 mg·L^{-1} $CdCl_2$处理干预成骨诱导分化，通过碱性磷酸酶（ALP）染色及活性定量、茜素红染色及矿化结节计数，以及实时荧光定量PCR（qRT-PCR）和Western blot检测成骨关键转录因子Runx2、ALP及Osterix的表达水平，系统评价成

骨分化能力。同时检测miR-155/SMAD5信号通路分子的表达水平，并予miR-155抑制剂转染验证其挽救效应。**结果** 镉暴露可剂量依赖性地诱导大鼠骨小梁微结构退化（骨体积分数、骨小梁数量降低，骨小梁分离度增加），降低血清骨形成标志物水平，并引起骨组织病理性损伤。体外实验中，镉呈剂量依赖性抑制BMSCs及hBMSCs的成骨分化，表现为矿化结节形成减少，Runx2、ALP及Osterix的mRNA和蛋白表达水平下调。机制层面，体内外模型中miR-155表达显著上调，SMAD5表达相应下调。功能挽救实验证实，miR-155抑制剂可恢复SMAD5表达、增强ALP活性并促进矿化结节形成，有效逆转镉诱导的成骨分化损伤。**结论** 本研究揭示了镉通过miR-155/SMAD5通路抑制成骨分化的机制，为镉致骨质疏松的表观遗传调控提供了新见解，并为防治镉相关骨损伤提供了潜在的治疗靶点。

关键词： 镉；骨质疏松；成骨分化；miR-155；SAMD5

基金项目： 国家自然科学基金（82373600）；国家自然科学基金（82073599）；国家自然科学基金81872642）

通讯作者： 宋　佳，E-mail：Jia_Song1991@126.com；杨杏芬，E-mail：yangalice79@smu.edu.cn

*共同第一作者.

T08-0015

双酚M对骨发育和成骨细胞毒性效应及机制

石晓玲[1,2]，黄文龙[1]，曾怀才[2]，吴库生[1]

（1. 汕头大学医学院预防医学系，广东　汕头　515041；2. 桂林医科大学公共卫生学院，广西　桂林　541000）

摘要：目的 双酚A（BPA）已被证实增加骨质疏松症的患病风险。然而，其替代品双酚M（BPM），其毒性效应与安全性仍存在较大争议。本研究综合运用斑马鱼体内模型与hFOB1.19细胞体外模型，系统评估了BPM对成骨分化及骨发育的毒性效应，并探讨其潜在的作用机制。**材料和方法** 为评价BPM对成骨细胞分化的影响，以hFOB1.19细胞为体外模型，设置BPM浓度梯度（0、0.001、0.01、0.1、0.5 μmol·L^{-1}）暴露96 h，采用Western blot和qRT-PCR等方法检测成骨分化、氧化应激、细胞凋亡及焦亡相关指标的变化。此外，以斑马鱼幼鱼为体内模型，设置BPM浓度梯度（0、0.001、0.01、0.1、0.5 μmol·L^{-1}）暴露至5 dpf和7 dpf，采用阿尔新蓝和活体钙黄绿素染色评估咽颅软骨和颅面骨发育和矿化程度，并通过ELISA和qRT-PCR检测骨代谢标志物水平和关键调控因子的表达。**结果** 在斑马鱼胚胎/幼鱼模型中：① BPM暴露均抑制神经嵴起源细胞的分化与迁移，导致咽颅软骨发育受阻，并延迟颅面骨及椎骨的矿化并干扰物代谢。② BPM暴露诱发幼鱼氧化应激，表现为ROS水平升高及氧化/抗氧化酶系统失衡。③ BPM共同调控骨发育、凋亡及焦亡相关基因转录，提示多种细胞死亡通路参与其骨毒性。在hFOB1.19细胞系模型中：① BPM暴露抑制成骨细胞增殖，干扰骨分化进程。② BPM暴露引起细胞ROS水平升高，并导致细胞线粒体结构与功能损伤，表现为MMP下降和线粒体超氧化物升高。③BPM暴露激活细胞内源性凋亡通路，表现为BAX及CAS3表达上调，BCL-2表达下调。④ BPM暴露促进细胞NLRP3炎症小体组分活化及GSDMD蛋白切割，伴随炎症细胞因子释放，驱动细胞焦亡进程。⑤ BPM暴露激活细胞中Wnt/β-catenin信号通路，可能参与其骨毒性调控机制。**结论** BPM诱导的骨骼发育障碍是多途径协同作用的结果：通过诱导线粒体功能障碍，引发氧化损伤，并协同激活细胞凋亡与焦亡程序，共同介导成骨细胞活性抑制与骨形成受损。

关键词： 双酚M（BPM）；骨毒性；成骨细胞；线粒体损伤；炎性细胞死亡

第一作者： 石晓玲，E-mail：xlshi2021@126.com

通讯作者： 吴库生，E-mail：kswu@stu.edu.cn

T08-0016

二氧化钛纳米颗粒致肝毒性关键毒理通路的多组学联合分析

史佳琪，陈章健
（北京大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系，北京 100191）

摘要：目的 肝脏是纳米材料经口暴露后主要的蓄积与毒性靶器官，但目前二氧化钛纳米颗粒（TiO_2NPs）致肝毒性的核心作用通路仍未被完整阐明。本研究依托系统生物学思路，通过多组学整合分析在体内外层面识别TiO_2NPs诱发肝损伤的关键毒理通路，为纳米材料肝脏毒性机制研究提供新的实验证据。**材料和方法** 首先对实验用TiO_2NPs完成系统理化表征：其为球形锐钛矿型，纯度>99.99%，原始等效粒径（25.12 ± 5.64）nm。体外实验采用人肝癌HepG2细胞，设置0、100 mg·L^{-1} TiO_2NPs暴露48 h；体内实验采用雄性SD大鼠，以0、50 mg·kg^{-1}体重剂量连续90 d经口灌胃染毒，染毒结束后分别采集细胞样本与大鼠肝组织开展TMT标记定量蛋白质组学与非靶向代谢组学测序，筛选差异蛋白与差异代谢物后，通过联合富集分析、通路互作网络构建识别核心毒性通路。**结果** 体内大鼠肝组织中共筛选出386个差异蛋白、29种差异代谢物，二者共同显著富集于丙氨酸-天冬氨酸-谷氨酸代谢、丁酸代谢通路；体外细胞模型中筛选得到80个差异蛋白、222种差异代谢物，富集通路集中于类固醇生物合成、胆固醇代谢等脂质代谢过程。跨层面整合分析证实，PI3K-Akt信号通路与PPAR信号通路在体内、体外两个染毒模型中均被TiO_2NPs显著调控，是TiO_2NPs致肝毒性的关键共同通路。**结论** 本研究通过多组学整合分析从系统层面明确了TiO_2NPs长期暴露可通过干扰肝脏脂质与能量氨基酸代谢、同时激活PI3K-Akt、PPAR关键信号通路引发肝毒性，为纳米材料肝脏毒性机制阐释和健康风险评估提供了新的研究视角。

关键词： 二氧化钛纳米颗粒；肝细胞；蛋白质组学；代谢组学；多组学联合分析

第一作者：史佳琪，E-mail：2311110200@pku.edu.cn
通讯作者：陈章健，E-mail：zhangjianchen@pku.edu.cn

T08-0017

AAV基因治疗肝毒性非临床评价：传统模型局限与NAMs的机制解析价值

史梦瑶，武传东，董 戈，戴学栋
（苏州赛赋新药技术服务有限责任公司，江苏 苏州 215123）

摘要： 本文针对重组AAV基因载体（recombinant adeno-associated virus, rAAV）介导肝毒性的复杂成因与评价难点，综述了传统非临床评价模型的固有局限，以及人源细胞、类器官等新方法学（new approach methodologies, NAMs）在机制解析与早期筛选中的应用进展。rAAV介导的肝毒性是基因治疗最常见的安全性问题，肝脏是多数rAAV血清型的主要靶器官，高剂量给药下可出现转氨酶急剧升高、凝血功能紊乱甚至急性肝衰竭，是制约给药剂量与临床获益的核心因素。传统非临床评价主要依赖啮齿类与非人灵长类体内试验，通过肝功能及凝血功能等临床病理学指标，结合肝组织的生物分布、HE和特殊染色等方法来评估肝细胞损伤、胆汁淤积与可逆性。该类方法可观察到肝损伤的整体表型，但存在一定的方法学局限：不同物种肝细胞表面rAAV受体表达与转导效率差异显著，剂量-毒性关系的人体外推偏差较大，且体内试验无法精准拆分衣壳直接毒性、转基因产物毒性与免疫介导损伤的独立贡献，限制了载体优化的效率。新方法学（NAMs）的价值正在于可对上述因素的解析提供重要支撑。原代人肝细胞、HepaRG细胞等二维模型可快速比较不同血清型的转导效率与细胞毒性，初步区分衣壳直接毒性与转基因产物毒性；含$CD8^+$ T细胞的人肝细胞-免疫细胞共培养可模拟衣壳特异性细胞毒性T细胞（CTL）对转导肝细胞的杀伤，重现临床肝酶反跳等免疫介导损伤；诱导多能干细胞来源的三维肝类器官包含肝细胞、胆管细胞与内皮样结构，可模拟肝组织微环境，能更敏感地检测内质网应激、线粒体损伤等早期毒性信号。二维模型可在动物试验前建

立衣壳与转基因产物的细胞毒剂量-反应，为动物高剂量设计提供下限参考。但二维模型缺乏组织架构和微环境，三维肝类器官存在标准化程度低、批间差异大、难以模拟全身免疫-肝脏交互等局限性。综上，基于本GLP机构的毒理检测经验，肝酶升高与组织病理改变的因果判定常因种属差异与免疫背景而复杂化，这正是NAMs在rAAV肝毒评价中"拆因"价值最突出的地方——它帮我们把"肝酶为何升高、肝损伤由何所致"拆开看——是衣壳本身的细胞毒、转基因产物介导，还是免疫攻击转导细胞。NAMs不是替代动物试验，而是作为rAAV肝毒性机制拆解与早期筛选的工具，把动物试验里分不清的三类成因拆开；再通过证据权重框架与动物试验数据整合形成多源评价体系，提升剂量外推的合理性与载体优化效率，推动基因治疗产品的安全转化。

关键词： AAV 基因治疗；非临床安全性评价；肝毒性；新方法学；肝类器官

第一作者： 史梦瑶，E-mail：shimengyao@saifulab.com

T08-0018

镉诱导铁死亡：证据评估、机制悖论、剂量现实性与转化缺口的批判性综述

王博远[1]，唐　筱[1]，张宏龙[2]，蒋珍秀[1,3]，严　俊[1,4,5]

（1. 兰州大学第一临床医学院，甘肃　兰州　730000；2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院乳腺甲状腺外科，湖北　武汉　430022；3. 兰州大学第一医院神经内科，甘肃　兰州　730000；4. 兰州大学第一医院普外科，甘肃 兰州 730000；5. 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室，甘肃　兰州　730000）

摘要： 镉为全球广泛分布的持久性有毒重金属，生物半衰期长，可在肝、肾等器官进行性蓄积。近年来，铁死亡被视为镉细胞毒性的潜在机制，但现有研究普遍受困于方法学层面的缺陷：暴露剂量多超出生理范围、铁死亡判定标准不统一、多种细胞死亡途径重叠，这些问题直接导致机制解释的不一致。为厘清铁死亡在镉毒性中的真实地位，本研究构建四级因果关系评估框架，将真性铁死亡与非特异性氧化损伤加以区分，并以此为基础对现有证据进行兼顾剂量现实性的系统梳理。研究将现有证据整合为三大主要调控通路：NCOA4 介导的铁蛋白自噬引起不稳定铁池扩张，为脂质过氧化提供铁底物；Nrf2/SLC7A11/GPX4 抗氧化轴功能受损，使脂质过氧化清除能力下降；线粒体活性氧蓄积则进一步放大氧化损伤，形成正反馈循环。与此同时，文献中存在两个亟待澄清的深层矛盾：HO-1 功能转换悖论与剂量-持续时间差异悖论，二者是现有研究结论分歧的核心来源。综合上述证据，铁死亡尚不足以解释镉毒性的全貌，其发生具有明显的剂量和情境依赖性，在急性高剂量条件下表现最为突出。后续研究可从以下几个方向着力：构建贴合人体实际的暴露模型，建立铁死亡特异性验证标准，开发可靠的体内生物标志物，并从机制层面澄清 HO-1 功能转换与剂量-持续时间悖论，从而推动该领域走出概念简化与方法缺陷的困境，走向更为严谨的机制确证。

关键词： 镉；铁死亡；氧化应激；剂量-效应关系；毒性机制

第一作者： 王博远，E-mail：byuanwang@163.com

通讯作者： 张宏龙，E-mail：hlzhang21@lzu.edu.cn；严　俊，E-mail：ldyysys@126.com

T08-0019

基于网络毒理学和体外肠道模型的桔青霉素多器官毒性机制研究

王佳慧[1,4]，贾冰璇[2]，张嘉琳[3]，武爱波[2]，张　玮[3]，黄　微[2]，郭　婧[3]，宋　雁[2]，雍　凌[1]

（1. 国家食品安全风险评估中心，北京　100022；2. 中国科学院上海营养与健康研究所，上海　201203；3. 浙江清华长三角研究院，浙江　嘉兴　314050；4. 河北医科大学公共卫生学院，河北　石家庄　050017）

摘要：目的 桔青霉素（citrinin, CIT）具有明确肝肾毒性及潜在遗传毒性。作为食源性毒素，肠道是CIT经口摄入后首要靶器官，然而目前缺乏基于人源性肠道模型的毒性阈值数据。传统毒理学多聚焦单一器官，难以全景揭示多靶点相互作用。本研究整合网络毒理学与体外肠道模型，系统解析CIT多器官毒性机制，提出基于人体肠道模型的安全浓度参考值。**材料和方法** 利用Swiss Target Prediction、Batman-TCM、SuperPred等数据库预测人体CIT靶点，结合GeneCards和OMIM获取肝肾神经毒性疾病靶点，构建PPI网络，经Cytoscape拓扑分析，以节点度值、介数中心性等10类拓扑参数为依据筛选核心靶点，进行GO和KEGG通路分析，以CB-DOCK2数据库验证。人肠上皮细胞（HIEC）可反映人肠道细胞应答特征，而小鼠小肠类器官具备肠道三维组织结构，因此采用该两种模型结合，通过CCK-8比色法检测不同浓度（0 ~ 150 μmol·L^{-1}）、暴露时间（24和48 h）及细胞密度下的细胞活力变化。**结果** 网络分析显示肝、肾、神经毒性核心靶点分别为ACE/HIF1A/NR1H4/NFKB1/TNF、APP/NFKB1/ACE/FOS、GRIN2B/IL1B/TNF，多集中参与炎症应答与氧化应激调控，主要富集于白细胞介素-17（IL-17）和活性氧（ROS）通路，两条通路共同介导多组织炎症紊乱与细胞损伤。体外实验显示CIT具有剂量-时间-密度依赖性双相肠道毒性：≤30 μmol·L^{-1}促进细胞增殖，≥90 μmol·L^{-1}显著抑制细胞活力，48 h毒性强于24 h；低密度细胞对CIT更敏感，可能提示旁分泌网络参与毒性缓冲。小肠类器官实验结果整体趋势与细胞实验一致，但数据波动性较大，可能反映个体差异或三维肠道微环境的生理复杂性。综合判定HIEC模型的CIT安全阈值≤30 μmol·L^{-1}，类器官模型的CIT安全阈值≤60 μmol·L^{-1}。**结论** ACE、HIF1A和NFKB1等靶点是CIT肝、肾、神经毒性的潜在靶点，而炎症级联和细胞过氧化可能是共性机制。CIT对肠道具有双向毒性，两种肠道模型安全阈值存在差异。二维细胞模型重复性好，适合快速筛选；三维类器官生理相关性强但波动性大，两者联用可提高评价可靠性。本研究提出“肠道屏障受损-全身暴露升高-远端器官靶点激活”的CIT毒性传递假说，为阐释食源性真菌毒素从肠道初始接触到多器官损伤的分子机制提供了科学依据。

关键词： 桔青霉素；真菌毒素；网络毒理学；肠道模型；类器官；毒性机制；安全阈值；毒性传递假说

通讯作者： 雍 凌，E-mail：yongling@cfsa.net.cn

T08-0020

镉铅复合暴露对肝功能损害的效应及风险评估

王睿鹏[1]，严 俊[1,2]，王婷婷[1]，辛明远[1]，朱兴旺[1]，张宏龙[1,3]，李 汛[1,2,4,5,6,7]

（1. 兰州大学第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；2. 兰州大学第一医院普外科，甘肃 兰州 730000；3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院乳腺甲状腺外科，湖北 武汉 430022；4. 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室，甘肃 兰州 730000；5. 兰州大学医学院肿瘤防治中心，甘肃 兰州 730000；6. 甘肃省肝胆胰外科研究所，甘肃 兰州 730000；7. 甘肃省普通外科临床医学研究中心，甘肃 兰州 730000）

摘要：目的 探讨镉（Cd）、铅（Pb）暴露对人群肝功能损害的复合效应，并量化其相关风险，为重金属复合暴露的健康风险评估提供人群证据。**方法** 以某Cd、Pb复合暴露区及对照区共448名研究对象为分析人群（暴露区304人，对照区144人），采用加权分位数和（WQS）回归分析复合暴露中各金属的相对贡献，并通过多因素Logistic回归模型评估Cd、Pb复合暴露与肝功能异常的关联强度。以“铅镉均低于各自Q1”为参照组，校正性别、BMI、腰围、年龄、教育程度、婚姻状况、职业、吸烟及饮酒等混杂因素。**结果** 暴露组与对照组人群在性别、婚姻状况、吸烟、饮酒及年龄、BMI等方面分布均衡（P均>0.05），而在教育程度与职业构成上差异有统计学意义（P均<0.05）。暴露组血Cd[2.60（0.31，5.52）μg·L^{-1} vs. 0.08（0.08，0.30）μg·L^{-1}]和血Pb[28.83（17.78，45.34）μg·L^{-1} vs. 13.03（6.84，19.86）μg·L^{-1}]水平均显著高于对照组（P均<0.001）。肝功能指标中，AST、ALT、ALT/AST、DBIL、ALP、GGT及ChE在两组间差异均有统计学意义（P均<0.05），而TBA差异无统计学意义（P>0.05）。WQS回归显示，Cd对肝功能异常的贡献权重最高。多因素Logistic回

归显示，与低复合暴露相比，中复合暴露组（OR = 9.99，95%CI：1.32 ~ 75.63，*P* = 0.026）和高复合暴露组（至少一种金属>Q3，OR = 10.23，95%CI：1.32 ~ 79.19，*P* = 0.026）的肝功能异常风险均显著升高；复合暴露分组整体检验的 Wald χ^2 = 5.079，*P* = 0.079。协变量中，腰围（OR = 1.06，*P* = 0.030）和非在婚状态（OR = 3.48，*P* = 0.044）亦与肝功能异常风险独立相关。**结论** 与“镉铅双低”状态相比，中、高复合暴露组人群的肝功能异常风险均约升高至前者的10倍，提示镉铅的肝损害效应在相对较低的暴露水平下即已出现。应加强复合金属暴露的健康风险监测，并重视腰围较大及非在婚状态人群的肝损伤易感性。

关键词： 重金属；肝功能损害；复合效应；风险评估

通讯作者： 李　汛，E-mail：lxdr21@126.com

T08-0021

BRISC通过去泛素化HOIP促进Kupffer细胞中LUBAC介导的TLRs/NF-κB信号通路激活

王　婷，尹荣华*

（中国人民解放军军事科学院军事医学研究院，北京　100850）

摘要：目的 库普弗细胞（kupffer cell, KC）是肝脏主要的组织驻留巨噬细胞，其TLRs/NF-κB信号通路的精确调控对维持肝脏免疫稳态至关重要。线性泛素链组装复合体（linear ubiquitin chain assembly complex, LUBAC）的催化亚基HOIP在TLRs信号转导中发挥核心作用，但其自身K63连接泛素化修饰的调控机制尚不明确。本研究旨在探究BRCC3异肽酶复合物（BRCC3 isopeptidase complex, BRISC）是否通过靶向HOIP的去泛素化修饰，在KC中特异性调控TLRs/NF-κB信号通路激活，并阐明其在肝脏炎症反应中的功能意义。**方法** 采用原代KC及BRISC缺陷（*Abro1*$^{-/-}$和*Brcc3*$^{-/-}$）小鼠，通过免疫共沉淀、体外去泛素化和定点突变等实验，鉴定BRISC与HOIP的相互作用、泛素链类型及关键修饰位点；通过检测LUBAC活性、下游NF-κB报告基因和靶基因表达，评估BRISC介导的去泛素化对LUBAC功能的影响。进一步采用TLR3配体（Poly(I:C)）和TLR9配体（CpG-ODN）刺激，检测KC中NF-κB激活水平及早期炎症因子产生；同时构建D-半乳糖胺致敏的急性致死性肝炎模型，评价BRISC缺失对小鼠生存率、肝脏炎症和肝脏损伤的保护效应。**结果** BRISC在KC中直接结合HOIP，并特异性切除HOIP第1 003位和第1 056位赖氨酸残基上的K63/M1连接的混合多聚泛素链。该去泛素化过程显著增强了LUBAC的E3连接酶活性，从而促进LPS诱导的NF-κB通路活化。除TLR4外，BRISC缺失还显著抑制KC中TLR3和TLR9介导的NF-κB活化及早期促炎细胞因子产生。体内实验进一步证明，BRISC缺失明显减轻Poly(I:C)和CpG-ODN联合D-半乳糖胺诱导的致死性肝炎，降低炎症因子水平和肝脏损伤，并提高小鼠生存率。**结论** 本研究揭示BRISC通过去除HOIP K1003和K1056位点的K63/M1混合泛素链，增强LUBAC活性并促进KC中TLRs/NF-κB信号通路激活的新机制。BRISC-HOIP-LUBAC调控轴可能是连接去泛素化修饰与KC介导肝脏炎症反应的重要分子基础，并为炎症性肝病的靶向干预提供新的潜在靶点。

关键词： 库普弗细胞；BRISC；LUBAC；TLRs；泛素化修饰

项目基金： 国家自然科学基金项目（82470633）

通讯作者： 尹荣华，E-mail：yrh1980110@126.com

T08-0022

SIRT1/PGC-1α介导的线粒体功能障碍在砷诱导肝脂肪变性中的作用

陈华林，杨沿琴，王　恬，王　祺*

（贵州医科大学公共卫生与健康学院，环境污染与疾病监控教育部重点实验室，贵阳 561113）

摘要：目的 长期砷暴露与肝功能损伤、肝脂肪变性、肝纤维化、肝硬化及肝癌的发生发展密切相关。肝脂肪变性作为砷致慢性肝病进展的早期病理改变，是疾病早期防控的关键切入点。线粒体是肝细胞能量代谢的核心细胞器，其功能障碍可通过抑制脂肪酸β氧化、促进甘油三酯（TG）蓄积，进而诱发肝脂肪变性。PGC-1α是调控线粒体功能的关键分子，其活性主要受SIRT1去乙酰化修饰调控。目前SIRT1/PGC-1α介导的线粒体功能障碍在砷诱导肝脂肪变性中的作用尚不明确，本研究围绕该通路展开探讨，为阐明砷诱导肝脂肪变性的机制、制定针对性防控策略提供实验依据。**方法** 以C57BL/6J雄性小鼠为研究对象，采用不同剂量亚砷酸钠（$NaAsO_2$）连续暴露9个月，构建砷诱导肝脂肪变性小鼠模型；同时构建SIRT1特异性激动剂SRT1720干预模型。检测小鼠肝脏组织砷含量、血清肝功能及肝脏组织TG含量；HE染色和油红O染色观察小鼠肝脏组织病理改变及脂质蓄积情况；采用透射电镜观察线粒体超微结构，JC-1染色法检测肝组织线粒体膜电位（MMP）水平，化学发光法检测肝组织三磷酸腺苷（ATP）含量，qPCR检测肝线粒体DNA拷贝数（mtDNAcn）；Western blot检测CPT1a、ACADM、SIRT1和PGC-1α蛋白表达水平。**结果** 与对照组相比，各剂量砷暴露组小鼠体重及肝组织砷含量均显著升高。HE染色结果显示，对照组肝小叶结构完整、肝细胞排列规整；低砷组偶见脂肪空泡，中砷组见大量边界清晰的细小脂肪空泡弥漫分布，高砷组空泡数量、体积及密度显著增加，伴胞核受压变形与炎性细胞浸润。油红O染色结果显示，对照组小鼠肝组织仅可见少量细小脂滴；随染砷剂量升高，脂滴数量、体积及染色程度逐步增加，高砷组小鼠肝组织可见大量粗大密集的脂滴，脂质异常蓄积；各剂量砷暴露组小鼠肝脏脂滴面积、TG含量及血清ALT、AST活性均较对照组显著升高。透射电镜观察显示，砷暴露可导致肝线粒体数量减少、嵴结构消失、膜破裂空泡化；各染砷组小鼠肝脏组织MMP水平、ATP含量、mtDNAcn水平和CPT1a、ACADM、SIRT1、PGC-1α蛋白表达水平均较对照组显著降低。采用SRT1720干预后，与高砷组相比，高砷+SRT1720组小鼠肝脏组织SIRT1、PGC-1α蛋白表达水平显著上调，MMP水平、ATP含量、mtDNAcn水平及CPT1α、ACADM蛋白表达水平明显回升；肝线粒体结构基本完整，嵴排列轻度疏松；肝脏组织仅见少量散在细小脂肪空泡，脂滴数量明显减少，染色变浅且范围局限，肝脏脂滴面积、TG含量及血清ALT、AST活性均显著下降。**结论** 长期砷暴露可通过抑制SIRT1/PGC-1α通路，引起线粒体结构破坏及功能障碍，下调脂肪酸β氧化关键酶的表达抑制脂肪酸β氧化，导致肝细胞脂质异常蓄积进而诱发肝脂肪变性。

关键词： 砷；肝脂肪变性；线粒体功能障碍；SIRT1/PGC-1α

基金项目： 国家自然科学基金项目（82360650）；贵州省科技计划面上项目（黔科合基础MS[2025]540）

通讯作者： 王 祺，E-mail：wqgzykd@163.com

T08-0023

SETD2介导的PP2A/B55α全酶组装激活β-catenin/PPARγ通路参与砷致小鼠肝脂肪变性

杨 跃，胡 芳，周星呈，马 璐*

（贵州医科大学公共卫生与健康学院毒理学系，环境污染与疾病监控教育部重点实验室，贵州 贵阳 561113）

摘要：目的 代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease，MASLD）是砷暴露诱发肝损伤的典型病理类型，肝细胞脂肪变性是砷诱导MASLD发生发展的关键始动环节。表观遗传调控因子SETD2被认为是肝纤维化、肝细胞癌等肝疾病关键调控因子和潜在干预靶点，但其是否以及如何参与砷诱导的肝细胞脂肪变性尚不明确。本研究旨在明确SETD2在砷致肝脂肪变性中的作用及调控机制。**方法** 采用C57BL/6J小鼠，通过自由饮水方式分别给予0、2.5、5.0、10.0 $mg·L^{-1}$亚砷酸钠连续染毒6个月构建体内砷暴露模型。采用ICP-MS检测肝脏砷含量，结合HE和油红O染色观察肝脏病

理及脂质蓄积情况。采用Western blot、ChIP-qPCR、Co-IP等技术探究肝组织中SETD2对PP2A-C$^{Leu\ 309}$甲基化及其介导的PP2A/B55α全酶聚合的调控作用；联合磷酸化蛋白组学及公共数据库（CTD、Genecards及Altlas）筛选PP2A/B55α全酶调控的下游脂质代谢通路。体外以AML12肝细胞建立砷诱导脂质蓄积细胞模型，分别设置SETD2特异性抑制剂EZM0414 TFA干预组、*Lcmt1*基因敲低组、β-catenin磷酸化激活剂（E）-阿魏酸干预组，在细胞水平对整体调控通路进行功能验证。**结果** 动物模型结果显示，随染砷剂量增加，小鼠肝脏砷负荷增加，肝组织脂肪空泡数量增多、脂质蓄积程度加重，肝脏SETD2蛋白表达增加；体外细胞模型显示EZM0414 TFA可拮抗砷诱导的肝细胞SETD2表达增加，并减少细胞脂滴面积与TG含量上调，提示SETD2参与砷致小鼠肝细胞脂质蓄积。经GEO、Cistrome DB、Genecards、CTD多数据库联合筛选，发现PP2A-C^{Leu309}甲基转移酶LCMT1为SETD2参与砷致肝细胞脂肪变性的潜在靶分子；体内外实验一致证实，砷诱导高表达的SETD2可通过富集*Lcmt1*基因编码区H3K36me3修饰，促进LCMT1蛋白表达。结合动物组织磷酸化组学及系列细胞干预模型进一步发现，SETD2经由LCMT1介导PP2A-C^{Leu309}甲基化修饰，促进PP2A/B55α全酶组装；活化的PP2A/B55α可催化β-catenin Ser33/37/Thr41位点去磷酸化，阻滞β-catenin泛素化降解并造成其在胞质累积；核内富集的β-catenin进一步转录激活脂质合成关键分子PPARγ，扰乱肝细胞正常脂质代谢稳态，最终诱发肝细胞脂肪变性。**结论** SETD2调控LCMT1介导的PP2A-C^{Leu309}甲基化-PP2A/B55α全酶组装信号轴参与砷暴露诱导的小鼠肝脂肪变性；抑制SETD2表达能够有效逆转肝脏脂质异常蓄积，缓解砷源性肝脂损伤。本研究揭示了以表观调节分子SETD2为核心的砷诱导肝脂肪变性新机制，为砷中毒相关肝脏损伤的早期防控提供了新的表观遗传靶点与理论依据。

关键词： 砷；肝脂肪变性；SETD2；LCMT1；PP2A-C^{Leu309}甲基化

基金项目： 国家自然科学基金（81972986）；国家自然科学基金（82460655）

通讯作者： 马　璐，E-mail：malu@gmc.edu.cn

T08-0024

IL-5通过招募并激活嗜酸性粒细胞缓解对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤

梁　翡[1]，陈　慧[2]，魏宇佳[2]，于　淼[2]*

（1. 广东药科大学药学院，广州 510006；2. 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院，北京 100085）

摘要：目的 对乙酰氨基酚（APAP）过量是急性肝损伤及急性肝衰竭的重要原因，目前临床治疗手段有限。本研究旨在阐明IL-5信号通路在APAP诱导肝损伤中的作用及其分子机制，为APAP急性肝损伤的干预提供新靶点。**方法** 采用C57BL/6小鼠及*IL-5R*全基因敲除（*IL-5R* KO）小鼠，通过APAP腹腔注射建立急性肝损伤模型；检测血清ALT/AST、肝脏组织学、肝细胞凋亡及氧化应激水平；采用重组IL-5蛋白进行预防及治疗性给药；通过流式细胞术及免疫组化分析肝脏嗜酸性粒细胞浸润；开展骨髓来源嗜酸性粒细胞（bmEos）过继转移实验验证机制。**结果** APAP处理后小鼠血清及肝脏IL-5、IL-5Rα/β及嗜酸性粒细胞相关趋化因子（CCL11、CCL24）表达显著上调。*IL-5R* KO小鼠在APAP处理后ALT/AST水平更高、肝脏坏死面积更大、肝细胞凋亡及氧化应激增强，死亡率显著升高。外源性重组IL-5可显著减轻肝损伤、缩小坏死面积。*IL-5R* KO小鼠肝脏GSH恢复延迟、Cyclin D1及PCNA表达降低，提示肝脏再生能力受损。*IL-5R*敲除显著减少APAP诱导的肝脏嗜酸性粒细胞浸润，伴随趋化因子水平下降。bmEos过继转移可挽救*IL-5R* KO小鼠肝损伤加重表型。**结论** IL-5信号在APAP诱导的急性肝损伤中发挥保护性作用，其核心机制为通过上调CCL24和IL-33招募嗜酸性粒细胞至肝脏，并激活嗜酸性粒细胞分泌IL-4/IL-13，减轻氧化应激、增强肝脏代偿再生，从而缓解肝损伤。IL-5-嗜酸性粒细胞轴是APAP性急性肝衰竭的潜在干预新靶点。

通讯作者：于　淼，E-mail：13718674282@163.com

T08-0025

基于cGAS-STING信号通路介导的脂质代谢重编程研究异丁酸修复镉诱导的肝损伤

田 盟[1]，严 俊[1,2]
（1. 兰州大学第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；2. 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室，甘肃 兰州 730000）

摘要：目的 基于cGAS-STING信号通路探讨异丁酸对镉诱导肝损伤的修复作用及其机制，重点关注该通路介导的脂质代谢重编程在肝损伤修复中的角色。**方法** 建立镉暴露肝损伤细胞及动物模型，给予异丁酸干预。检测指标包括：肝组织病理学改变、血清肝功能酶学指标、脂质代谢相关参数（甘油三酯、游离脂肪酸、脂质合成与氧化关键酶活性）、线粒体结构与功能（膜电位、线粒体DNA释放）、cGAS-STING信号通路关键蛋白磷酸化（p-TBK1、p-IRF3、p-p65等）水平，以及下游炎症因子（TNF-α、IL-6、IFN-β）表达。采用脂质组学分析异丁酸干预前后脂质代谢谱变化，并通过通路特异性干预验证cGAS-STING在异丁酸效应中的中介作用。**结果** 异丁酸干预显著降低镉暴露后血清ALT、AST水平，改善肝组织病理损伤。脂质代谢指标显示，异丁酸下调镉诱导的肝组织甘油三酯及游离脂肪酸含量，恢复脂质合成与氧化代谢平衡。机制层面，异丁酸可减轻镉诱导线粒体损伤，抑制线粒体DNA向胞质释放，进而抑制cGAS-STING信号通路的异常激活——表现为TBK1、IRF3及NF-κB磷酸化水平下调，下游炎症因子表达降低。脂质组学显示异丁酸重塑了镉暴露导致的异常脂质代谢谱，且该效应可被STING激动剂部分逆转。**结论** 异丁酸可能通过保护线粒体完整性、抑制mtDNA-cGAS-STING通路异常激活，改善镉诱导的肝细胞脂质代谢紊乱，从而发挥肝损伤修复作用。STING信号通路可能是异丁酸调控脂质代谢重编程的上游关键靶点，为重金属肝损伤的干预提供了新策略。

关键词： 异丁酸；镉；肝损伤

通讯作者：严 俊，E-mail：2870752483@qq.com

T08-0026

组蛋白H3K27me3介导的肝脏脂质代谢障碍在生命早期砷暴露诱发小鼠肝脂肪变性中的作用研究

张丹丹，付琪雯，马 璐*
（贵州医科大学公共卫生与健康学院毒理学系，环境污染与疾病监控教育部重点实验室，贵州 贵阳 561113）

摘要：目的 生命早期砷暴露诱发成年期代谢性慢性病风险，已成为全球环境健康领域备受关注的公共卫生问题。代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MASLD）是砷暴露致肝损伤的核心病理表现；肝脏脂肪变性是砷诱导MASLD发生的始动事件，生命早期环境应激介导的肝脏脂质代谢重编程，则是成年后肝脏脂代谢稳态失衡的重要诱因。组蛋白甲基化修饰（H3K4me3、H3K9me3、H3K27me3）是调控生命早期代谢重塑的核心表观遗传机制，但生命早期砷暴露是否通过表观遗传途径介导成年期肝脂肪变性，其分子机制尚未明确。**方法** 本研究以C57BL/6J小鼠为研究对象，构建孕期至哺乳期10mg/L亚砷酸钠暴露的生命早期砷暴露模型，子代小鼠断乳后常规饲养至3月龄。分别在断乳时和3月龄采集小鼠肝脏及血清样本，检测肝砷含量、肝功能及肝脏脂质水平，结合HE染色、油红O染色评估肝脏病理及脂质蓄积情况。通过RT-qPCR与Western blot检测肝脏脂质代谢相关基因及蛋白表达，筛选差异组蛋白甲基化修饰指标，并利用ChIP-qPCR验证修饰位点富集水平，检测甲基供体及组蛋白修饰

酶表达。**结果** 生命早期砷暴露不改变小鼠体重及肝重，断乳期小鼠肝砷含量显著升高，3月龄肝砷水平恢复正常。砷暴露可导致小鼠断乳期及成年期肝脏脂质蓄积增加、肝脏TG含量升高，3月龄小鼠有明显肝脂肪变性及肝功能损伤。同时，砷暴露可持续激活脂肪酸从头合成关键基因（*Acaca*、*Srebf1*、*Fasn*）、抑制脂肪酸β氧化相关基因表达（*Pparα*和*Cpt1α*），紊乱肝脏脂肪酸及乙酰辅酶A代谢稳态。其次，生命早期砷暴露对H3K4me3和H3K9me3的表达未见明显改变，但可特异性下调肝脏H3K27me3修饰水平，降低脂肪酸从头合成基因启动子区H3K27me3富集度，从而导致脂肪酸从头合成基因的过度激活，进而诱发小鼠成年期肝脂肪变性。此外，砷暴露可消耗断乳期肝脏甲基供体SAM，并持续下调甲基转移酶EZH2、上调去甲基化酶KDM6B表达，介导H3K27me3修饰持续降低。**结论** 生命早期砷暴露可通过消耗甲基供体和干扰甲基转移酶EZH2及去甲基化酶KDM6B的表达抑制调控H3K27me3表观遗传修饰，持续激活肝脏脂肪酸从头合成通路、扰乱脂质代谢稳态，诱发小鼠成年期肝脂肪变性。为解析生命早期砷暴露致代谢性肝损伤的机制提供实验依据，为相关疾病的早期防控提供潜在靶点。

关键词：砷；生命早期；肝脂肪变性；组蛋白H3K27me3；脂肪酸从头合成

基金项目：国家自然科学基金（82460655）

通讯作者：马　璐，E-mail：malu@gmc.edu.cn

T08-0027

烟草提取物茄尼醇干预小鼠代谢相关脂肪性肝病的作用机制

程文栎，李　敏，张文娟*

（暨南大学基础医学与公共卫生学院卫生毒理学教研室，广东　广州　510632）

摘要：目的 代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）患病率逐年升高，尚缺乏特效药物。烟草提取物茄尼醇具有较强的抗氧化和抗炎能力。基于糖尿病基因纯合突变db/db小鼠MAFLD模型，拟探讨低剂量茄尼醇的干预效应及作用机制，为其研发应用及MAFLD的人群预防和干预提供新策略。**材料和方法** 选用7周龄雄性C57BL/6J小鼠（正常对照）及db/db小鼠，随机分组为模型组、二甲双胍组（200 mg/kg）及茄尼醇低（1 mg·kg^{-1}）、中（5 mg·kg^{-1}）、高（15 mg·kg^{-1}）剂量组，连续灌胃45 d。检测体重、摄食量、脏器重量；ELISA及生化法检测血清内糖化血清蛋白、胰岛素、血脂、肝功能及肾功能相关指标；肝组织HE、PAS、MASSON染色并进行NAS评分。进行粪便16S rRNA测序及肝脏转录组测序，构建蛋白互作网络，RT-qPCR验证差异基因，Western blot检测APOC2、PEX19蛋白表达。数据以$\bar{x} \pm s$表示，组间比较采用单因素方差分析及Dunnett检验，相关性分析采用Spearman法。**结果** 与模型组相比，茄尼醇中、高剂量组显著降低肝脏重量、肝脏系数及白色脂肪组织重量，减少摄食量（中剂量组）；各剂量组糖化血清蛋白及胰岛素抵抗指数均下降，总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇降低，中/高剂量组甘油三酯、游离脂肪酸及ALT、AST显著改善；差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）；肝脏脂肪空泡减少，PAS染色率升高（中/高剂量组），NAS评分有明显改善。在肠道菌群中，茄尼醇组另枝菌属*Alistipes*和*Longibaculum*丰度升高；肝脏转录组显示氧化磷酸化OXPHOS通路相关基因*Ndufa5*、*Ndufb4*、*Cox6b1*、*Atp5h*表达下降至接近正常水平，且这些基因与血清低密度脂蛋白胆固醇、ALT、AST及肝脏甘油三酯、游离脂肪酸正相关，与*Alistipes*及*Longibaculum*负相关。Western blot显示中剂量茄尼醇显著下调肝脏APOC2及PEX19蛋白表达（$P < 0.001$）。**结论** 低剂量的茄尼醇（<15 mg·kg^{-1}）能明显改善MAFLD小鼠的糖脂代谢及肝功能，减轻肝脏脂肪变性，这与肠道菌群调节（增加*Alistipes*、*Longibaculum*丰度）、肝脏OXPHOS相关基因表达受抑及APOC2介导甘油三酯代谢下调有关。本研究从肠肝轴角度首次揭示茄尼醇具有干预MAFLD的效应，为其研发应用提供了可靠的科学依据。

关键词：烟草提取物；茄尼醇；代谢相关脂肪性肝病；脂质代谢；肠道菌群；脂质过氧化

基金项目：广东省自然科学基金面上项目（2025A1515012372）；广东省自然科学基金面上项目（2023A1515010353）

通讯作者：张文娟，E-mail：zhangwj11@126.com

T08-0028

全氟化合物与代谢功能障碍相关脂肪性肝病：基于代谢组学与网络毒理学

张云婷，董光辉*

（中山大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系，广东 广州 510080）

摘要：目的 明确全氟化合物（per- and polyfluoroalkyl substances, PFAS）暴露与代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD）的关联，识别关键污染物，并探索关键污染物暴露致MASLD的潜在机制。**材料和方法** 本研究基于中国C8异构体健康计划，纳入1 039名成年参与者。采用超高效液相色谱串联三重四极杆质谱定量血清中32种全氟化合物浓度。同时系统收集研究对象腹部超声脂肪肝影像，并测定血脂、血糖、血压等代谢相关临床指标。于研究对象中随机抽取157名，采用液相色谱串联高分辨质谱进行非靶向代谢组学分析。依据2023年国际多学会德尔菲共识，定义MASLD。采用Logistic探索PFAS单独暴露MASLD的关联，随后以加权分位数和（weighted quantile sum, WQS）回归探索PFAS混合暴露的总体效应，并根据污染物权重筛选对MASLD贡献最大的关键污染物。通过差异表达分析（Wilcoxon秩和检验）分别识别与关键污染物及结局相关的差异代谢物，并对差异代谢物进行KEGG通路富集分析，取交集后筛选潜在的共同代谢通路。最后基于共同通路的基因进行蛋白互作网络构建，并采用Cytohubba与CytoNCA插件筛选核心蛋白。通过分子对接模拟关键PFAS与核心蛋白的结合构象及亲和力，以初步阐明PFAS致MASLD的潜在关键分子。**结果** PFAS单独或混合暴露均与MASLD患病风险增加相关。如氯代多氟烷基醚磺酸（chlorinated polyfluoroalkyl ether sulfonic acids，Cl-PFESA）每增加一个自然对数浓度（$\mu g \cdot L^{-1}$），MASLD患病风险增加36%（OR = 1.36，95% CI：1.13 ~ 1.65）。PFAS混合污染物暴露每增加一个四分位，MASLD患病风险增加24%（OR = 1.24，95% CI：1.01 ~ 1.52）。其中Cl-PFESA权重最高（0.19），提示Cl-PFESA为关键污染物。代谢组学分析共识别出103个与MASLD相关的差异代谢物及21个与Cl-PFESA相关的差异代谢物，KEGG通路富集分析发现氨基酸代谢及半乳糖代谢为共同通路。蛋白互作网络结合Cytohubba与CytoNCA筛选出PGM3，GPI，GFPT1及MPI可能为PFAS致MASLD的核心蛋白，6∶2 Cl-PFESA与核心蛋白的结合能范围为−9.0 ~ −6.9 kcal/mol，提示良好的结合亲和力。**结论** PFAS暴露与MASLD患病风险增加相关，且Cl-PFESA为关键污染物。氨基酸代谢及半乳糖代谢为Cl-PFESA致MASLD的潜在代谢通路，其中PGM3，GPI，GFPT1及MPI可能为关键分子。以上研究为PFAS致MASLD提供了新的机制线索，但仍有待进一步实验验证。

关键词：全氟化合物；氯代多氟烷基醚磺酸；代谢功能障碍相关脂肪性肝病；代谢组学；分子对接

基金项目：国家自然科学基金（U24A20766）；国家自然科学基金（825B2102）；广东省科技计划项目（2025A0505020035）

第一作者：张云婷，E-mail：zhangyt47@mail2.sysu.edu.cn

通讯作者：董光辉，E-mail：donggh5@mail.sysu.edu.cn

T08-0029

炎症诱导药物性肝损伤的机制研究

郑 江

（沈阳药科大学/贵州医科大学，辽宁 沈阳 110016）

摘要：我国的药物性肝损伤（DILI）人群年发生率≥23.8/10 万，且逐年上升，严重影响用药安全。近些年来本课题组研究发现肝脏的炎症可以诱导DILI的发生，由于肝组织的炎症发生导致大量噬中性粒细胞的组织浸润，该类粒细胞含有大量的髓过氧化酶，该酶参与一些特定药物的代谢，通过药物的氯化生成具有化学活性的代谢产物，进而衍化肝脏蛋白，最终导致肝细胞损伤。这些发现提示疾病可以改变药物在体内代谢过程，从而参与由代谢活化引起的药物性肝损伤。

通讯作者：郑　江，E-mail：zhengneu@yahoo.com

T08-0030

一项关于良性肝病患者中9种复合炎症标志物与肝硬化相关性的横断面研究

周　晶，闾　军

（首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤内科，北京　100069）

摘要：目的　肝硬化是全球范围内严重威胁人类健康的重大公共卫生问题，其疾病进展可导致肝衰竭、肝细胞癌等终末事件，病死率高。慢性炎症贯穿肝纤维化向肝硬化演变的全过程，在疾病进展中发挥关键驱动作用。基于此，我们采用横断面设计，系统评估多种复合炎症标志物与良性肝病患者肝硬化之间的关联，旨在为临床早期识别肝硬化高危人群提供简便、经济的血清学参考指标。**材料和方法**　我们共纳入301例符合纳入与排除标准的良性肝病患者。首先采用二元Logistic回归模型分析复合炎症标志物与肝硬化的相关性。为更准确地炎症标志物与肝硬化风险之间的剂量-反应关系，进一步采用限制性立方样条模型进行非线性拟合。所有假设检验均采用双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。**结果**　在多因素二元Logistic回归模型中，调整性别、年龄及病因等混杂因素后，血小板-淋巴细胞比值（platelet-to-lymphocyte ratio, PLR；趋势 $P = 0.001$）、中性粒细胞-血小板比值（neutrophil-to-platelet ratio, NPR；趋势 $P = 0.012$）和血小板-白蛋白比值（platelet-to-albumin ratio, PAR；趋势 $P < 0.001$）均与肝硬化独立相关。限制性立方样条分析进一步显示，PLR（非线性 $P = 0.015$）、NPR（非线性 $P < 0.001$）和PAR（非线性 $P = 0.010$）与肝硬化的比值比呈显著非线性关系，其拐点分别为117.262、0.034和4.930。亚组分析表明，无论年龄分层如何，PLR和PAR均与肝硬化显著相关；且PAR与肝硬化的关联独立于性别因素。受试者工作特征曲线分析显示，三者中PAR的判别效能最优（曲线下面积 = 0.734），NPR次之，PLR最低（曲线下面积 = 0.649）；PAR与PLR的曲线下面积差异具有统计学意义（$P = 0.006$）。**结论**　PLR、NPR和PAR均与良性肝病患者的肝硬化风险存在显著的非线性关联。具体而言，PLR和PAR水平升高与肝硬化风险增加呈正相关，而NPR水平升高则与肝硬化风险降低呈负相关。上述复合炎症标志物，尤其是PAR，有望作为无创、便捷的肝硬化辅助评估工具，为临床决策提供参考依据。

关键词：肝硬化；良性肝病；血小板-白蛋白比值；非线性；剂量-反应关系

第一作者：周　晶，E-mail：zj202176330@163.com

通讯作者：闾　军，E-mail：lujun98@ccmu.edu.cn

T08-0031

间充质干细胞来源的外泌体通过抑制线粒体依赖性铁死亡减轻镉诱导的肝毒性

朱兴旺[1]，严　俊[1,2*]，李　汛[1,2,3,4,5,6,7*]

（1. 兰州大学第一临床医学院，甘肃　兰州　730000；2. 兰州大学第一医院普通外科，甘肃　兰州　730000；3. 甘肃省肝脏修复与再生医学工程中心，甘肃　兰州　730000；4. 甘肃省肝胆胰外科研究所，甘肃　兰州　730000；5. 甘肃省普通外科临床研究中心，甘肃　兰州　730000；6. 兰州大学第一医院先进粒子与核医学

技术创新中心，甘肃 兰州 730000；7. 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室，甘肃 兰州 730000）

摘要：目的 镉（Cd）是一种生物半衰期长达数十年的环境重金属污染物，主要在肝脏蓄积，与非酒精性脂肪肝、肝炎及坏死性炎症密切相关。目前镉中毒治疗依赖金属螯合剂和抗氧化剂，但毒副作用与剂量限制制约了临床应用。间充质干细胞来源的外泌体（MSC-Exos）具有低免疫原性、无致瘤风险及组织修复能力，是潜在的无细胞治疗工具，但其对镉致肝毒性的作用尚不明确。本研究旨在探究MSC-Exos能否通过调控线粒体依赖性铁死亡通路减轻镉诱导的肝损伤及其分子机制。**方法** 体外以AML12小鼠肝细胞为模型，分为对照组、Cd（$CdCl_2$，24 h）组和Cd+Exos（Cd联合MSC-Exos）组。体内采用C57BL/6J小鼠腹腔注射$CdCl_2$（2 mg·kg^{-1}·d^{-1}，2周）建立肝损伤模型，尾静脉给予MSC-Exos（10 mg·kg^{-1}，隔日，1周）。检测细胞活力、增殖与死亡；评估铁死亡指标（ROS、脂质过氧化、GSH/SOD/CAT、亚铁离子、GPX4/SLC7A11/ACSL4蛋白）；观察线粒体形态、膜电位、mPTP、ATP及TOMM20/TFAM/SIRT3表达；体内行肝功能生化、HE染色和透射电镜观察。**结果** MSC-Exos可被肝细胞内化，显著提升Cd暴露后细胞活力（CCK-8，$P < 0.001$），促进增殖（EdU阳性率，$P < 0.001$）并减少死亡（PI阳性率，$P < 0.001$）。机制上，Cd诱导线粒体依赖性铁死亡，表现为线粒体碎片化、膜电位丧失、mPTP开放、ATP耗竭，伴随ROS和脂质过氧化蓄积、GSH/SOD/CAT耗竭、亚铁离子过载，GPX4和SLC7A11表达下调、ACSL4上调（均$P < 0.05$）；MSC-Exos逆转上述改变，恢复线粒体形态与功能，上调TFAM、TOMM20及SIRT3表达（均$P < 0.05$）。体内实验中，DiR标记外泌体靶向归巢至受损肝脏，MSC-Exos显著降低血清ALT、AST及LDH水平（均$P < 0.05$），减轻肝组织炎症坏死，改善线粒体超微结构，并恢复肝内抗氧化酶活性。**结论** MSC-Exos通过恢复线粒体稳态和抑制线粒体依赖性铁死亡，有效减轻镉诱导的肝损伤，为重金属肝毒性提供了一种安全、可行的无细胞治疗新策略，具有重要的临床转化前景。

关键词： 镉；肝毒性；间充质干细胞外泌体；铁死亡；线粒体功能障碍

基金项目： 国家自然科学基金面上项目（32171610）——长期低剂量镉暴露通过肝脏雌激素受体介导线粒体自噬的机制，国家自然科学基金地区科学基金项目（32460305）；甘肃省联合科研基金（25JRRA1260）；兰州市城关区科技计划项目（2025KJZC00075）；兰州大学第一医院院内基金（ldyyyn2025-216）

通讯作者： 李汛，E-mail：lxdr21@126.com；严 俊，E-mail：ldyysys@126.com

T09-0001

Systematic evaluation of the carcinogenic potential of Di-isononyl phthalate in humans

Biyao Han[1], Amanda N. Buerger[2], Isabel A. Lea[3], Melissa J. Vincent[2], Brianna N. Rivera[4], Neepa Y. Choksi[3], Janice Britt[5], Seneca Fitch[6], Sarah Rogers[4], Heather Schaefer[7], Laurie Haws[6], Hesbon Nyambego[8], Christine M. Palermo[8], Daniele Wikoffv[4], Susan J. Borghoff[3]

(1. ExxonMobil AP R&D Co., Ltd, Shanghai, China; 2. ToxStrategies LLC, Cincinnati, OH; 3. ToxStrategies LLC, Research Triangle Park, NC; 4. ToxStrategies LLC, Asheville, NC; 5. ToxStrategies LLC, Tallahassee, FL; 6. ToxStrategies LLC, Katy, TX; 7. ToxStrategies LLC, Annapolis, MD; 8. ExxonMobil Biomedical Sciences, Spring, TX)

Abstract: Di-isononyl phthalate (DINP) is a plasticizer widely used in polyvinyl chloride (PVC) and many consumer products. This assessment systematically reviewed human, animal, and mechanistic evidence to evaluate the potential for DINP to cause cancer in humans. Relevant studies were identified through systematic searches of PubMed and Embase, supplemented by manual searches and publicly available GLP and guideline reports. Mechanistic evidence was evaluated using the Key Character-

istics of Carcinogens (KCCs), and all data were critically reviewed and integrated using established cancer hazard evaluation frameworks.

Four epidemiological studies examined the relationship between DINP exposure and cancer. Three studies found no significant association between DINP exposure and breast cancer incidence or mortality. One small case-control study reported a positive association with prostate cancer, but the finding was based on only 20 cases and did not adequately account for potential confounding factors. Overall, the human evidence does not support an association between DINP exposure and cancer.

Four rodent carcinogenicity studies (three in rats and one in mice) were identified. Some studies reported increased incidences of liver tumors, kidney tumors, and mononuclear cell leukemia (MNCL). However, liver tumors were associated with activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα), a mode of action generally considered not relevant to humans. Kidney tumors were consistent with α2u-globulin nephropathy, a rat-specific mechanism that does not occur in humans. Increased MNCL was observed only in F344 rats, a strain with a high spontaneous incidence of this lesion and limited relevance to human cancer risk assessment.

A total of 127 mechanistic studies were evaluated. Evidence from human, animal, in vitro, and in silico studies consistently indicated that DINP is not genotoxic and does not suppress immune function. Findings for other cancer-related characteristics were inconsistent. Effects on cell proliferation and cell death were mainly observed in rodent liver and kidney tissues and were consistent with the animal-specific mechanisms identified in tumor studies.

Overall, the available evidence does not support a link between DINP exposure and cancer in humans. Animal tumor findings can be explained by mechanisms that are not considered relevant to humans, and mechanistic studies provide no evidence of genotoxicity. Taken together, the weight of evidence indicates that DINP is unlikely to be carcinogenic to humans.

T09-0002

新方法学在生殖毒性评价中的应用进展

卜志超，徐 凡，李霞辉，韦 娜，李子轲，陈 瑛，郝雅环，董延生，王全军
（国科赛赋河北医药技术有限公司，河北 廊坊 065000；北京赛赋医药研究院有限公司，北京 100176）

摘要：生殖毒性评价是药物、化妆品及化学品安全性研究的核心内容之一，覆盖对生育力、胚胎/胎儿发育及子代健康影响的评估。传统评价方法以动物试验为主，存在试验周期长、成本与动物使用量大、以及种属差异导致结果外推不确定性较高等局限。在“3R”原则（替代、减少、优化）与新方法学（new approach methodologies, NAMs）理念推动下，发展体外替代方法并构建整合测试策略已成为毒理学领域的重要方向。

在胚胎发育毒性评价方面，目前已形成以斑马鱼胚胎发育毒性试验（ZEDTA）、大鼠肢芽/中脑微团试验（MM）与植入后全胚胎培养（WEC）为代表的多层次体外替代体系。ZEDTA利用斑马鱼胚胎体外发育透明、发育周期短的特点，可在较短时间内系统观察外源物对早期胚胎形态、行为功能及关键信号通路的扰动，被OECD相关指导原则（如TG 236）纳入化学品风险评估体系。微团试验基于胚胎肢芽细胞或中脑细胞的高密度悬浮培养，通过检测软骨特异性蛋白聚糖或神经特异酶活性等分化终点，灵敏反映外源物的胚胎源性分化抑制效应；植入后WEC则在器官形成的关键窗口进行整体培养，便于动态追踪器官形态发生。三种方法在体外时间窗、检测终点与机制层面相互补充，覆盖从早期胚胎发育到器官形成的关键节点，对致畸性筛查与机制研究具有重要价值。

在雄性生殖毒性评价方面，3D睾丸类器官与睾丸芯片是近年来发展迅速的一类新型NAMs。借助生殖

细胞与体细胞（支持细胞、间质细胞、管周肌样细胞）共培养体系，这类模型在体外重现精子发生微环境，可在体外评估外源物对精原细胞增殖、减数分裂、精子变态以及睾酮分泌等关键环节的影响。其中3D小鼠微型睾丸模型，已实现对多种生殖毒性化合物的高通量筛查与机制分层；睾丸芯片则借助微流控技术动态调控生精上皮微环境，进一步提升了模型的稳定性与人源化潜力。基于“代谢活化-靶器官暴露-效应终点”的整合思路，可在体外较为完整地揭示外源物对生殖系统的损伤机制，并显著降低对试验动物的依赖。

综上，发展以胚胎发育毒性、雄性生殖毒性为核心的NAMs体系，并推动多模型/多组学整合测试方法的标准化，将为后续生殖毒理学研究与药物安全性评价的替代化、精准化、人源化转型提供有力支撑。

关键词： 新方法学；生殖毒性；类器官

第一作者： 卜志超，E-mail：buzhichao@safeglp.com

通讯作者： 董延生，E-mail：dongyansheng@safeglp.com

T09-0003

6PPD-醌通过抑制支持细胞线粒体自噬削弱血睾屏障完整性

陈欣婷，于相宇，余泳泉

（东南大学公共卫生学院环境与医学国家重点实验室，南京 211166）

摘要：目的 探讨轮胎抗氧化剂6PPD转化产物6PPD-醌（6PPD-Q）对雄性生殖系统的毒性效应，并阐明其破坏血睾屏障（BTB）的关键分子机制。**材料和方法** 将8周龄雄性C57BL/6小鼠随机分为对照组、6PPD-Q 0.04、0.4和4 mg·kg^{-1}·d^{-1}组，连续灌胃28 d；另分离培养小鼠原代支持细胞，给予6PPD-Q 0、25、250和500 μg·L^{-1}处理。采用UPLC-MS/MS检测睾丸6PPD-Q蓄积，结合精子参数、组织病理学、血睾屏障（BTB）完整性、跨上皮电阻（TER）、紧密连接蛋白检测和透射电镜评价生殖损伤及屏障功能。进一步通过ATP检测、氧化应激检测、线粒体膜电位检测、免疫荧光染色、蛋白免疫印迹、线粒体蛋白质组学、ChIP和P53敲低实验分析P53-PINK1/Parkin-线粒体自噬-cGAS/STING/MMP9通路。**结果** 6PPD-Q可在小鼠睾丸中蓄积，并引起精子数量和运动能力下降、畸形率升高、曲细精管上皮空泡化及未成熟生殖细胞脱落。体内外实验一致显示，6PPD-Q破坏BTB超微结构和功能，降低ZO-1、Occludin、Claudin-5和Claudin-11表达，并降低支持细胞TER。机制研究显示，6PPD-Q诱导支持细胞线粒体嵴断裂、膜结构受损、ATP下降、ROS/mtROS升高和线粒体膜电位降低，促进胞质mtDNA释放，激活cGAS/STING并上调MMP9；cGAS/STING抑制剂BAI可部分恢复紧密连接蛋白和TER。线粒体蛋白质组学及功能验证表明，6PPD-Q抑制PINK1/Parkin介导的线粒体自噬并造成受损线粒体蓄积。进一步证实，6PPD-Q促进P53核积累及其与Pink1、Parkin启动子的结合，抑制二者转录；P53敲低可恢复PINK1/Parkin表达和线粒体自噬，减轻线粒体功能障碍、cGAS/STING/MMP9激活及BTB损伤。**结论** 6PPD-Q可穿透并蓄积于睾丸，靶向支持细胞形成的BTB，导致精子发生受损。其核心机制为P53依赖性转录抑制PINK1/Parkin，进而阻断线粒体自噬，引发线粒体损伤、mtDNA释放和cGAS/STING/MMP9通路激活。本研究为6PPD-Q雄性生殖毒性风险评估和干预靶点筛选提供了实验依据。

关键词： 6PPD-醌；血睾屏障；支持细胞；线粒体自噬；P53；PINK1/Parkin；cGAS/STING/MMP9

T09-0004

肠道菌群及其代谢物短链脂肪酸通过肠-生殖轴参与三氯生诱导雄性生殖毒性

容杰斌，徐嘉龙，彭 琳

（南方医科大学法医学院，广东 广州 510515）

摘要：目的 探讨三氯生（triclosan, TCS）暴露对雄性生殖功能的影响，并阐明肠道菌群及其代谢物SCFA在TCS诱导生殖毒性中的作用及潜在分子机制。**材料与方法** 建立TCS梯度暴露动物模型，成年雄性C57BL/6J小鼠分别接受TCS 50、100和200 mg·kg^{-1}灌胃处理，持续4周。通过精子质量分析及血清性激素检测评估TCS对雄性生殖功能的影响；采用睾丸RNA测序（RNA-seq）分析差异表达基因及相关调控通路；利用16S rRNA测序分析TCS暴露后肠道菌群组成及结构变化，并结合组织学及功能学检测评价肠道屏障损伤情况。进一步通过粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT）实验以及SCFA干预验证肠道菌群及SCFA在TCS介导生殖毒性中的作用。**结果** TCS暴露显著降低小鼠精子数量及正常形态精子比例，并导致血清睾酮（testosterone, T）、二氢睾酮（dihydrotestosterone, DHT）、黄体生成素（luteinizing hormone, LH）和促卵泡激素（follicle-stimulating hormone, FSH）水平下降，同时雌二醇（estradiol, E2）水平升高，提示TCS可诱导雄性生殖内分泌紊乱。睾丸转录组分析显示，TCS暴露可显著重塑睾丸基因表达谱，并呈现明显的剂量依赖性变化。低剂量TCS主要影响氧化磷酸化、核糖体功能及FoxO信号通路等代谢和应激相关过程；随着暴露剂量增加，差异表达基因逐渐富集于雄性配子发生、精子发生、精子细胞发育及减数分裂等关键生殖调控过程，并伴随炎症反应及氧化应激相关通路异常。16S rRNA测序结果显示，TCS暴露显著扰乱肠道菌群稳态，表现为多种潜在有益菌丰度下降，包括*Akkermansia*、*Bifidobacterium*、*Dubosiella*及norank_o__Clostridia_UCG-014等。同时，TCS暴露引起结肠黏膜结构损伤、杯状细胞数量减少及肠屏障功能障碍。FMT实验进一步表明，接受TCS暴露供体菌群移植的受体小鼠出现与TCS直接暴露相似的生殖损伤表型，包括精子数量减少、精子形态异常、生殖激素水平紊乱，以及肠道通透性升高和结肠黏膜损伤。肠道菌群代谢物SCFA补充减轻了TCS诱导生殖损伤以及肠道损伤。**结论** TCS暴露可诱导雄性生殖功能损伤，并伴随肠道菌群失衡、肠屏障破坏及睾丸生殖相关转录程序异常。FMT实验进一步证实，TCS诱导的肠道菌群改变能够部分传递并加剧生殖毒性表型，提示肠道菌群-肠屏障轴可能是TCS介导雄性生殖损伤的重要调控机制，而SCFA可缓解TCS诱导生殖损伤以及肠道损伤。本研究为解析TCS介导的相关男性生殖健康风险及开发针对性干预策略提供了新的理论依据。

关键词： 三氯生；生殖毒性；肠道菌群；肠道屏障；肠-睾轴；粪菌移植

T09-0005

ADC抗体偶联药物的遗传毒性评价

杜红丽*，周长慧，蒋敏洁，张　欢，朱海美，高雅馨，杨　彬，赵超越
（上海益诺思生物技术股份有限公司，上海　201204）

摘要：目的 抗体偶联药物作为肿瘤治疗领域的重要创新，已经取得显著成就，随着技术不断的进步和临床经验的积累，ADC药物将会在癌症治疗中发挥者越来越重要的作用。ADC抗体偶联药物结构主要是利用连接子将抗体和小分子细胞毒性药物连接起来。抗体部分特异性识别肿瘤细胞表面的抗原，将细胞毒性药物精准递送至肿瘤细胞内，高效杀伤肿瘤细胞，同时也可以减少对正常组织的毒副作用。这类药物潜在的遗传毒性主要来自于小分子细胞毒性药物，因此本实验对小分子细胞毒性药物进行遗传毒性评估，主要采用传统的标准组合试验，细菌回复突变实验（AMES试验），中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验（CA试验）和体内微核试验。**方法** AMES试验选择组氨酸营养缺陷型鼠伤寒沙门氏菌TA97a、TA98、TA100、TA102和TA1535菌株，采用标准平皿掺入法，包括加与不加S9两种平行条件，同时设立阴性及阳性对照，培养48 ~ 72 h，计数每皿回复突变菌落数；因溶解度不是很好，最高可溶解到17 g·L^{-1}，加样0.2 mL/皿，培养体系最高终浓度为1 400 mg·L^{-1}，评价其潜在致突变性。CA试验是在有无代谢活化系统条件下（±S9），小分子细胞毒性药分别与细胞作用约4 h（4 h ± S9处理组）和24 h收集细胞（24 h-S9处理组）。经低渗、固定、滴片、染色、封片和盲法读片。根据细胞毒性情况，在4h+S9处理条件下，选择终浓度0.013、0.025和

0.04 mg·L^{-1}进行阅片；在4h-S9处理条件下，选择终浓度0.0015、0.003和0.008 mg·L^{-1}进行阅片；在24h-S9处理条件下，选择终浓度0.0008、0.0015和0.003 mg·L^{-1}进行阅片。记录染色体结构畸变的类型与数目后，统计分析。微核试验选择SD大鼠静脉注射给予低、低中、中、高剂量组为0.003、0.01、0.03和0.1 mg·kg^{-1}/天，另设溶媒对照组和阳性对照组（环磷酰胺一水合物），单次给药。所有剂量组在给药后约46 hr采集血样1次，其中高剂量组（0.1 mg·kg^{-1}）在给药后约70 hr再次采集1次血样。血样经固定、洗脱及标记后进行流式细胞仪分析，对外周血中网织红细胞的微核率（%MN-RET）和网织红细胞占总细胞的百分比（%RET）进行统计分析。**结果** AMES试验提示5种菌株各浓度组诱导的回复突变菌落均数均小于各自阴性对照组的2倍；CA试验中3种处理条件下，中、高浓度组的染色体畸变率与对应的阴性对照组相比见显著增加，且有浓度依赖关系；微核试验提示给药后约46 hr雌雄动物0.01、0.03和0.1 mg·kg^{-1}/天剂量组和给药后约70 hr雌性动物0.1 mg·kg^{-1}/天剂量组的%MN-RET均有统计学差异且呈剂量依赖性的升高。**结论** 遗传毒性评价AMES试验为阴性结果，CA试验和微核试验均为阳性结果，提示小分子细胞毒性药具有潜在的染色体断裂剂作用和/或干扰有丝分裂作用。

作者简介：杜红丽，E-mail：hldu@innostarbio.com

通讯作者：杜红丽，E-mail：hldu@innostarbio.com，电话：18435998776

T09-0006

AHR/Keap1/HO-1通路介导线粒体依赖性铁死亡在DEHP致心脏发育畸形中的作用

何尧林，陈 金，付 静，王 馨，胡瀚文，刘振中*

（川北医学院公共卫生学院，四川 南充 637000）

摘要：目的 邻苯二甲酸二（2-乙基己）酯（DEHP）暴露可导致斑马鱼胚胎心脏发育异常。目前研究认为，氧化应激是其主要损伤机制之一，然而上游信号事件仍不明确。因此，本研究拟深入探讨芳香烃受体（AHR）介导的ROS/Keap1信号通路在DEHP心脏毒性中的具体作用机制。**材料和方法** 以AB品系斑马鱼胚胎为实验对象，使用不同浓度DEHP（0、0.04、0.2、1 μmol·L^{-1}）暴露至72 hpf，建立心脏毒性模型。检测胚胎畸形率、心率及功能指标。机制研究中，分别使用AHR特异性抑制剂CH223191及铁死亡抑制剂Liproxstatin-1进行干预，通过显微注射靶向敲低*ahr2*和*keap1a*基因。采用改良EROD法检测斑马鱼心脏组织中AHR的活性，以DCFH-DA和MitoSOX™ Red分别检测总ROS与线粒体ROS，使用MitoTracker探针检测线粒体膜电位（MMP）的变化。Fe^{2+}荧光探针检测细胞内二价铁离子浓度，BODIPY™ 581/591 C11染色评估脂质过氧化水平。采用免疫荧光检测GPX4以及Keap1/HO-1蛋白的表达，qRT-PCR检测相关基因的mRNA表达水平，同时通过转录组测序分析DEHP诱导的相关信号通路。**结果** DEHP暴露可剂量依赖性地诱导斑马鱼胚胎心脏发育异常，表现为心率紊乱、心包水肿面积增大及畸形率升高，而存活率无显著改变。DEHP 0.2 μmol·L^{-1}可显著激活心脏AHR，伴随Fe^{2+}蓄积、脂质过氧化加剧及GPX4表达下调。抑制或敲低*ahr2*均可显著逆转DEHP诱导的总ROS与mtROS升高、MMP下降，并缓解心脏铁死亡；Lip-1干预同样可改善铁死亡相关表型。此外，N-乙酰半胱氨酸（NAC）、虾青素（AST）预处理或*ahr2*、*keap1a*基因敲低，均能下调Keap1、HO-1蛋白表达，减少Fe^{2+}蓄积与脂质过氧化，恢复GPX4水平。转录组结果显示氧化应激相关通路显著富集，Keap1/HO-1信号轴在DEHP暴露后明显激活。**结论** DEHP能够诱导斑马鱼胚胎产生心脏发育毒性。其分子机制可能是：DEHP激活AHR，导致细胞内氧化应激水平升高，进而调控Keap1/HO-1信号通路，引发心肌细胞内二价铁代谢紊乱、脂质过氧化加剧以及GPX4抗氧化系统防御功能紊乱，最终促使铁死亡的发生，造成心脏发育异常。

关键词： DEHP；斑马鱼；AHR；ROS；铁死亡

基金项目：四川省自然科学基金项目（2026NSFSC0253）

通讯作者：刘振中，E-mail：liuzhenzhong@nsmc.edu.cn

T09-0007

IGF1R介导的线粒体损伤在6PPDQ诱导小鼠睾丸铁死亡中的作用机制

黄翊峰，赵 一
（东北农业大学动物医学学院，黑龙江 哈尔滨 150030）

摘要：目的 6PPDQ是橡胶抗氧化物6PPD的臭氧转化产物，近些年在各类环境介质及生物组织中被广泛检出，对环境和公众健康构成严重威胁。铁死亡是一种由谷胱甘肽（GSH）及谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）抑制所介导的铁依赖性细胞死亡形式，其发生常伴随线粒体形态紊乱及脂质过氧化堆积。IGF1R作为高度富集于Sertoli细胞的跨膜受体酪氨酸激酶，可通过调控AKT-ERK1/2信号轴维持线粒体动态平衡与膜完整性，其紊乱将促进线粒体碎裂及线粒体DNA（mtDNA）泄漏，进而激活cGAS-STING先天免疫信号通路，驱动氧化应激与铁死亡。本研究旨在探究6PPDQ暴露诱导睾丸毒性的分子机制，重点阐明IGF1R-cGAS-STING信号轴在Sertoli细胞铁死亡中的调控作用，为防治环境污染物所致雄性生殖损伤提供新的理论依据和干预靶点。**材料与方法** 本试验以ICR雄性小鼠为研究对象，采用6PPDQ（4 mg·kg^{-1} BW）连续腹腔注射28天建立体内暴露模型。综合运用多组学分析、体内外实验验证及分子对接与分子动力学模拟等方法，系统评价6PPDQ对小鼠睾丸病理结构、精子质量、铁代谢稳态、脂质过氧化水平及IGF1R-cGAS-STING信号通路的影响。**结果** 6PPDQ暴露导致小鼠睾丸病理结构异常，血睾屏障破坏，生精结构紊乱，精子活力下降、形态异常，伴随睾丸组织铁过载、GSH耗竭、MDA及4-HNE水平升高，提示铁死亡发生；多组学分析发现，6PPDQ暴露后显著富集铁死亡、谷胱甘肽代谢、胰岛素样生长因子等通路；进一步发现，6PPDQ暴露诱导mtDNA释放，cGAS-STING通路关键分子表达上调。体外实验证实，6PPDQ可抑制TM4细胞系IGF1R-AKT-ERK1/2活性，诱导线粒体膜电位下降、线粒体碎裂、脂质ROS积累及铁死亡标志物表达改变；IGF1R过表达与铁死亡抑制剂均可显著缓解上述损伤。CETSA实验、分子对接及动力学模拟揭示6PPDQ与IGF1R激酶结构域具有稳定结合能力。**结论** 6PPDQ可通过抑制IGF1R-AKT-ERK1/2信号轴，进而破坏线粒体稳态、释放mtDNA并激活cGAS-STING通路，最终诱导Sertoli细胞铁死亡及睾丸损伤。IGF1R-cGAS-STING信号轴可作为调控环境污染物所致睾丸铁死亡的关键靶点，恢复该信号轴功能或阻断cGAS-STING激活可能是缓解6PPDQ诱发雄性生殖损伤的重要策略。

关键词： 6PPDQ；IGF1R；铁死亡；Sertoli细胞；cGAS-STING；线粒体损伤

通讯作者：赵 一，E-mail：zhaoyi@neau.edu.cn

T09-0008

LNP-mRNA药物遗传毒性评价的关注点

李玉薇，王全军，戴学栋
（苏州赛斌新药技术服务有限责任公司，江苏 215123）

摘要： LNP-mRNA药物是将信使RNA（mRNA）作为药效物质，采用脂质纳米粒（LNP）作为递送载体，经纳米包裹、体内递送、细胞表达蛋白而发挥预防/治疗作用的核酸纳米药物。

LNP-mRNA药物的作用原理：LNP由可电离脂质、磷脂、胆固醇和聚乙二醇（PEG）化脂质组成，将mRNA包裹在纳米级的脂质颗粒内部，保护mRNA免受核酸酶降解，并延长其在体内的循环时间。在酸性条件下，可电离脂质质子化，通过静电作用与带负电的mRNA结合，形成稳定的复合物，通过细胞的内吞作

用被细胞摄取，进入内体在酸性内体环境中，可电离脂质再次质子化，引发膜融合或破坏，促使mRNA从内体中逃逸到细胞质中，逃逸到细胞质中的mRNA被核糖体识别，按照其编码的序列翻译成特定的蛋白质。这些蛋白质可以是肿瘤抗原、细胞因子、免疫调节蛋白等。

在遗传毒性方面，LNP-mRNA药物因具备跨膜进入、内吞及细胞内定位能力，可能直接或间接干扰DNA稳定性或染色体结构，能够诱导DNA断裂、染色体畸变与微核形成，其机制与氧化应激、炎症级联、端粒损伤及DNA修复途径受阻密切相关。因此，遗传毒性评价需在传统试验体系基础上作适配性调整。例如，Ames试验对LNP-mRNA药物存在假阴性风险，需要提供在研究的试验条件下细菌对该LNP-mRNA药物的摄取、分散情况及是否具有抑菌作用的相关数据，可利用DLS、TEM等方法确认实际暴露状态，并在剂量设计上综合质量浓度与颗粒数浓度指标，并应结合OECD TG 490（哺乳动物细胞基因突变）、TG 487（体外微核）或TG 473（染色体畸变）、TG 474（体内微核）等方法，构建覆盖全面的“三线”验证体系。遗传毒性试验可分阶段开展，如果体外试验结果均为阴性，则认为遗传毒性试验结果为阴性；任一项体外研究结果为阳性，参考ICH S2（R1）进一步开展体内试验，并针对靶器官（组织）进行研究；如果体外试验结果均为阳性，体内试验为阴性，需要参考证据权重原则，对该药物的风险进行评估；如果体外试验结果均为阴性，体内试验为阳性，认为该药物存在遗传毒性风险，需要进一步进行风险评估。

关键词： LNP-mRNA；遗传毒性

第一作者：李玉薇，E-mail：liyuwei@safeglp.com，电话：13104144175

通讯作者：戴学栋，E-mail：daixuedong@safeglp.com

T09-0009

环境砷暴露通过肠道微生态-性激素轴介导卵巢储备功能减退的机制研究

刘心怡，卢子瑶，林梅芳，王文祥*

（福建医科大学，福州 350122）

摘要：目的 卵巢储备功能减退（diminished ovarian reserve, DOR）是导致女性生育力下降的重要原因，环境砷（arsenic, As）暴露已被认为与女性生殖功能损伤相关。然而，目前尚不清楚As是否通过扰动肠道微生态稳态，进一步影响卵巢类固醇激素合成，从而介导DOR的发生。本研究拟构建“环境砷暴露-肠道微生态-性激素-卵巢储备功能”作用链，阐明As导致DOR的潜在生物学机制。**方法** 采用病例-对照研究结合动物实验进行机制验证。人群研究纳入接受辅助生殖治疗女性，检测卵泡液及膳食As暴露水平，采用多因素Logistic回归和线性回归分析As暴露与DOR风险及生殖激素水平的关联；通过16S rRNA基因测序分析肠道菌群组成，并采用中介效应分析评价肠道菌群在As暴露与DOR之间的作用。进一步建立As暴露SD大鼠模型及粪菌移植（FMT）模型，结合组织病理学、Western blot及肠道菌群测序，验证As暴露对肠道微生态、卵巢类固醇激素合成及卵巢储备功能的影响。**结果** 人群研究显示，卵泡液及膳食As暴露均与DOR发生风险增加相关，卵泡液As水平升高与基础窦卵泡数、抗缪勒管激素（AMH）及黄体生成素（LH）水平降低相关。肠道菌群分析发现，DOR患者菌群结构及β多样性发生显著改变，奈瑟菌科（Neisseriaceae）在膳食As暴露与DOR之间发挥部分中介作用。动物实验进一步证实，As暴露导致卵泡发育受损、动情周期紊乱，并显著下调卵巢类固醇激素合成关键蛋白StAR和CYP19A1的表达；FMT能够部分复制As暴露所致卵巢储备功能损伤及激素合成异常表型，提示肠道菌群失衡是As诱导卵巢功能损伤的重要介导环节。**结论** 环境砷暴露可能通过扰动肠道微生态稳态，抑制卵巢类固醇激素合成，最终促进卵巢储备功能减退的发生。肠道微生态-性激素轴可能是环境砷介导女性生殖毒性的关键生物学机制，为DOR环境危险因素识别及靶向干预提供了新的理论依据。

关键词： 环境砷；卵巢储备功能减退；肠道微生态；类固醇激素；粪菌移植

通讯作者：王文祥，E-mail：3020862328@fjmu.edu.cn

T09-0010

全氟及多氟烷基化合物暴露与男性精液质量下降的关联性及作用机制研究

卢子瑶，刘心怡，林梅芳，窦应杰，王文祥*
（福建医科大学公共卫生学院，福建 福州 350122）

摘要：目的 探讨全氟及多氟烷基化合物（perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances, PFAS）暴露与男性精液质量下降的关联，并阐明线粒体损伤在全氟辛酸（perfluorooctanoic acid, PFOA）和全氟辛烷磺酸（perfluorooctane sulfonic acid, PFOS）单独及联合暴露致睾丸损伤、精子发生功能紊乱中的作用机制。**方法** （1）临床调查：采用病例对照设计，纳入2024年4月－2025年4月在福建省某妇幼保健院生殖中心辅助生殖的男性，精液质量低下为病例组，女方因素助孕为对照组。采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱测定精浆21种PFAS，通过Spearman相关、Logistic回归、BKMR、WQS及Lasso回归分析PFAS混合暴露与精液质量低下的关联。（2）动物实验：60只21日龄雄性SD大鼠随机分为对照组、低/高剂量PFOA组（0.3/1.5 mg·kg^{-1}）、低/高剂量PFOS组（0.3/1.5 mg·kg^{-1}）及联合暴露组（各1.5 mg·kg^{-1}），灌胃染毒至70日龄。检测脏器系数、精子质量、睾丸病理学、血清生殖激素及精子发生相关蛋白表达。（3）机制研究：高通量蛋白组学筛选差异蛋白，Western blot验证线粒体功能蛋白表达。**结果** （1）病例组精浆PFOA、PFOS升高（$P < 0.05$），精子活力呈负相关。Logistic回归表明PFOA和PFOS为精液质量低下的独立危险因素。BKMR与WQS证实混合暴露效应，Lasso回归筛选出PFOA、PFOS为危险因素。（2）高剂量PFOA组睾丸脏器系数升高（$P < 0.05$）；各暴露组曲细精管直径缩小，高剂量PFOA组及联合暴露组精子数减少（$P < 0.05$）。PFOA各剂量组及联合暴露组FSH、FSH/LH水平升高，各暴露组孕酮、雌二醇水平降低，PFOA各剂量组及联合暴露组睾酮水平下降（均$P < 0.05$）。联合暴露组精子总数显著降低，各暴露组精子畸形率升高、精子运动参数降低（$P < 0.05$）。高剂量PFOA及PFOS组WT1下调，高剂量PFOA组PGK2上调（$P < 0.05$）。（3）蛋白组学提示PFOA影响线粒体功能及应激反应；PFOS干扰精子发生与氧化应激；联合暴露兼具两者特征。线粒体蛋白验证：COXⅣ在PFOA组呈剂量依赖性上调，高剂量PFOS组显著下调；TOMM20在PFOA组呈剂量依赖性下调；高剂量PFOA组MFN1、MFN2显著下调，高剂量PFOS组MFN2及PFOS组、联合暴露组OPA1显著上调；DRP1在PFOA组呈剂量依赖性上调。**结论** PFOA、PFOS是精液质量下降的危险因素，混合暴露与精液质量呈显著负相关。单独及联合暴露可损伤睾丸形态、降低精液质量、扰乱生殖激素，联合暴露呈协同效应。其机制涉及线粒体功能及动力学相关蛋白的异常表达，联合暴露部分蛋白呈现协同或拮抗效应，共同干扰线粒体稳态，导致精子发生功能紊乱。

关键词： PFOA；PFOS；精液质量下降；线粒体功能；精子发生

通讯作者：王文祥，E-mail：392389455@qq.com

T09-0011

孕期PFOA和PFOS暴露诱导子代发育毒性及多组织代谢紊乱机制研究

彭乐成，尚梦婷
（阜阳师范大学，安徽 236000）

摘要：目的 随着全氟/多氟烷基物质（per- and polyfluoroalkyl substances, PFASs）在全球范围内广泛生产与应用，其环境残留与生态风险日益严峻。其中，全氟辛酸（perfluorooctanoic acid, PFOA）和全氟辛烷磺酸（perfluorooctane sulfonate, PFOS）作为典型化合物，具有显著的环境持久性、生物蓄积性及潜在发

育毒性。已有研究表明，其发育毒性可危害孕期健康，进一步影响胎盘功能、胎儿器官发育及子代神经系统健康，但相关毒性效应及分子机制仍需阐明。本研究旨在探讨孕期PFOA/PFOS暴露对子代发育的影响，并结合炎症反应、神经营养因子及代谢组学分析揭示潜在毒性机制。**方法** 选取SPF级6～7周龄ICR雌性小鼠30只，随机分为对照组、PFOA低剂量组（6.5 μg·kg^{-1}）、PFOA高剂量组（65 μg·kg^{-1}）、PFOS低剂量组（12.52 μg·kg^{-1}）和PFOS高剂量组（125.2 μg·kg^{-1}）。小鼠于交配前1周开始灌胃暴露，每2 d给药1次，给药量10 μL·g^{-1}，持续至妊娠第17.5天。实验结束后采集孕鼠血清、主要脏器及胎盘、胎脑和胎肝组织。检测孕鼠脏器指数及胎鼠发育指标；采用ELISA检测TNF-α水平，Western blot检测神经生长因子（nerve growth factor, NGF）蛋白表达；采用HE染色和尼氏染色等观察胎脑组织病理变化；利用非靶向代谢组学技术分析不同组织代谢谱变化。**结果** 与对照组相比，PFOA和PFOS暴露均可引起孕鼠肝脏重量增加，肾脏重量呈升高趋势，脑组织重量呈下降趋势；胎鼠体重、胎盘重量、胎盘直径及顶臀长均呈降低趋势。ELISA检测结果显示，高剂量PFOA暴露促进孕鼠血清及胎脑组织TNF-α水平升高，而PFOS暴露则表现出不同的炎症调控模式。Western blot结果显示，PFOA暴露后胎盘、胎脑及胎肝组织NGF蛋白表达呈升高趋势，而PFOS暴露后NGF表达呈降低趋势。组织学结果显示，PFOA/PFOS暴露可导致胎脑组织出现细胞结构异常及炎症相关病理改变。非靶向代谢组学分析显示，PFOA/PFOS暴露显著影响胎盘、胎脑及胎肝代谢稳态。胎盘中PFOA组和PFOS组分别筛选获得717和815种差异代谢物；胎脑中分别获得802和497种差异代谢物；胎肝中分别获得107和215种差异代谢物。差异代谢物主要涉及脂质代谢、氨基酸代谢及能量代谢等关键生物过程。**结论** 孕期PFOA和PFOS暴露可引起母体器官改变，抑制胎儿生长发育，并导致胎盘、胎脑及胎肝代谢稳态紊乱。PFOA和PFOS可能通过差异性影响炎症反应、神经营养信号及多组织代谢网络，共同介导其发育毒性作用。

关键词： PFOA；PFOS；孕期暴露；发育毒性；神经发育；炎症反应；NGF；代谢组学

第一作者： 彭乐成，E-mail：penglech@163.com

通讯作者： 尚梦婷，E-mail：shangmengting@fynu.edu.cn

T09-0012

铜暴露致支持细胞铁死亡在血睾屏障损伤及雄性生殖毒性中的作用及机制研究

施 伟，卢 璐，周 倩，张 颖，尹立红*

（东南大学公共卫生学院，江苏 南京 210009）

摘要：铜是一种广泛存在于环境中的金属污染物，其持续释放和生态累积可导致生物体内金属稳态失衡，并对多器官系统产生潜在毒性效应。近年来，环境铜暴露与男性生殖功能下降的关联受到广泛关注，但铜诱导睾丸损伤，尤其是支持细胞功能障碍和血睾屏障破坏的关键毒理机制仍未明确。本研究旨在探讨铜暴露对雄性生殖功能和Sertoli细胞屏障功能的影响，重点分析铁死亡在铜诱导睾丸损伤中的作用，并进一步评价褪黑素的潜在保护作用。采用铜暴露小鼠模型及TM4细胞模型，结合转录组学、非靶向代谢组学、网络毒理学及功能验证等方法，系统解析铜诱导血睾屏障损伤的分子机制。结果表明，长期铜暴露导致睾丸铜蓄积，诱发睾丸萎缩、精子数量及活力下降，并伴随血睾屏障超微结构破坏、通透性增加及紧密连接、黏附连接和缝隙连接相关蛋白表达显著降低。体外实验进一步证实，铜暴露破坏TM4细胞屏障功能。代谢组学显示甘油磷脂代谢和谷胱甘肽代谢显著紊乱，转录组学提示铁死亡为显著富集通路。进一步研究发现，铜暴露促进Fe^{2+}、ROS及脂质过氧化积累，上调ACSL4、PTGS2和HO-1表达，下调SLC7A11、GPX4及DHODH表达，诱导支持细胞发生铁死亡。铁死亡抑制剂Fer-1和Lip-1显著改善血睾屏障相关蛋白表达、恢复屏障功能，并缓解小鼠血睾屏障损伤及精子质量下降。网络毒理学分析显示，NRF2是铜诱导雄性生殖毒性及铁死亡相关靶点网络中的核心节点。铜暴露抑制NRF2及其下游抗氧化通路，而tBHQ激活NRF2后，可恢复SLC7A11和GPX4表达，降低MDA水平，改善GSH耗竭，并部分恢复血睾屏障相关蛋白表达。

进一步研究发现，褪黑素在TM4细胞中能够恢复NRF2/SLC7A11/GPX4信号，进而缓解铁死亡相关改变和屏障功能障碍。综上，本研究揭示了铜暴露通过抑制NRF2/SLC7A11/GPX4信号轴诱导支持细胞铁死亡，进而破坏血睾屏障完整性并导致雄性生殖损伤的毒性机制，进一步证实褪黑素可通过调控该信号轴缓解铜诱导的生殖毒性。研究结果为环境铜污染导致男性生殖健康损害提供了新的机制证据，并为环境污染相关生殖损伤的干预策略提供了潜在理论依据。

关键词： 铜；生殖毒性；血睾屏障；支持细胞；铁死亡

第一作者：施　伟，E-mail：230239085@seu.edu.cn

通讯作者：尹立红，E-mail：lhyin@seu.edu.cn

T09-0013

孕期有机磷阻燃剂暴露的时序变化、胎盘转运及其与出生体重的关联

吴克勤[1]，李　鹰[2]，刘文卫[1]，焦建栋[1]，吴　炜[3]

1. 南京医科大学附属无锡疾病预防控制中心，江苏　无锡　214000；2. 南京医科大学附属无锡市人民医院，江苏　无锡　214000；3. 南京医科大学公共卫生学院现代毒理学教育部重点实验室，江苏　南京　211100）

摘要：目的　探究孕期有机磷阻燃剂（organophosphate flame retardants, OPFRs）暴露的时序变化、母胎转运规律及关键暴露窗口，分析母体及胎儿OPFR混合暴露与出生体重Z评分（birth weight z-score，BWz）的关联，为孕期环境暴露风险评估提供流行病学证据。**材料和方法**　基于306名孕妇建立前瞻性出生队列，于孕早期（T1）、孕中期（T2）、孕晚期（T3）采集母体血清，并于分娩时采集配对脐带血。采用超高效液相色谱-串联质谱法测定31种OPFR浓度。应用线性混合效应模型分析孕期暴露动态及重复性，采用相关网络分析评价不同孕期及脐带血OPFR混合暴露网络结构变化，结合母胎配对样本分析胎盘转运能力及关键暴露窗口，并采用加权分位数和回归（weighted quantile sum, WQS）及分位数g计算（quantile g-computation, qgcomp）分析OPFR混合暴露与BWz的关联。**结果**　孕期母体血清OPFR暴露呈明显动态变化，不同孕期浓度重复性总体较低，提示单次测量难以准确反映整个孕期暴露水平。相关网络分析显示，OPFR混合暴露模式由母体向胎儿逐渐重构，暴露网络连通性逐渐降低、模块化程度逐渐增加。不同OPFR胎盘转运能力存在明显差异，胎盘转运率介于0.116 ~ 0.694。孕早期母体血清中V6、TiBP和2IPPDPP等主要化合物水平可较好预测胎儿内暴露，提示孕早期可能是评估胎儿OPFR暴露的关键窗口。混合暴露分析显示，孕早期、孕晚期及脐带血OPFR混合暴露均与BWz呈正相关，其中脐带血混合暴露关联最强（β = 0.490，P = 0.002）。WQS和qgcomp分析均发现V6是脐带血混合暴露的重要贡献物，提示胎儿内暴露较母体暴露能够更好地反映OPFR对胎儿生长发育的潜在影响。**结论**　孕期OPFR暴露水平呈明显时序变化，母胎界面混合暴露网络随妊娠进展持续重构。孕早期是预测胎儿OPFR内暴露的重要监测窗口，胎儿内暴露水平较母体暴露与出生体重的关联更为密切。本研究系统揭示了孕期OPFR混合暴露的时序变化、母胎转运规律及关键暴露窗口，为孕期环境暴露风险评估和胎儿健康保护提供了新的流行病学证据。

关键词： 有机磷阻燃剂；孕期暴露；胎盘转运；混合暴露；出生体重

通讯作者：吴　炜，E-mail：wwu@njmu.edu.cn

T09-0014

父源和母源全氟庚酸暴露通过差异化 m^6A 甲基化模式对精子发生损伤的跨代效应

刘旗[1,2,3], 王 菁[1,2,3], 汤秋勤[4], 吴 炜[1,2,3]*
〔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；3. 南京医科大学泰州临床医学院（附属泰州人民医院），江苏 泰州 225300；4. 南京医科大学附属妇产医院，南京市妇幼保健院，江苏 南京 210004〕

摘要：目的 男性不育已成为全球关注的重大公共卫生问题。既往研究表明，全氟庚酸（perfluoroheptanoic acid, PFHpA）母体暴露与子代生殖健康损害相关，但父源暴露对雄性子代生育能力的影响及其跨代遗传效应尚不明确。本研究旨在探讨父母源PFHpA暴露对雄性子代生殖健康的影响及其潜在分子机制。**方法** 采用父源和母源两种暴露模型。父源模型：8周龄C57BL/6雄鼠连续经口灌胃PFHpA（0、0.001 5、0.015、0.15 mg·kg^{-1}·bw·d^{-1}）70 d（约两个生精周期）；母源模型：见栓孕鼠（GD0.5）连续灌胃相同剂量PFHpA 19 d。观察F0至F3代雄性子代生殖表型，包括脏器系数、计算机辅助精子分析（CASA）及睾丸和附睾组织病理学检查。采用MeRIP-seq、RNA-seq、RT-qPCR、体外细胞实验、分子对接及m^{6}A位点预测等技术，探究PFHpA致睾丸损伤的差异分子机制。**结果** 父源和母源PFHpA暴露均可致雄性子代生精功能障碍、睾丸组织损伤及睾酮水平下降，且上述损害呈现跨代持续性。机制研究表明，亲代PFHpA暴露引起睾丸组织m^{6}A修饰水平异常，PPAR信号通路富集，间质细胞功能受损，睾酮分泌减少，继而导致精子数量下降和睾丸损伤，最终引发生殖系统跨代损害。**结论** 父母源PFHpA暴露均可对雄性子代生殖系统产生跨代效应，且父源与母源暴露可能通过不同的m^{6}A修饰模式介导生殖损伤。本研究为全氟类新兴污染物的风险管理提供了关键毒理学证据，为相关环境与健康政策制定提供了科学依据。

基金项目：国家科技重大专项——慢性非传染性疾病项目（2023ZD0507400）；国家科技重大专项——慢性非传染性疾病项目（2023ZD0507401）；国家重点研发计划项目（2022YFC2702900）；江苏省高校自然科学研究重大项目（24KJA330001）；国家自然科学基金项目（82273662）；江苏省自然科学基金项目（BK20221307）

T09-0015

赣泽泻的致突变试验研究

熊莉娟，刘 欢，罗勇兵，肖芳平，贾 菠，万筱荣*
（江西省职业病防治研究院，江西 南昌 330006）

摘要：目的 考察赣泽泻的遗传毒性。**方法** 根据GB 15193.1-2014《食品安全国家标准 食品安全性毒理学评价程序》，采用鼠伤寒沙门菌回复突变试验（Ames试验）、小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验和体外哺乳动物细胞染色体畸变试验等三项试验。**结果** Ames试验中无论加与不加体外代谢活化系统S9混合液，受试物对TA97、TA98、TA100、WP2uvrA（pKM101）和TA1535均未显示致突变作用。与阴性对照组比较，高、中、低3个剂量的受试物组雄性、雌性小鼠微核试验和体外哺乳动物细胞染色体畸变试验差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 在本次实验条件下，在一定剂量范围内，Ames试验、微核试验和体外哺乳动物细胞染色体畸变试验结果显示阴性，认为赣泽泻具有遗传毒性的可能性较小。

关键词：赣泽泻；致突变；遗传毒性

基金项目：江西省科技创新平台基地组建任务（20224BCD46001）；江西省中医药管理局科技计划（2021B631）

第一作者：熊莉娟，副研究员，主要从事毒理、实验动物研究，E-mail：512605311@qq.com

通讯作者：万筱荣，主要从事毒理、实验动物研究，E-mail：2640792087@qq.com

T09-0016

中药3.1类新药对幼龄大鼠重复给药毒性剂量试验探索(DRF)研究

颜 静, 张文强, 张发福, 唐瑞欣, 郭健敏, 杨 威*

(广州湾区生物医药研究院,广东莱恩医药研究院有限公司, 广东省药物非临床评价与研究重点实验室, 国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心,创新药物评价与研究广东省工程研究中心, 广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心,广东 广州 510990)

摘要: 目的 本研究制剂为中药3.1类创新药,是基于古方现代化工艺优化而成,适应人群主要为儿童。鉴于儿童脏器未发育完善、对药物毒性敏感度高,因此开展幼龄动物毒性试验是儿科用药安全评价的核心依据。本研究通过对21日幼龄SD大鼠连续灌胃给药43 d,覆盖幼龄大鼠断乳后至青春期前的主要发育窗口期,系统评价该受试物的发育毒性,探索无明显损害作用剂量(NOAEL),为正式毒性试验的剂量设计及主要检测指标提供参考。**方法** 筛选大体检查、生长发育指标及体重符合正常生长曲线的21日龄的幼龄大鼠40只,按体重和性别随机均衡分为4组,分别为阴性对照组、受试物低(6.2 g生药/kg)、中(12.6 g生药/kg)、高(25.0 g生药/kg)剂量组,每组10只,雌雄各半。动物分组后每天灌胃给药两次(间隔约5小时),连续给药43天。试验期间,对动物的外观体征、行为活动、腺体分泌、呼吸、粪便性状等进行观察,按照计划进行生理发育指标检查、自发行为的检查,采集尿液、血液进行尿常规分析、血液学、血生化、凝血功能的检查,进行系统解剖检查及取材、脏器称重等,睾丸等Davidson's固定,其他脏器用10%中性福尔马林溶液进行固定,后进行染色及病理组织学检查。**结果** (1)大鼠临床观察、体重、摄食量结果:与阴性对照组相比,受试物各剂量组均未见具有毒理学意义的改变。(2)大鼠生理发育指标、自发行为活动结果:受试物各剂量组与阴性对照组相比,生理发育、自发行为活动结果均未见异常。(3)大鼠血液学及凝血功能、血液生化学、尿常规检查结果:受试物各剂量组与阴性对照组相比,血液学及凝血功能等临床病理学检查结果均未见具有毒理学意义的改变。(4)脏器重量及脏体系数、脏脑系数、病理组织学检查结果:与阴性对照组相比,受试物低、中、高剂量组雌性与雄性大鼠脏器重量及脏体系数、脏脑系数、病理组织学检查结果均未见具有毒理学意义的改变。**结论** 本试验条件下,受试物在6.2、12.6、25.0 g生药/kg剂量(分别相当于2岁儿童临床拟用量2.5、5.0、10.0倍)对21日幼龄大鼠连续灌胃给药43天后,雌雄大鼠未见发育毒性及靶器官损伤,判定无明显损害作用剂量(NOAEL)为25.0 g生药/kg。

关键词: 重复给药; 幼龄大鼠; 毒理学; 剂量探索

基金项目: 广东省药物非临床评价与研究重点实验室(2024); 国家科技创业领军人才(SQ2024RA3E000198)

第一作者: 颜 静,从事药物药理毒理研究,广东莱恩医药研究院有限公司,电话:13699434236,(020)87998106,E-mail:yanjing@lewwin.com.cn

通讯作者: 杨 威,教授级高级工程师/博士生导师,广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长,电话:18928860179,(020)87998690,E-mail:yangwei0719@163.com

T09-0017

基于环境化学物质靶向风险评估(TRAEC)策略的BDE-209与DBDPE雄性生殖功能毒性比较风险评估

张 月[1,2,3], 杨一帆[2,3], 董小敏[4], 王鸿鸥[2,3], 薛景隆[2,3], 张儒萱[2,3], 罗欣悦[2,3], 张瑞阳[2,3], 杨 希[2,3], 魏嘉柳[5], 周显青[2,3]

(1. 首都医科大学附属北京妇产医院,北京市妇幼保健院, 北京 100026; 2. 首都医科大学公共卫生学院毒

理学与卫生化学系，北京 100069；3. 首都医科大学环境与衰老北京市重点实验室，北京 100069；
4. 首都医科大学基础医学教学实验中心，北京 100069；5. 中国医学科学院北京协和医学院
国家心血管病中心阜外医院，国家心血管疾病重点实验室，心血管流行病学重点实验室，
流行病学系，北京 100037）

摘要：目的 评估并比较十溴二苯醚（BDE-209）及其替代物十溴二苯乙烷（DBDPE）暴露对雄性生殖功能的潜在健康风险，为溴系阻燃剂的风险管理提供科学依据。**材料和方法** 采用环境化学物质靶向风险评估（target risk assessment of environmental chemicals, TRAEC）策略，对BDE-209和DBDPE的雄性生殖毒性进行比较风险评估。通过系统检索和筛选相关研究，共纳入BDE-209相关研究26篇、DBDPE相关研究8篇。基于已有实验毒理学证据，分析两种化学物对雄性生殖相关通路、关键蛋白及生殖损伤效应的影响，并根据TRAEC评价体系计算综合风险评分。**结果** TRAEC分析结果显示，BDE-209对雄性生殖系统具有较高水平风险（评分：8.25），而DBDPE表现为中等水平风险（评分：6.86）。实验研究表明，BDE-209可影响受精、精卵识别及精子与透明带结合等生殖相关过程，并降低小鼠血清睾酮水平，下调支持细胞中AR/EGF通路相关蛋白表达，干扰精母细胞减数分裂过程，最终导致精子发生障碍。已有研究表明，DBDPE暴露可通过缩短端粒长度、降低端粒酶活性破坏端粒功能，激活p53/p21/p16细胞衰老信号通路，进而诱导雄性大鼠生殖细胞衰老和凋亡。**结论** 与已被限制使用的BDE-209相比，作为替代品的DBDPE对雄性生殖系统的潜在风险较低，但其生殖毒性风险仍不可忽视。TRAEC策略可用于环境化学物质生殖毒性风险的综合评价，为BDE-209及DBDPE等溴系阻燃剂的健康风险管理、持续监测和监管提供理论依据。

关键词： 风险评估；十溴二苯醚；十溴二苯乙烷；雄性生殖；环境化学物质靶向风险评估

基金项目： 国家自然科学基金（32171492）；首都医科大学附属北京妇产医院芒种科技创新项目（FCYYMZB202502）

通讯作者： 周显青，E-mail：xqzhou2@163.com；魏嘉柳，E-mail：jialiuw@126.com

T09-0018

解决新型污染物带来的迫在眉睫的问题：具有表观遗传和跨代效应的化学品

杨 一[1,2*]，梁志甜[1]，黎镜波[3*]，黄思齐[2]，胡绍燊[4*]
（1. 香港城市大学传染病与公共卫生系，中国香港；2. 香港大学生命科学学院，中国香港；3. 香港都会大学，
中国香港；4. 香港教育大学环境科学系，中国香港）

摘要： 最近的哺乳动物研究发现，某些干扰内分泌的化学品（EDCs）可以通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰或 miRNAs 干扰等方式改变表观基因组，从而对后代产生不良的跨代影响（如畸形、生殖障碍和不育），即使这些后代终生都未接触过 EDCs。我们小组进行的体外研究表明，某些 EDCs 可改变表观基因组，并可能通过人类雌性和雄性种系传递表观基因变化。可以说，能导致表观遗传改变和跨代生殖损伤的化学物质可能会对物种的可持续性构成巨大而持久的威胁。**材料与方法** 本项目使用海洋青鳉（Oryzias melastigma）作为鱼类模型，测试了以下假设：F0世代暴露于环境实际浓度的某些EDCs会导致表观遗传改变，从而在后续世代（F1至F3）中引起雌雄生殖障碍。选取了珠三角和中国沿海水域中常见的四种高浓度EDCs（即BDE-47、三氯生、TDCPP和BP-3），研究其与达尔文适应性特征相关的跨代效应（包括配子发生、精子数量和活力、卵巢闭锁、生殖激素和下丘脑-垂体-性腺轴相关基因的表达、生殖力、青春期发育、受精成功率、性别比、细胞凋亡和增殖）。同时，采用高通量大规模平行测序揭示观察到的生殖障碍背后的表观遗传机制（即miRNA谱，全局和基因特异性DNA甲基化模式）。**结果与讨论** 研究结果显示，虽然F0代鱼类在BP-3暴露下精子活力未受影响，但从F1到F3代，精子活力显著下降，特别是在F3代精子速度VAP下降。对于TCS组，F0代精子速度增加，但在F3代不动精子比例上升。此外，TCS暴露后F2代精子活力增加，但F3代精子

膜电位显著降低。研究还揭示了BP-3和TCS对F0到F3代鱼类性激素的性别特异性影响，例如BP-3暴露导致F0代雌鱼血浆T浓度降低，而F3代诱导增加。通过比较转录组分析，发现BP-3和TCS暴露引起的去甲基化变化与生殖功能相关。这些发现揭示了BP-3和TCS对鱼类精子功能的跨代影响，并说明其可能对更高等脊椎动物（包括人类）产生长远影响。 **结论** 这项研究使我们发现一类具有表观遗传学和跨代效应的新污染物，它很可能会引起全球关注。所揭示的跨代效应将迫使我们重新评估这些 EDCs 的环境和公共健康风险。由于内分泌和表观遗传调控在脊椎动物中高度保守，我们在这项研究中的新发现也揭示了表观遗传修饰剂对包括人类在内的高等脊椎动物的表观遗传和跨代效应。

第一作者： 杨　一，E-mail：yiyang6298@gmail.com

T09-0019

环境污染物引发不明病因流产的新途径和新机制

张慧东

（中山大学附属第八医院，广东　深圳　518000）

摘要：目的 我国总和生育力逐年减低，解决我国人口问题已刻不容缓！然而，15% ~ 25%的孕龄女性可能发生自然流产；1% ~ 5%可能发生复发性流产。流产已成为影响我国人口增长和社会稳定不可忽视的重要因素。然而，流产病因非常复杂，仍有50%流产的病因不明，临床上亦束手无策。越来越多的研究显示，环境因素可能是引发不明病因流产的新的、重要的风险因素。我们构建了不明病因流产的病例-对照研究队列，污染物染毒的小鼠模型、滋养层细胞和滋养层类器官，发现多种环境污染物，如多环芳烃、纳米塑料、金属Li和Zn、缺氧、抗生素、双酚类物质、硫量子点和自来水消毒副产物等，均是引发不明病因流产的新的环境危险因素，揭示了导致滋养层细胞功能障碍而引发流产的新的机制，鉴定了不明病因流产的早期诊断标志物，并探索了相应的干预治疗途径，为不明病因流产的诊断和治疗提供重要的科学基础，保障我国生育力。

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

T09-0020

全氟辛酸暴露致胎盘功能障碍与早产：铁死亡和自噬的潜在作用

许仲妍[1,2]，赵靖嵩[1*]

（1. 嘉兴大学医学院预防医学教研室，浙江　嘉兴　314001；2. 白求恩国际和平医院检验科，河北　石家庄　050082）

摘要：目的 全氟辛酸（perfluorooctanoic acid, PFOA）是全氟和多氟烷基物质（PFAS）的典型代表，作为持久性有机污染物已在环境和人体中广泛检出。流行病学研究表明，孕期PFOA暴露与早产发生密切相关，但其确切分子机制尚未阐明。胎盘是维持妊娠的核心器官，铁死亡和自噬通路的异常调控与胎盘功能障碍密切相关。然而，PFOA是否通过调控胎盘铁死亡和自噬诱导早产仍不清楚。本研究旨在探讨孕期PFOA暴露致早产的作用及其潜在分子机制。**材料和方法** 选取6 ~ 8周龄C57BL/6J孕鼠，自妊娠第7天（GD7）起分别给予0、2.5、5、10 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$ PFOA灌胃（n = 12/组），建立孕期PFOA暴露小鼠模型。半数孕鼠自然分娩以观察妊娠结局，剩余半数于GD17处死收集胎盘组织进行病理组织学检查；对2.5 $mg\cdot kg^{-1}$组胎盘进行转录组学、蛋白质组学和非靶向代谢组学多组学联合分析，筛选差异表达分子并进行功能富集；通过Western blotting及生化检测验证胎盘铁死亡和自噬相关标志物的表达变化。**结果** PFOA暴露剂量依

赖性地增加孕鼠早产率并影响胎鼠正常发育。胎盘组织出现剂量依赖性病理损伤，表现为胎盘重量减轻、厚度减小、迷路层比例失调、出血和水肿。多组学分析共筛选出8 463个差异表达基因、3 730个差异表达蛋白和122个差异代谢物，GO和KEGG富集分析均显示铁死亡和自噬相关通路显著富集。分子验证证实，PFOA显著下调胎盘Gpx4蛋白表达和GPx活性，升高MDA和Fe^{2+}水平，提示铁死亡激活；同时上调p62蛋白表达、降低Lc3b-Ⅱ/Lc3b-Ⅰ比值，提示自噬抑制。**结论** 孕期PFOA暴露下胎盘呈现铁死亡活化及自噬抑制特征，二者可能共同参与胎盘结构与功能损伤，并与早产的发生密切相关。本研究为理解PFAS类化合物生殖毒性提供了新的线索。

关键词： 全氟辛酸（PFOA）；早产；小鼠胎盘；铁死亡；自噬

通讯作者：赵靖嵩，E-mail：zhjs9699@zjxu.edu.cn

T09-0021

亚硝胺类化合物的致突变性评估：基于Ames试验的菌株-代谢系统组合策略

赵易敏，刘学武*
（湖南普瑞玛药物研究中心有限公司，湖南 长沙 410329）

摘要：目的 亚硝胺化合物作为强致癌物广泛存在于食品、烟草及工业环境中，其遗传毒性风险评估是毒理学研究的重要议题。本研究利用细菌回复突变试验（Ames试验），在代谢活化条件下评价N-亚硝基二甲胺（NDMA）、N-亚硝基二正丙胺（NDPA）、N-亚硝基吗啉（NMOR）、N-亚硝基哌啶（NPIP）四种代表性亚硝胺化合物的致突变性，为其遗传毒性风险评估及优先管控提供科学依据。**方法** 选用鼠伤寒沙门氏菌TA97a、TA98、TA100、TA1535以及埃希氏大肠杆菌WP2uvrA（pKM101），分别在大鼠和仓鼠肝S9（30%，*v/v*）代谢活化系统下，采用预培养法（37 ℃，60 min）开展试验。依据化合物特性和菌株敏感性，设定NPIP（每皿5 000 μg）和NDMA（每皿10 000 μg）检测TA97a、TA100、TA1535和WP2uvrA（pKM101）菌株；NMOR和NDPA（每皿均5 000 μg）检测TA98菌株，同时设阳性对照2-氨基芴、叠氮钠、2-氨基蒽、敌克松（每皿30、15、5、100 μg）和阴性对照（DMSO），均设3个平行皿，37 ℃孵育48 h后计数回复突变菌落数，以回复突变菌落数≥阴性对照2倍判定为阳性。**结果** 四种亚硝胺化合物在对应菌株中均呈现不同程度的阳性反应，但突变强度和代谢依赖性因菌株遗传背景及S9种属来源而异。（1）TA97a：NPIP与NDMA于两种S9活化下回复突变菌落数相近，约为阴性对照的3倍；（2）TA98：NMOR与NDPA亦表现类似，约为阴性对照的9倍。（3）TA100、WP2uvrA（pKM101）、TA1535：NPIP呈现仓鼠S9偏好，分别约为阴性对照的6倍、7倍、9倍，NDMA分别约为阴性对照的3倍、3倍、4倍。阴性及阳性对照均在历史范围内。**结论** 本研究表明四种亚硝胺在S9代谢活化系统下均具明确致突变性，但作用模式迥异。仓鼠肝S9对环状亚硝胺NPIP的活化效率更优，提示在环状亚硝胺的遗传毒性筛查中，仓鼠S9应作为推荐的代谢活化补充系统。NDPA和NMOR主要诱发移码突变，NPIP和NDMA更倾向碱基置换突变，且TA1535对NDMA敏感性远低于NPIP，表明单一菌株不足以全面评估亚硝胺风险。综上，联合5菌株矩阵和双种属S9系统可有效区分亚硝胺的结构-活性关系，建议在遗传毒性杂质风险评估中优先采用该组合策略。

关键词： 亚硝胺；代谢活化；肝S9；致突变；细菌回复突变试验

通讯作者： 刘学武，E-mail：liuxuewu@hnse.org

T10-0001

艾伏尼布逆转IDH1-R132H突变介导的肺癌进展与免疫抑制微环境重塑的机制研究

柏丁源[1,2], 周雨萱[1,2], 陈梦瑶[1,2], 郭 澄[1], 杨全军[1,2*]
（1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科, 上海 200233; 2. 上海海洋大学食品学院, 上海 201306）

摘要: 目的 异柠檬酸脱氢酶 1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)突变可产生致癌代谢物 D-2 - 羟戊二酸(D-2-hydroxyglutarate, D-2HG),介导多种肿瘤的代谢重编程。目前 IDH1-R132H 突变在肺癌发生发展及免疫抑制中的作用与机制尚不明确,本研究旨在探讨IDH1-R132H对肺癌恶性进展与肿瘤免疫微环境的调控作用,并评价突变型 IDH1 抑制剂艾伏尼布(ivosidenib)的干预效应。**方法** 构建稳定表达 IDH1-R132H 的LLC及A549肺癌细胞模型,体外检测细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭能力等恶性表型;采用免疫功能健全的C57BL/6小鼠构建荷瘤模型,观察 IDH1-R132H 对肿瘤生长、循环 D-2HG 水平、肿瘤组织免疫细胞浸润及功能状态的影响;体内外验证艾伏尼布对 IDH1 突变肿瘤的干预作用,并通过转录组学与靶向代谢组学分析其潜在调控机制。**结果** 体外实验显示,IDH1-R132H 可显著增强肺癌细胞的增殖、克隆形成、迁移及侵袭能力。体内实验表明,IDH1-R132H 可加速 LLC 移植瘤生长,升高小鼠循环 D-2HG 水平;肿瘤组织中 Ki67 表达上调,$CD8^+$T 细胞浸润减少,$F4/80^+$巨噬细胞浸润增加,CD206/CD86 比值升高,$CD206^+$M2 型巨噬细胞富集,同时 $PD\text{-}1^+TIM\text{-}3^+$耗竭表型 $CD8^+$T 细胞比例显著增加。艾伏尼布可在体外选择性抑制 IDH1-R132H 介导的细胞增殖、迁移与侵袭;在体内可降低 D-2HG 蓄积,抑制 IDH1 突变肿瘤的生长,下调肿瘤组织Ki67与 F4/80表达,恢复$CD8^+$T细胞相关免疫特征,并部分逆转MHC-Ⅱ类分子相关信号通路异常。转录组与靶向代谢组分析显示,IDH1-R132H主要影响炎症免疫信号、趋化因子通路、细胞黏附、细胞外基质重塑、氨基酸代谢及三羧酸循环等生物学过程。**结论** IDH1-R132H 突变可促进肺癌恶性进展,介导免疫抑制性肿瘤微环境的形成;艾伏尼布可部分逆转 IDH1 突变诱导的肿瘤恶性表型、免疫紊乱及代谢异常。

关键词: D-2-羟基戊二酸; IDH1-R132H; 免疫抑制; 艾伏尼布; 肺癌;肿瘤微环境

通讯作者: 杨全军, E-mail:myotime@sjtu.edu.cn

T10-0002

Long-term arecoline exposure drives c-MYC-mediated metabolic reprogramming and oral cancer progression

Ching-Chuan Kuo[1], Ya-Chu Tang[1], Ko-Jiunn Liu[2]
(1. Institute of Biotechnology and Pharmaceutical Research, 2. National Institute of Cancer Research, National Health Research Institutes, Miaoli, Taiwan, China)

Abstract: Betel quid chewing is a major risk factor for head and neck squamous cell carcinoma. This study investigated the molecular mechanisms linking chronic arecoline exposure to metabolic reprogramming and oral cancer progression. Dysplastic oral keratinocyte (DOK) cells were continuously exposed to a non-toxic concentration of arecoline for 12 months. Long-term arecoline exposure enhanced cell proliferation and activated multiple oncogenic signaling molecules, including c-MYC, B-RAF, and EGFR. Among these alterations, c-MYC emerged as a key regulator associated with NRF2 activation, a major transcriptional regulator of cellular metabolism and stress adaptation. MYC knockdown markedly suppressed NRF2 expression, whereas BRAF knockdown had little effect, supporting a regulatory link between c-MYC and NRF2. Consistently, immortalized normal human oral keratinocytes chronically exposed to arecoline exhibited increased c-MYC and NRF2 expression, with a strong positive correlation between them (Pearson r = 0.9313, P = 0.006 9). Further metabolic analyses revealed

enhanced glycolysis, mitochondrial respiration, and pentose phosphate pathway activity downstream of NRF2 activation, supporting energy production, redox homeostasis, and biosynthesis associated with malignant progression. Furthermore, increased NRF2 expression was observed in tumor tissues from an arecoline/4-NQO-induced oral squamous cell carcinoma mouse model. Collectively, these findings suggest that chronic arecoline exposure promotes oral cancer progression through a c-MYC-NRF2 regulatory axis that drives metabolic reprogramming.

T10-0003

基于NF-κB信号通路的化妆品刺激性体外检测方法建立及应用

郭燕华，何启迪，江 漪，李培宁，吴剑辉，黄晓辉，郭梓航，刘香梅
（广州质量检验研究院，广东 广州 510447）

摘要：目的 现有化妆品刺激性体外评价多聚焦于细胞毒性等表型终点，难以反映炎症激活的早期分子事件。本研究旨在构建基于NF-κB炎症信号通路生物学效应的报告细胞检测体系，建立化妆品及其原料刺激性体外评价新方法。**方法** 运用Gibson重组技术构建携带NF-κB通路响应元件与绿色荧光蛋白（GFP）的重组报告质粒。将质粒转染HEK293T细胞，经嘌呤霉素加压筛选获得单克隆稳转细胞株。以肿瘤坏死因子-α（TNF-α）作为通路激活剂对单克隆细胞株进行功能验证与筛选，将所建体系应用于化妆品原料刺激性筛选及降刺激活性评价。**结果** 成功构建HEK293T-NFκB-TRE-GFP稳转报告细胞株，该细胞株对TNF-α刺激呈现剂量依赖性荧光应答，可实现NF-κB通路激活水平的定量检测；将该体系应用于化妆品及原料刺激性筛选，表明麦芽寡糖葡糖苷/氢化淀粉水解物（MG-60）可能通过抑制NF-κB信号通路活化发挥降刺激作用。**结论** 该报告细胞检测体系操作简便、检测成本较低，可作为化妆品及原料刺激性初筛的体外替代模型，为化妆品温和性评价及舒缓原料活性评估提供新的技术手段。

关键词： 刺激性；NF-κB信号通路；报告基因；体外替代方法

基金项目： 广东省市场监督管理局科技项目（2024CZ22）；国家市场监督管理总局科技项目（2025MK169）

通讯作者： 刘香梅，E-mail：283830090@qq.com

T10-0004

聚乳酸微塑料降解产物通过MSR1依赖性免疫识别增强肾脏毒性

梁博萱，邓艳红，黄玺匀，李智明，黄煜基，杨萧鸿，冼鸿仪，黄振烈*
（广东省热带病研究重点实验室，南方医科大学公共卫生学院，广东 广州 510515）

摘要：目的 可生物降解塑料作为传统塑料的替代材料，其在生物环境中可发生降解并产生具有潜在毒理效应的降解产物。肾脏是机体重要的排泄和免疫调节器官，聚乳酸微塑料（PLA MPs）降解产物在肾脏中的分布和蓄积可能具有独特特征。前期已经发现低分子量PLA MPs的肾脏蓄积水平高于高分子量PLA MPs。本研究旨在比较不同聚合状态PLA MPs的肾脏毒性，并探讨其毒性差异的潜在机制。**方法** 采用多聚体和低聚体PLA MPs对小鼠进行连续28 d重复经口灌胃暴露，比较不同聚合状态PLA MPs在肾脏中的蓄积及毒性效应；通过组织病理学检查和分子生物学检测评估肾脏炎症及损伤程度，并结合体外转录组学分析探讨低聚体PLA MPs诱导肾脏毒性的潜在机制。**结果** 与多聚体PLA MPs相比，低聚体PLA MPs在肾脏中的蓄积水平更高，并引起更明显的炎症反应和组织损伤。体外转录组学分析表明，肾脏巨噬细胞可

优先吞噬低聚体PLA MPs，并经巨噬细胞清道夫受体1（MSR1）介导识别，继而激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（PI3K/AKT）信号通路，促进趋化因子配体2（CCL2）依赖性巨噬细胞募集，形成炎症反应的正反馈放大。体内抑制MSR1或PI3K/AKT信号后，低聚体PLA MPs诱导的细胞因子产生、巨噬细胞浸润及肾损伤均明显减轻，同时低聚体与多聚体PLA MPs之间的肾脏毒性差异缩小。**结论** 与多聚体PLA MPs相比，低聚体PLA MPs具有更强的肾脏蓄积作用，可诱导更显著的炎症反应和结构损伤。研究结果提示，PLA MPs降解后产生的低聚体可能具有更强的炎症和肾脏毒性效应，不同聚合状态可引发不同的免疫应答。因此，对生物可降解微塑料进行安全性评价时，不应仅关注母体聚合物，还应充分考虑降解产物的分子状态及其潜在毒性。

关键词：生物可降解塑料；巨噬细胞；肾损伤；低聚体；多聚体

基金项目：国家自然科学基金（82473661）；国家自然科学基金（82273656）；国家自然科学基金（82304177）；国家自然科学基金（82504441）

通讯作者：黄振烈，教授，博导，南方医科大学公共卫生学院副院长，E-mail：huangzhenlie858252@smu.edu.cn

T10-0005

质谱成像技术在中药毒性机制研究中的应用进展

李小云，谢雪晴，张家伟，林俊粒*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，从化区药物药代毒代工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：质谱成像技术（MSI）是一种无需标记、可在组织切片上直接实现分子空间定位与相对定量的前沿技术。该技术通过逐点采集质谱信号重构分子分布热图，主要包括二次离子质谱（SIMS）、基质辅助激光解吸电离（MALDI）及解吸电喷雾电离（DESI）等类型。其核心优势在于“原位、多维、无标记”，能够在完整保留组织解剖结构的同时，同步检测外源药物与内源代谢物的空间分布，为解析毒性作用异质性及复杂机制提供了独特的空间视角。中药毒性靶器官（如肝、肾）具有高度的空间异质性，加之中药成分复杂、多靶点作用的特点，使得毒性机制研究极具挑战性。传统毒理学依赖组织匀浆分析，难以揭示毒性物质在特定微区域内的分布特征及其与病理损伤的时空关联。

1 MSI解析中药毒性作用的空间异质性

区域异质性是中药毒性研究中至关重要却常被忽视的科学问题。肝脏（如肝门管区与中央静脉区在代谢酶表达）、肾脏（肾皮质与髓质结构功能）等关键靶器官具有高度空间异质性，、导致药物损伤常呈现特定空间偏好性。中药成分复杂，其多靶点、多通路调控特性进一步增加了毒理机制研究的复杂性。传统毒理学多采用组织匀浆分析，虽然能获得整体分子含量的平均值，却掩盖了毒性物质及其代谢物在微小区域内的特异性分布，难以揭示局部微环境中分子变化与病理损伤的时空关联。MSI凭借微米级的高空间分辨力，能够将分子信号精确锚定于特定的解剖亚结构，为阐明毒性区域异质性提供了关键技术支撑。Jiang等利用MSI技术直观展示了何首乌D组分暴露导致大鼠肝组织特定区域（尤其是中央静脉周围区域）出现甘油三酯、磷脂酰胆碱等脂质分子异常蓄积，以及能量代谢相关代谢物（如ATP、ADP）空间分布失衡等代谢紊乱，为毒性机制研究提供空间信息。

2 MSI与多维组学技术的联合应用策略

单一的MSI在化合物精准定性、绝对定量分析方面存在局限。目前，将MSI与代谢组学、网络毒理学等技术深度融合，已成为系统解决中药复杂毒性机制的主流策略。MSI与代谢组学联用不仅直观展示毒性成分的分布，还能揭示其诱导的内源性分子扰动在组织微区内的响应。Wang等利用空气动力辅助解吸电喷

雾电离质谱成像(AFADESI-MSI)技术结合代谢组学,探究马兜铃酸的肾毒性机制,发现肾皮质相对髓质对毒性更为敏感,并进一步揭示线粒体功能障碍和脂质代谢紊乱是其核心毒性机制。MSI整合网络毒理学可实现从"宏观靶点预测"到"微观空间验证"的系统闭环,全面阐明复杂体系的毒性物质基础和分子机制。Jiang等基于网络毒理学预测何首乌提取物的核心靶点及代谢通路,并结合MSI与代谢组学技术进行空间验证,揭示其肾毒性机制与能量代谢紊乱、脂质代谢异常和核苷酸代谢失衡所诱导的氧化应激和细胞凋亡密切相关。

综上所述,MSI为中药毒性研究提供了全新空间视角,通过与多维组学技术的融合有助于系统阐释中药"多成分-多靶点"毒性作用特性,对有毒中药开发、质量标志物的筛选及安全用药具有重要指导意义。尽管MSI技术发展迅速,但仍面临挑战:如MALDI成像中基质喷涂的均匀性问题、低丰度代谢物的检测灵敏度、复杂质谱数据的标准化分析流程等。特别是MSI与人工智能(AI)图像识别技术的结合,将极大提高海量质谱数据的挖掘效率;而与空间转录组学的联用,则有望在同一张切片上实现基因表达与代谢物分布的双重映射,从而在转录组和代谢组两个层面全景式揭示中药毒性的分子机制。

关键词: 质谱成像; 中药; 毒性机制; 安全性评价

基金项目: 广东省药物非临床评价与研究重点实验室(2024);国家科技创业领军人才(SQ2024RA3E000198)

第一作者: 李小云,硕士,E-mail:lixiaoyun@lewwin.com.cn

通讯作者: 林俊粒,副主任药师/博士,药代毒代高级总监,电话:15017556829,E-mail:linjunli@lewwin.com.cn

T10-0006

代表性短链全氟替代物与年龄相关呼吸系统疾病的关联机制研究

林若桐, 苏竞一, 张文娟

(暨南大学基础医学与公共卫生学院卫生毒理学教研室, 广东 广州 510632)

摘要: **目的** 以短链全氟丁酸(perfluorobutyric acid, PFBA)和超短链三氟乙酸(trifluoroacetic acid, TFA)为代表性的新兴全氟替代物,并与持久性环境污染物长链全氟壬酸(perfluorononanoic acid, PFNA)进行比较,探讨其与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和肺癌等年龄相关肺部疾病发生发展的潜在关联机制,为其肺毒性评价和环境健康风险评估提供新的线索和方向。**方法** 通过PubChem、CTD和SwissTargetPrediction等数据库获取PFBA、TFA和PFNA的化学结构及潜在作用靶点,利用GeneCards和DisGeNET数据库收集COPD和肺癌相关靶点,筛选全氟替代物与长链化学物与疾病的共同作用靶点。基于STRING数据库构建蛋白-蛋白互作PPI网络,并利用Cytoscape筛选核心靶点,进一步开展基因本体论GO和京都基因与基因组百科全书通路KEGG富集分析。选取典型核心靶蛋白进行分子对接,并通过分子动力学模拟评价全氟化合物-靶蛋白复合物的稳定性及动态互作特征。**结果** PFBA、TFA和PFNA的潜在作用靶点与COPD及肺癌相关基因均存在明显交集,筛选获得EGFR、FN1、ESR1、CDK1、SMAD3、PPARA、RXRA、NCOA1、RXRB和NCOR1等关键靶点。富集分析显示,相关靶点主要参与氧化应激、炎症反应以及细胞增殖与凋亡,并涉及细胞周期、细胞生长和p53等信号通路。分子对接结果表明,代表性全氟化学物可与关键靶蛋白形成稳定结合构象;PFNA与EGFR、FN1和ESR1的结合能分别为−9.2、−8.2和−8.0 kcal·mol^{-1},结合亲和力依次为EGFR>FN1>ESR1。分子动力学模拟进一步显示,PFNA-PPARA复合物的均方根偏差主要维持在1.0 ~ 2.0 Å,PFNA-EGFR复合物在模拟后期稳定于约2.5 Å,且两种复合物的多数氨基酸残基波动均低于4 Å,表明其具有较好的动态稳定性。**结论** 代表性短链及超短链全氟替代物与传统长链全氟化合物具有部分相似的毒性作用模式,均共同作用于氧化应激、慢性炎症、免疫调控及细胞增殖与凋亡相关靶点和信号通路,参与COPD和肺癌等肺部疾病的作用机制。本研

究将为新兴全氟替代物的潜在肺部健康风险评估及安全替代评价提供新的理论依据。

关键词：全氟丁酸；三氟乙酸；年龄相关肺疾病；网络毒理学；分子动力学模拟

基金项目：广东省自然科学基金面上项目（2025A1515012372）；广东省自然科学基金面上项目（2023A1515010353）

通讯作者：张文娟，E-mail：zwj2080@126.com

T10-0007

Study on the anti-ovarian cancer effect of sertindole, an antipsychotic medication, and its underlying mechanism

TzuChing Peng[1], WenChyi Dai[2], ChiaChe Chang[1]

(1. Department of Life Sciences, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan, China;
2. Doctoral Program in Biotechnology Industrial Innovation and Management,
National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan, China)

Abstract: Ovarian cancer remains a leading cause of gynecologic cancer death, largely due to late-stage diagnosis and chemoresistance. This study demonstrates that Sertindole, an FDA-approved antipsychotic, selectively induces dose-dependent apoptosis and suppresses colony formation in human ovarian cancer cells, with minimal toxicity to normal ovarian epithelial cells. Mechanistically, Sertindole inhibits Src-mediated STAT3 phosphorylation and transcriptional activity, thereby suppressing its downstream target FOXM1, a gene overexpressed in ovarian cancer and linked to poor prognosis, and the anti-apoptotic protein BCL-xL. Stable overexpression of active STAT3, Src, FOXM1, or BCL-xL each reversed Sertindole-induced apoptosis, confirming the Src-STAT3-FOXM1-BCL-xL axis as the effector pathway. Sertindole also triggers excessive ROS production, which drives this apoptotic signaling, as ROS scavenging with NAC reverses both the cytotoxicity and axis inhibition. These findings identify Sertindole as a promising repurposed agent that suppresses ovarian cancer progression through ROS-dependent inhibition of the Src-STAT3-FOXM1-BCL-xL signaling axis.

T10-0008

The apoptotic effect of arsenic compounds on MA-10 mouse leydig tumor cells

Yi-Fen Mu, Bu-Miin Huang

(Department of Cell Biology and Anatomy, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, China)

Abstract: Arsenic is an environmental toxicant. Research has shown that long term exposure can be harmful to human body, and has been associated with tumorigenesis and some diseases. However, some researchers surprisingly found that proper dosages of arsenic trioxide showed good therapeutic effect on acute promyelocytic leukemia (APL) patients, and induced APL cell apoptosis. Because of the

increasing incident rate of testicular cancer, we hypothesize that arsenic may show same apoptotic efficiency on testicular cancer cells. To verify this hypothesis, we used MA-10 cells, a mouse Leydig tumor cell line, and treated with different concentrations of sodium arsenite and dimethylarsenic acid. Our data showed MA-10 cells appeared rounded-up and membrane blebbings with apoptotic phenomena in treatment with 100 μM sodium arsenite for 3 hours. MTT assay demonstrated MA-10 cells reduced cell viability in treatment with 10 mM dimethylarsenic acid for 24 h. In flow cytometry and western blot analyses, both treatments of sodium arsenite and dimethylarsenic acid could increase the ratio of subG1 phase and the level of the cleaved caspase-3 and PARP proteins. Moreover, arsenic-induced MA-10 cell apoptosis was mediated with intrinsic and extrinsic pathways by activation of caspase-8 and -9 pathways. Moreover, MA-10 cells which were pretreated with caspase inhibitor resulted in significant reduction of caspase activation. Hence, evidences showed that arsenic compounds could induce cell apoptosis in MA-10 cells through caspase dependent pathways, strongly suggesting arsenic compounds showed potent antitumor activity in testicular cancer.

T10-0009

GC-MS/MS法测定新西兰兔血浆中LW25166及其在滴眼液重复毒性试验伴随毒代动力学研究中的应用

孟 欣，张家伟，林俊粒*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 本研究旨在建立GC-MS/MS法测定新西兰兔血浆中LW25166的浓度，并考察LW25166滴眼液在新西兰兔全身的暴露情况，为临床设计人用安全剂量提供参考。**方法** 24只新西兰兔随机分为阴性对照组和LW25166低、高剂量组，每组8例动物，雌雄各半，滴眼给药，每天给药3次，共给药28 d，恢复期观察14 d。分别在首次给药、末次给药对各组所有动物进行毒代动力学血样采集。采用经方法学验证合格的GC-MS/MS法检测血样中LW25166的浓度，使用WinNonlin统计软件对LW25166的浓度进行主要毒代动力学参数统计。**结果** （1）方法学验证结果表明，本方法的线性范围为0.200 ~ 100 μg·L^{-1}，定量下限达0.200 μg·L^{-1}，满足检测要求。（2）阴性对照组动物血浆中均未检出LW25166；低、高剂量组在首次及末次给药后6 h内均可检出目标物，平均达峰时间（T_{max}）为1 ~ 2 h。（3）性别差异分析显示，首次及末次给药后，各组AUC（0-t）和C_{max}的雌雄比值（F/M）均在0.5 ~ 2.0范围内，提示无明显性别差异。（4）蓄积性评价显示，末次给药与首次给药的$AUC_{(0-t)}$及C_{max}比值均在0.5 ~ 2.0之间，表明连续给药28 d无明显蓄积。（5）剂量-暴露量关系分析显示，低、高剂量组给药剂量比为1∶2。首次给药后$AUC_{(0-t)}$和C_{max}的组间比值分别为1∶1.98和1∶2.04，末次给药后分别为1∶2.11和1∶2.07，暴露量与给药剂量呈良好的正相关。**结论** 新西兰兔连续28天滴眼给予低（每天每眼0.019 5 mg）、高剂量（每天每眼0.039 mg）LW25166滴眼液，每日3次，体内药物暴露量无明显性别差异及蓄积现象。在每天每眼0.019 5 ~ 0.039 mg剂量范围内，全身暴露量随给药剂量增加呈比例增加，呈线性动力学特征。

关键词： 滴眼液；LW25166；毒代动力学；重复毒性试验

基金项目： 广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者： 孟 欣，硕士，E-mail：mengxin@lewwin.com.cn

通讯作者： 林俊粒，副主任药师/博士，药代毒代高级总监，电话：15017556829，E-mail：linjunli@lew-

win.com.cn

T10-0010

mRNA治疗药物LW2535对食蟹猴静脉重复给药毒性试验伴随毒代动力学研究

谢雪晴，张家伟，林俊粒*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 开展mRNA治疗药物LW2535对食蟹猴静脉重复给药毒性试验伴随毒代动力学研究，考察mRNA治疗药物的mRNA双链、所表达的目的抗体以及递送载体阳离子脂质在食蟹猴全身的暴露情况，为临床设计人用安全剂量提供参考。**方法** 50只食蟹猴随机分为阴性对照组、辅料对照组以及LW2535低、中、高剂量组，每组10例动物，雌雄各半，每周给药1次，共给药3次，恢复期观察6周。分别在首次给药、第3次给药以及恢复期对各组所有动物进行毒代动力学血样采集。分别采用经方法学验证合格的荧光定量PCR法、ELISA法、LC-MS/MS法检测血样中mRNA双链、目的抗体、阳离子脂质的浓度，使用WinNonlin统计软件对各分析物的浓度进行主要毒代动力学参数统计。**结果** （1）药物浓度检测结果显示，食蟹猴体内mRNA双链和阳离子脂质的浓度大都在给药中1 h（拔针点）达到峰值，在给药后72 h内迅速消除到较低的水平；而目的抗体的浓度在给药后9 h ~ 24 h达到峰值，并在食蟹猴体内持续表达，至第3次给药后35 d仍有可测得的浓度。（2）性别差异：各组mRNA双链、所表达的目的抗体以及阳离子脂质的暴露量$AUC_{(0-t)}$和达峰浓度C_{max}的性别差异比值（F/M）均在0.5 ~ 2.0范围内。（3）蓄积情况：各组各分析物给药后暴露量$AUC_{(0-t)}$和达峰浓度C_{max}的比值（第3次给药/第1次给药）均在0.5 ~ 2.0之间。（4）暴露量与给药剂量关系：mRNA双链、目的抗体、阳离子脂质的暴露量$AUC_{(0-t)}$和达峰浓度C_{max}均随着给药剂量的增大而呈现增加趋势，且总体趋势上，暴露量$AUC_{(0-t)}$和达峰浓度C_{max}的组间增长比例与给药剂量的增加比例基本一致。**结论** 对食蟹猴连续静脉注射给予低（0.2 mg·kg^{-1}）、中（0.6 mg·kg^{-1}）、高剂量（2 mg·kg^{-1}）的LW2535，每周给药1次，共给药3次，各组食蟹猴体内mRNA双链、所表达的目的抗体以及阳离子脂质的暴露量无性别差异，各分析物均无蓄积。在给药剂量0.2 ~ 2 mg·kg^{-1}范围内，暴露量$AUC_{(0-t)}$和达峰浓度C_{max}的组间增长比例与给药剂量的增加比例基本一致。

关键词： LW2535；mRNA治疗药物；毒代动力学；重复给药

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：谢雪晴，硕士，E-mail：xiexueqing@lewwin.com.cn

通讯作者：林俊粒，副主任药师/博士，药代毒代高级总监，电话：15017556829，E-mail：linjunli@lewwin.com.cn

T10-0011

人工智能在药物药代动力学研究中的应用进展

尤圆圆，谢雪晴，张家伟，林俊粒*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：药代动力学（pharmacokinetics, PK）旨在阐明药物在体内吸收、分布、代谢、排泄（ADME）过程及剂量-浓度关系，是药物研发决策与临床给药方案制定的关键依据。然而，传统PK研究主要依赖体外实验和动物模型，面临实验周期长、成本高昂以及种属差异导致的人体预测准确性不足等瓶颈。近年来，机器学习、深度学习等人工智能（artificial intelligence, AI）技术快速发展，为突破上述局限提供全新范式。本文系统综述AI在PK领域的最新研究进展，围绕PK导向药物筛选、剂量优化、数据驱动建模三大核心应用场景展开评述。

在ADME参数预测层面，对比集成树模型、图深度学习、多任务网络等各类算法的适用场景与性能差异，总结现有模型普遍存在极端值预测偏差、新化学实体泛化不足等共性短板。针对成药性评估，AI模型通过学习药物结构、代谢途径与相互作用等多维度数据，可输出成药概率，实现药物相互作用的预测。对于PK导向的化合物结构优化，AI模型通过特征重要性分析识别影响PK的关键分子片段与官能团，为药物结构修饰提供明确指导。剂量优化方面，AI整合动物PK、人体生理及临床血药监测数据，既能精准估算首次人体试验起始剂量，也可针对新生儿、肝肾功能不全等特殊人群，以及免疫抑制剂与化疗药物等治疗窗狭窄药物设计个体化给药方案。此外，AI通过整合多源数据构建PK预测模型，在生理PK模型强化、群体PK模型优化等方面实现了突破性进展。新兴AI算法可用于构建“数据-机制双驱动”的全新建模范式，为解决PK建模中不规则时数据、小样本建模等复杂问题提供了全新思路。

本文深入剖析当前AI-PK转化落地三大核心挑战：各类试验数据标准不统一、特殊人群样本稀缺、隐私限制形成数据孤岛；多数深度学习模型可解释性薄弱，跨化学空间外推性能不稳定；全球药监机构暂未出台AI药代模型专属申报规范。针对上述挑战，本文提出搭建标准化数据体系搭建、联邦隐私计算、可解释AI嵌入、产学研监协同完善审评体系等落地解决思路。伴随算法、数据与监管体系协同完善，AI将持续推动PK研究由传统经验驱动模式向数据与生理机制协同约束的新型范式转型，为早期候选分子快速成药物筛选、临床个体化精准用药、模型引导新药研发提供理论支撑与技术参考。

关键词：药代动力学；人工智能；机器学习；深度学习；药物研发

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：尤圆圆，硕士，电话：13652760853，E-mail：youyuanyuan@lewwin.com.cn

通讯作者：林俊粒，副主任药师/博士，药代毒代高级总监电话：15017556829，E-mail：linjunli@lewwin.com.cn

T10-0012

一类创新药LW23140滴眼液对SD大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验伴随毒代动力学研究

张家伟，林俊粒*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 按照ICH指导原则要求开展LW23140滴眼液对SD大鼠生殖毒性试验伴随毒代研究，助力分析生殖毒性结果，为临床研究提供参考。**方法** 通过对静脉注射低（0.125 mg·kg^{-1}）、高（0.500 mg·kg^{-1}）剂量毒代组和滴眼给药毒代组（每只每天0.96 mg）妊娠和非妊娠动物进行给药，并在首次给药和末次给药进行毒代采血，末次毒代采血完后对动物进行再次给药取胎盘、羊水、胎仔、子宫、卵巢，未孕动物取子宫和卵巢用于LW23140浓度检测，比较药物在妊娠动物和非妊娠动物血浆和生殖器官的药代动力学特征，判断

药物是否可透过胎盘屏障。**结果** (1)受孕和未孕动物差异比较:各组受孕和未孕动物LW23140的暴露量$AUC_{(0-t)}$和达峰浓度C_{max}差异比值均在0.5 ~ 2.0之间。(2)蓄积情况:受孕和未孕SD大鼠血浆中LW23140暴露量$AUC_{(0-t)}$和达峰浓度C_{max}比值在静脉注射低、高剂量毒代组均小于2.0,在滴眼给药毒代组中均大于2.0。(3)暴露量与给药剂量关系:静脉注射低、高剂量毒代组剂量比为1.00∶4.00,受孕和未孕动物血浆中LW23140的暴露量$AUC_{(0-t)}$、达峰浓度C_{max}不同剂量毒代组间的比值在给药第1天时分别为1.00∶5.50、1.00∶4.86和1.00∶4.34、1.00∶4.18;在给药第11天时分别为1.00∶4.65、1.00∶4.95和1.00∶4.18、1.00∶3.90。(4)组织和羊水中LW23140分布情况:LW23140在各组织和羊水的分布浓度高低顺序均为卵巢>胎盘>子宫>胎仔>羊水。(5)受孕和未孕动物子宫和卵巢中LW23140浓度差异比较:各组受孕和未孕动物的子宫和卵巢中LW23140浓度比值均在0.5 ~ 2.0之间。**结论** 对受孕和未孕SD大鼠静脉注射给予低(0.125 $mg\cdot kg^{-1}$)、高(0.500 $mg\cdot kg^{-1}$)剂量的LW23140,每天给药1次,以及滴眼给予0.96 mg/只的LW23140滴眼液,每天给药4次(间隔约3 h),连续给药12 d。LW23140在各组受孕和未孕动物体内的暴露量均无明显差异,在静脉注射低、高剂量毒代组中无蓄积,在滴眼给药毒代组中第11天时的暴露量明显高于给药第1天。在给药剂量0.125 ~ 0.500 $mg\cdot kg^{-1}$范围内,LW23140的暴露量$AUC_{(0-t)}$和达峰浓度C_{max}的比值与给药剂量比基本一致。LW23140可透过SD大鼠胎盘屏障进入羊水和胎仔,受孕动物和未孕动物的子宫和卵巢中LW23140分布未见明显差异。

关键词:LW23140滴眼液;胚胎-胎仔发育毒性;胎盘屏障;毒代动力学

基金项目:广东省药物非临床评价与研究重点实验室(2024);国家科技创业领军人才(SQ2024RA3E000198)

第一作者:张家伟,硕士,电话:18046044139

通讯作者:林俊粒,副主任药师/博士,药代毒代高级总监,电话:15017556829, E-mail:linjunli@lewin.com.cn

T10-0013

α-乳白蛋白/姜黄素纳米复合物对提高姜黄素生物利用度的作用研究

万思雨*, 欧阳道*, 莫丽芬, 黎思如, 曹阳汇, 宋 佳, 杨杏芬 *

(南方医科大学公共卫生学院,食物安全与健康研究中心,广东省热带病研究重点实验室,粤港澳环境污染与健康联合实验室,广东 广州 510515)

摘要: 目的 姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗菌等多种生物活性,但其极低的口服生物利用度限制了临床应用;α-乳白蛋白作为一种天然优质蛋白,已被研究用于提升多种植物化合物的生物利用度;本研究通过表征三种浓度的α乳白蛋白与姜黄素形成的复合物性状,并比较它们在$Caco_2$细胞模型中的透过率,初步探讨复合物的生物利用度。**材料和方法** 选用了20%、75%和85%纯度的α-乳白蛋白进行研究,复合物的制备参考了既往研究的制备方法,首先利用地衣芽孢杆菌酶在50 ℃酶解蛋白30 min后,随后100 ℃灭活145 s,冰浴10 min后超声30 s,按姜黄素:蛋白液=1∶100 (v:v) 的比例加入1 $g\cdot L^{-1}$的姜黄素溶液,4 ℃过夜摇晃混匀后,透析8 h并冷冻干燥获得复合物粉末;随后对复合物的粒径、电位、包裹率、载药量、形态、官能团和晶型进行表征,并利用Caco2细胞单层模型评估三种复合物的跨膜转运能力。**结果** 动态光散射仪(DLS)检测显示,20%、75%和85%三种复合物的粒径分别为(719.44 ± 29.13) nm、(654 ± 30.98) nm、(411 ± 18.04) nm,Zeta电位分别(13.50 ± 3.64) mV、(2.18 ± 0.44) mV、(25.02 ± 1.91) mV;紫外分光光度法测定包裹率分别为46.84%、35.39%、38.89%;高效液相色谱串联质谱法(LC-MS)测定载药量分别为8.54、14.97和8.93 $\mu g\cdot mg^{-1}$;扫描电镜显示,未搭载姜黄素的α-lac呈片状堆积(粒径>10 μm),而搭载姜黄素后的复合物呈球状颗粒;红外光谱证实复合物主要通过氢键结合,酶解处理成功打开了蛋白结构,暴露了钙离子结合位点以包埋姜黄素;差示扫描量热分析结果显示复合物主要以无定型形态存在。在$Caco_2$细胞单层转

运实验中，经模拟消化后的三种复合物均显著提高了姜黄素的跨膜渗透率，其中以85%的复合物最为显著。**结论** α-乳白蛋白与姜黄素形成的纳米复合物（尤其是85%比例）能够显著提高姜黄素在Caco-2细胞模型中的跨膜渗透率，其机制可能与复合物粒径减小、无定形状态形成以及蛋白介导的细胞摄取增强有关。该复合物体系显示出一定的改善姜黄素口服吸收的潜力，但尚需进一步体内实验验证；本研究为基于乳清蛋白的姜黄素口服递送制剂及其类似药物开发提供了初步的实验依据。

基金项目： 国家自然科学基金（82373600）；国家自然科学基金（82073599）

通讯作者： 杨杏芬，E-mail：yangalice79@smu.edu.cn

*共同第一作者.

T11-0001

仿生动态气道暴露平台的构建及多尺度吸入毒理学评价

华辰凤

（中国烟草总公司郑州烟草研究院，河南 郑州 450001）

摘要：目的 针对现有体外暴露系统缺乏真实气道结构与动态呼吸过程、难以模拟生理吸入暴露的瓶颈，构建一种融合解剖精确性与呼吸动力学的仿生暴露平台，并从物理仿真、细胞响应及复杂组织模型三个层面验证其应用价值。**方法** 基于CT影像与3D打印技术构建G0-G3级解剖精确气道模型，集成动态控制与监测、呼出气体环境模拟及多场景暴露接口四大模块。通过气流分布测定、不同吸烟模式复现及沉积率计算评估物理模拟精度；采用BEAS-2B细胞检测烟气暴露后细胞活力及炎症因子释放，验证基础生物学响应能力；进一步引入hiPSC来源肺模型，检测跨上皮电阻、ZO-1表达、活性氧水平及炎症因子变化，评估系统对复杂生理模型的适用性。**结果** 系统精确再现支气管树不对称分支特征，气流呈显著“右侧优势”。动态性能实现毫秒级协同控制，吸呼及屏气时长误差 ≤ ±0.99%，潮气量偏差≤ ±0.12%，口/鼻分流偏差≤±0.88%；可生成5种生理波形，O_2/CO_2调控精准。成功复现小循环与大循环吸烟模式，沉积率分别为78.0%和61.7%。BEAS-2B细胞暴露后呈剂量依赖性细胞活力下降及IL-6/IL-8升高。hiPSC肺模型暴露后出现上皮屏障损伤、氧化应激升高及选择性IL-8升高（IL-6无变化），该模式更贴近吸烟者气道病理特征。**结论** 本系统在物理层面高度模拟解剖结构与呼吸动态，在生物学层面能区分不同暴露模式的效应差异，并在复杂模型中解析出更具体内相关性的毒性机制，为吸入毒理学、环境暴露及药物气溶胶评价提供了高仿真、可量化的实验平台。

关键词： 吸入毒理学；仿生气道暴露系统；呼吸动力学；气-液界面；3D打印

基金项目： 中国烟草总公司科技项目（322024AA0590）；国家烟草专卖局、中国烟草总公司首席科学家创新专项项目（322025CK0560）

通讯作者： 华辰凤，E-mail：niya_lucky@126.com

T11-0002

黑索金对人皮质脑类器官的发育神经毒性及转录组学机制研究

吕小强，沈嘉忱，李存治，高 婷，李 欢，邓 辉，彭馨莹，高俊宏，刘志永

（兵器工业卫生研究所毒理技术研究中心，陕西 西安 710065）

摘要：目的 黑索金（RDX）是全球广泛应用的高能硝胺类炸药，其环境与职业暴露的中枢神经系统毒性已被证实，但其对大脑的发育毒性及作用机制尚未阐明。本研究基于人源皮质脑类器官模型，探讨RDX的

发育神经毒性效应及潜在分子调控机制。**材料与方法** 采用人诱导多能干细胞（iPSC）构建三维皮质脑类器官模型，于类器官发育第20 ~ 40 d，分别以12.5、25、50 mg·L^{-1}浓度的RDX进行染毒处理。通过形态学测量分析类器官生长与皮质发育特征；采用免疫荧光染色检测神经前体细胞增殖、细胞凋亡及氧化应激水平；对25 mg·L^{-1}染毒组样本进行转录组测序，通过GO功能富集分析差异基因的生物学功能与调控通路。**结果** RDX染毒可显著抑制脑类器官发育，各染毒组类器官面积较对照组均显著降低；高浓度RDX可导致皮质发育迟缓，皮质层厚度降低，TBR1、CTIP2阳性神经元密度下降。同时，染毒组Ki67阳性增殖细胞数量减少，Cleaved-Caspase3阳性凋亡细胞数目增多，活性氧（ROS）含量升高。转录组分析显示，差异基因在生物学过程、细胞组分、分子功能三大GO分类中呈显著富集：生物学过程以神经系统发育调控紊乱、突触信号传导异常、轴突导向受阻及神经肽调节失衡为核心特征；细胞组分层面突出表现为突触膜结构、离子通道与神经递质受体复合物的组成与表达异常；分子功能层面核心改变为递质门控离子通道活性失调、神经递质受体功能受损；*Foxg1*、*Bcl11b*、*Gria2*、*Grin2B*、*Plxna4*等基因为调控上述过程的核心枢纽基因。**结论** RDX具有明确的发育神经毒性，可通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡与氧化应激干扰大脑皮质正常发育进程；其毒性机制涉及神经发育基因表达紊乱、突触结构与功能受损及兴奋-抑制神经递质信号失衡，转录组层面的改变全面覆盖神经发育与功能调控的多个关键环节。本研究为RDX的人类发育神经毒性风险评估提供了人源体外实验依据。

关键词： 黑索金；脑类器官；神经发育毒性；转录组学

通讯作者： 刘志永，E-mail：lvxq9706@163.com

T11-0003

人源iPSC心脏类器官在CiPA框架下的药物心脏毒性评价：一种功能性NAMs平台

李迎新，付　雪，许　逊，Rosanna Zhang
（北京百普赛斯生物科技有限公司）

摘要：目的 药物诱导的心脏毒性，尤其是复极异常和潜在致心律失常风险，是临床前安全性评价的重要内容。传统以hERG抑制和QT间期延长为核心的评价策略在预测人体真实心脏风险方面存在一定局限。CiPA（comprehensive in vitro proarrhythmia assay）通过整合离子通道作用、计算模型以及人源iPSC心肌细胞功能检测，为心脏安全性评价提供了更加机制化和人体相关的研究框架。随着新方法学（New Approach Methodologies, NAMs）的发展，三维人源心脏类器官有望进一步补充现有体系在组织层级、功能整合及长期暴露评价方面的信息。**方法** 构建并表征人源hiPSC来源的心脏类器官，对其组织形态、自发搏动及电生理功能进行系统评价。参考CiPA的功能性心脏安全评价思路，选取具有不同心脏电生理作用机制的参考化合物进行处理。采用多电极阵列（MEA）检测搏动频率、场电位时程（FPD/FPDc）、峰值信号及节律稳定性等电生理参数，并结合搏动行为、组织形态和细胞活力等指标，对药物诱导的心脏毒性进行多维度综合评估。同时进一步考察心脏类器官在重复给药及较长时间暴露条件下的应用潜力。**结果** 人源iPSC心脏类器官表现出稳定、自发且可重复的搏动及电生理活动。不同作用机制的参考化合物可引起可检测的心脏功能异常，并呈现不同的电生理和组织学响应模式，包括搏动频率改变、FPD/FPDc变化、节律异常以及组织形态变化。与单一细胞活力终点相比，MEA等功能性指标能够提供更敏感的心脏功能信息，并有助于区分复极异常、节律紊乱及非特异性细胞毒性等不同类型的安全性信号。此外，三维心脏类器官能够维持较长期稳定培养，为重复暴露和慢性心脏毒性研究提供进一步的应用空间。**结论** 人源iPSC心脏类器官能够在三维组织环境中整合电生理、搏动、形态及细胞活力等多维度终点，为药物心脏安全性评价提供具有较高人体相关性的功能性NAMs工具。该模型可作为CiPA相关体外评价体系的有益补充，并进一步拓展心脏安全性研究从急性电生理风险评价至组织层级、重复暴露及长期毒性评价的应用范围。

T11-0004

基于iPSC肺类器官的奥克托今毒性研究

沈嘉忱，吕小强，李 欢，高 婷，邓 辉，李存治，彭馨莹，刘志永，高俊宏
（兵器工业卫生研究所毒理技术研究中心，陕西 西安 710065）

摘要：目的 奥克托今（HMX）作为军工、爆破领域常用含能材料，其生产和使用过程中经呼吸暴露所致的肺毒性风险不容忽视。现有毒性研究多依赖动物模型与二维细胞，存在种属差异、人体组织模拟度不足等缺陷。本研究通过人诱导多能干细胞（iPSC）构建三维人肺类器官体外模型，系统探究HMX致人肺组织损伤效应及潜在分子机制，为HMX职业暴露风险防控提供人源化实验依据。**材料和方法** 采用无血清无异种体系培养iPSCs，通过定向诱导分化构建成熟的肺类器官，并通过免疫荧光标志物完成模型鉴定；设置空白对照组与HMX 6.25、12.5、25 mg·L^{-1}梯度染毒组连续暴露5 d；采用RNA转录组测序筛选差异基因并开展GO、KEGG通路富集分析；免疫荧光染色定量检测肺分化标志物NKX2.1、增殖标志物Ki67、凋亡蛋白Caspase-3表达水平；qRT-PCR验证关键差异基因，每组设置3次生物学重复，GraphPad Prism 9完成统计学分析，$P < 0.05$为差异具有统计学意义。**结果** ① 成功诱导iPSC分化得到含肺泡上皮、间充质细胞、具备分支囊泡三维结构的成熟肺类器官，特异性表达HOPX、SFTPC、VIM肺组织标志物；② HMX以剂量依赖方式显著下调肺发育关键转录因子NKX2.1表达，抑制肺上皮正常分化潜能；③ 随染毒浓度升高，细胞增殖标志物Ki67荧光强度逐步降低，细胞增殖能力显著受阻；④ 仅25 mg·L^{-1}高浓度HMX可显著上调凋亡执行蛋白Caspase-3表达，激活细胞凋亡通路。⑤ 转录组测序共筛选442个差异基因，上调281个、下调161个，差异基因显著富集于细胞外基质、免疫炎症、谷胱甘肽氧化应激、IL-17、PPAR等信号通路；qRT-PCR结果证实，氧化应激、谷胱甘肽代谢相关差异基因表达趋势与转录组测序结果一致，验证了转录组数据可靠性。**结论** iPSC源性人肺类器官可作为HMX肺毒性精准评价的可靠体外人源模型；低、中浓度HMX暴露主要损伤肺上皮分化、抑制细胞增殖，高浓度进一步诱导细胞凋亡，形成“分化损伤-增殖阻滞-细胞凋亡”层级毒性效应链。本研究阐明了HMX肺毒性分子机制，为含能材料职业暴露安全评价提供全新体外研究技术体系。

关键词： 奥克托今；肺类器官；肺毒性；毒理学

第一作者： 沈嘉忱，E-mail：jiachen_shen85@163.com

T11-0005

中国构建OECD-TG认可的EpiDerm™和EpiOcular™组织模型的质量验证

汤 真
（上海西指生物科技有限公司，上海 200131）

摘要：目的 EpiDerm™与EpiOcular™均为基于人原代上皮细胞构建的三维体外重建上皮组织模型，属于新替代方法（NAMs），分别作为皮肤和眼刺激动物试验的体外替代方法，适用于化妆品、护理产品、药物、医疗器械的黏膜/皮肤安全风险评价。EpiDerm™模拟人体表皮结构与屏障功能，用于化学品及护肤原料的皮肤刺激性、腐蚀性、光毒性及致敏性等毒理学标准测试方法（OECD-TG 439，431，498，442D）；目前EpiOcular™为重建人角膜上皮模型，对应OECD TG 492标准，可实现眼刺激物GHS危害亚分类。ET-50（组织活力下降至50%的暴露时间）是上述2种模型评价批次一致性、屏障功能稳定性的核心质控指标。本研究利用ET-50质控指标，分别评估MATTEK授权的西指生物在中国构建的2种三维上皮模型的生产质量、

批次重现性与稳健性。**方法** 此两款组织模型均采用人原代上皮角质形成细胞制备，细胞接种于插入式培养小室，无血清培养基中气 液交互（ALI）条件培养，形成多层高度分化三维上皮组织。各模型分别采用对应刺激物开展局部暴露测试，纯水暴露设置为阴性对照，测定 ET50 用于质量判定：EpiDerm™采用 1% Triton X 100 暴露；EpiOcular™采用 0.3% Triton X-100 暴露开展时间 毒性测试。统计各模型多批合格生产批次 ET50 质控数据，分析批次间数据分布、重现性，以及和美国质控数据的比较。**结果** EpiDerm™全部合格生产批次 ET50 集中分布在 5.2 ~ 6.3 h 狭窄区间，批次间波动小，组织屏障功能与细胞代谢活性稳定；EpiOcular™全部生产批次 ET50 均落在 15 ~ 20 min 合格区间，表现出高度可重复性。**结论** EpiDerm™和 EpiOcular™这两种三维人上皮体外模型均表现出优异的批次间重现性，各模型 ET50 质控结果稳定，证明 MATTEK 转移到西指生物在中国的整套生产体系可靠，符合 MATTEK 全球产品质量标准。EpiDerm™可用于化学品、护肤原料体外皮肤刺激性、腐蚀性、光毒性和致敏性的测试；EpiOcular™能够实现化学品眼刺激 GHS 亚分类以及配方类产品眼刺激性测试，以上中国生产的两款模型均为性能可靠的非动物替代测试手段。

通讯作者：汤 真，E-mail：opheliatang@cellex.com.cn

T11-0006

基于人源干细胞原肠胚类器官模型的典型有机磷酸酯早期胚胎发育毒性评价及机制研究

邢晶晶，许 琳

（青岛大学公共卫生学院卫生毒理学系，山东 青岛 266000）

摘要：目的 有机磷酸酯化学物（OPEs）在环境中广泛存在，其潜在胚胎发育毒性受到关注。原肠运动是人胚胎早期发育过程中决定三胚层命运的重要阶段，也是环境化学物致畸效应的敏感窗口。本研究利用 hiPSC 和 hESC 构建的原肠胚类器官评价体系，系统比较三种典型 OPEs（TBOEP、TDCIPP、TPHP）对人早期胚胎发育的影响及潜在分子机制。**方法** 采用 hiPSC 和 hESC 建立体外早期胚胎发育评价模型。在 hiPSC 模型中，设置 0.01、0.1、1、10 和 50 μmol·L^{-1} 五个浓度梯度，对三种 OPEs 进行 24 和 96 h 暴露。通过 ATP 检测评价细胞活力，EdU 免疫荧光和克隆形成实验分析细胞增殖能力；采用 qRT-PCR 和 Western blot 检测干性维持、氧化应激、DNA 损伤、细胞死亡及细胞周期相关分子表达变化。进一步利用 hESC 构建原肠胚类器官，通过形态学分析、三胚层标志物检测及转录组学分析评价 OPEs 对早期胚胎分化过程的影响。**结果** 三种 OPEs 均可不同程度影响 hiPSC 生物学特征，其中 TDCIPP 表现出最明显的细胞毒性作用。TDCIPP 暴露显著降低细胞活力并抑制细胞增殖，同时下调多能性维持相关基因 OCT4、SOX2 和 NANOG 表达。进一步分析发现，TDCIPP 可诱导氧化应激反应，并影响 DNA 损伤及细胞死亡相关分子表达。原肠胚类器官实验显示，三种 OPEs 均可干扰三胚层谱系相关基因表达，其中 TBOEP 主要影响内、中胚层相关分化过程，TDCIPP 改变内胚层分化特征并影响中、外胚层相关基因表达，TPHP 则表现为对多个胚层谱系标志物的抑制作用。**结论** 本研究基于人源干细胞和原肠胚类器官模型证实，典型 OPEs 具有早期胚胎发育毒性，其中 TDCIPP 毒性效应最为显著。OPEs 可能通过干扰干细胞稳态、诱导细胞应激反应并影响三胚层正常分化过程，从而影响人早期胚胎发育。本研究建立的原肠胚类器官评价体系可为环境化学物胚胎发育毒性筛查提供新的体外替代模型。

关键词：有机磷酸酯；hiPSC；hESC；原肠胚类器官；胚胎发育毒性；体外替代模型

第一作者：邢晶晶，E-mail：13889375295@163.com

T11-0007

器官芯片赋能类器官成熟化：中药安全性评价的新型体外模型

李彦凝，周 柳，刘 婷，张国壮
（中国中医科学院中药研究所，北京 100070）

摘要：安全性评价是中药现代化与国际化进程中的关键环节。中药成分复杂，具有多成分、多靶点、多通路的特点，其毒性常表现为多器官、多系统的级联反应，且存在个体差异导致的特异质不良反应，对评价模型提出了较高要求。传统二维细胞模型缺乏真实的组织空间结构与细胞极性，肝细胞等体外培养时易发生去分化、药物代谢酶活性下降；动物模型则因物种间代谢酶系与受体表达差异，难以准确预测人体反应。类器官作为人源化三维体外模型，虽能部分重现器官的结构与功能，但普遍存在成熟度不足、缺乏血管化、批次异质性大及长期培养困难等问题，限制了其在中药毒理学评价中的准确性与可靠性。

器官芯片技术通过微流控动态灌流、机械刺激、血管化（内皮化）及多细胞微环境构建等策略，可在体外模拟体内血液循环、组织界面及器官特异性力学微环境，从而促进类器官的结构与功能成熟化。本文系统综述了器官芯片赋能类器官成熟化的主要策略与机制：动态灌流改善营养交换、氧梯度与代谢废物清除；流体剪切力与机械牵拉促进肾、肠、肺、心等器官的特异性成熟；血管化与内皮化驱动微血管网络形成与功能成熟；多细胞共培养重建免疫、基质及菌群等仿生微环境；生物材料优化提供力学匹配的细胞外基质。同时，本文从结构、功能与药物响应三个维度总结了肝、肾、肠、心、脑、肺及皮肤等不同类器官的成熟化评价指标。在此基础上，探讨了成熟化类器官芯片在中药肝毒性、肾毒性、心脏毒性、肠道毒性及多器官系统毒性评价中的应用潜力，并分析了该领域在类器官来源标准化、芯片材料与中药成分互作、剂量外推换算（IVIVT）及监管认可等方面面临的挑战。成熟化的类器官芯片有望为中药安全性评价提供更具人体相关性的体外模型，为中药毒理机制研究、配伍减毒阐释及监管科学发展提供新的技术支撑。

关键词：类器官；器官芯片；成熟化；中药；安全性评价

通讯作者：张国壮，E-mail：gzzhang@icmm.ac.cn

T11-0008

证据权重（WoE）在非临床安评替代研究的应用——FDA肿瘤生物药简化指南的启示

张 琦*，章 旭*
（上海立兴佳生医药科技有限公司，上海 201114；临港国家实验室，上海 201101）

摘要：2026年7月7日，CDE发布《推进新方法（NAMs）研究和应用试点计划（先锋计划）》征求意见稿，“不依赖传统动物试验”首次写入官方文件。2026年5月29日FDA发布《肿瘤生物药与偶联药物简化非临床安全性研究》指南征求意见稿确立证据权重（weight of evidence, WoE）风险评估可作为动物试验的替代方案。证据权重分析在替代研究大环境下将大放异彩。

WoE的方法学框架：WoE评估整合多来源数据以支持安全性结论，根据FDA验证需求WoE方法需要满足如下四项原则：使用场景明确、人体生物学相关性、技术可重复可溯源、适合特定监管目的。通常情况下，WoE方法进行分析时包括如下四大类信息：① 在研药物的非临床和临床数据，包括药理、DMPK、毒理安评数据；② 基于文献的靶点相关毒性评估：基于靶点在生理过程、健康状态和疾病状态下的表达谱或作用机制；③ 同类药物的毒性发现：已发表的同类药物广泛毒性效应信息；④ 其他适当数据：如切合目的（fit-for-purpose）的NAMs。

肿瘤生物药的特殊考量：（1）PD-（L）1阻断性单特异性抗体：3个月毒理学研究可完全由WoE风险评估替代。1个月毒理学研究经合理科学论证后可设计为非终末解剖（non-sacrificial），并辅以WoE评估。（2）CD3双特异性T细胞衔接器（CD3 BiTE）：3个月毒理学研究可完全由WoE风险评估替代。（3）抗体偶联药

物(ADC):一定条件下3个月毒理学研究可仅在啮齿类动物中进行,无论ADC是否与靶抗原结合。(4)一般生物制品:若存在药理学相关种属,1个月和3个月一般毒理学研究可仅在单一啮齿类动物中进行,并酌情辅以WoE。没有药理学相关种属时,安评可基于WoE风险分析完全替代动物研究。

综上所述,WoE方法代表了非临床毒性评价从"动物试验默认"向"综合证据评估"的范式转变,而通过WoE在肿瘤生物药的大规模应用将进一步反推动物替代研究的兴起。这符合未来医学、科学的发展方向,监管机构、医学界、制药界均应更积极主动拥抱上述变化。

作者简介:张 琦,从事药物研发及临床转化工作,电话:+86-18817776542,E-mail:zhang3707qi@163.com;章 旭,博士/DABT/DCST/UKRT/ERT,主要从事药物前期项目研发与临床前安全性评价研究,电话:+86-18868818533,E-mail:zx370710110@126.com

T12-0001

基于机器学习整合重金属暴露与m^{6}A相关遗传易感交互的结直肠癌作用机制研究

周婕妤, 李政一, 徐申亚, 周子研, 王乙雯, 黎书炜*, 王美林*
(南京医科大学公共卫生学院,现代毒理学教育部重点实验室, 江苏 南京 211166)

摘要: 目的 重金属暴露是结直肠癌的重要环境危险因素,但关键金属及其与遗传易感性交互的分子机制尚未系统阐明。本研究运用机器学习算法、整合暴露组学、单细胞转录组学与遗传关联分析揭示其潜在生物学作用机制。**方法** 纳入208例结直肠癌患者和219例健康对照并检测血浆25种重金属内暴露水平。采用随机森林、支持向量机、多层感知机等机器学习算法及WQS、BKMR混合暴露模型识别关键金属并构建风险预测模型。整合270 379个细胞的单细胞转录组(scRNA-seq)数据解析金属敏感细胞亚群及关键基因。基于3 983例患者和4 693例对照筛选与关键金属交互的易感位点及相关基因,并通过体内外实验进行验证。**结果** 机器学习与混合暴露模型结合流行病学证据识别镉、锡、锑、钽和铊为结直肠癌关键风险金属,并构建重金属混合暴露风险预测模型。scRNA-seq数据分析显示内皮尖端细胞风险评分最高,为混合重金属暴露最敏感亚群。其中*ESM1*、*SLC7A5*和*GRIA4*为金属暴露相关结直肠癌特异性基因。混合重金属暴露上调结直肠癌上皮细胞VEGFA-FLT1轴增强上皮-内皮细胞通讯,并上调内皮细胞ESM1和ANGPT2表达,促进血管生成和肿瘤微环境重塑。进一步聚焦关键金属镉的遗传交互效应,发现镉暴露与位于lncRNA MADT1区域的m^{6}A相关遗传变异rs6787974存在显著交互作用。分子毒理学实验发现A等位降低MADT1转录活性,促进结直肠癌细胞增殖、迁移、侵袭及体内成瘤,而镉暴露协同增强上述表型。二者经METTL3下调MADT1 m^{6}A修饰及转录本稳定性,削弱其抑癌功能。其中,MADT1作为分子支架与GALNT2结合,可以上调GALNT2并增强MUC1 O-糖基化,而镉暴露与A等位基因协同抑制MADT1,经GALNT2/MUC1 O-糖基化轴驱动恶性进展。**结论** 本研究揭示了重金属混合暴露通过VEGFA-FLT1介导的上皮-内皮通讯促进血管生成,并与MADT1遗传变异交互经m^{6}A/O-糖基化轴协同促进结直肠癌进展,为基于环境暴露与遗传风险的结直肠癌精准预防提供科学依据。

关键词: 结直肠癌; 重金属暴露; m^{6}A修饰; 遗传易感; 机器学习

T12-0002

磷酸三苯酯靶向MDM2解离MDM2-p53复合物并诱发滋养层细胞功能障碍的机制研究

陶施民*

（江南大学附属儿童医院药学部，江苏 无锡 21400）

摘要：目的 磷酸三苯酯（TPHP）是一种广泛使用的有机磷类阻燃剂，是导致胎儿生长受限（FGR）的重要危险因素，但其分子机制仍不明确。**方法** 本研究旨在通过计算毒理学和体外实验验证，阐明TPHP诱导FGR的直接分子靶点及其结构基础。**结果** 基于计算预测的靶点分析表明，MDM2-p53信号通路是介导TPHP诱发FGR的核心信号通路，其中MDM2为直接作用靶点。转录组分析证实，TPHP可显著激活HTR8/SVneo滋养层细胞内p53信号通路，并影响细胞迁移与增殖的等生物学过程。分子动力学模拟显示，TPHP的三苯基结构通过疏水相互作用结合到MDM2的p53结合位点。TPHP与MDM2的结合亲和力及复合物稳定性与经典MDM2抑制剂相当，其中VAL93、ILE61和LEU57被确定为维持稳定结合的关键疏水残基。利用稳转p53报告基因慢病毒构建的滋养层细胞进一步证实，TPHP可剂量依赖性上调细胞内p53转录活性，同时抑制了滋养层细胞的迁移。值得注意的是，使用p53抑制剂抑制p53活性后，可逆转由TPHP诱导的滋养层细胞迁移功能障碍，证实p53过度活化是TPHP发挥毒性作用的重要机制。**结论** 综上所述，TPHP通过靶向结合MDM2上p53结合位点，诱导MDM2-p53复合物解离并激活p53通路，抑制滋养层细胞迁移，从而诱导胎儿生长受限，这为预防和治疗与TPHP相关的胎儿发育障碍提供了新的见解。

关键词： 计算毒理；TPHP；滋养层细胞；MDM2；p53

通讯作者： 陶施民，E-mail：18111150003@fudan.edu.cn

T12-0003

老年人烟草暴露相关认知障碍的风险预测与实验验证

龙佳妮，柏 珺，张青碧，王海兰*
（西南医科大学公共卫生学院，四川 泸州 646000）

摘要：目的 烟草暴露与认知障碍之间的关联已被大量证实，但烟草暴露相关的认知障碍的大规模人群证据仍相对缺乏。此外，烟草相关风险因素的高度复杂性为构建烟草诱导性认知障碍预测模型形成了阻碍。本研究通过整合机器学习（ML）、人群水平分析和实验验证方法，目的是建立基于机器学习的烟草暴露相关的认知障碍早期诊断和预测模型，阐明关键影响因素，并证实烟草暴露对于认知功能的损害作用。**材料和方法** 本研究从美国国家健康与营养调查（NHANES）数据库选取了1 908个实例，使用4种特征选择算法，15种机器学习算法以及11个不同的特征集，总共有660个预测模型。进一步从模型结果中通过沙普利可加解释（Shapley additive explanations）分析找出最重要的烟草相关预测特征。并采用多变量逻辑回归确定的独立预测因子，整合烟草相关因素和其他非烟草人群因素构建融合预测模型。实验验证中，将6月龄C57BL/6J小鼠暴露于300 mg/m^{3}总颗粒物（TPM）香烟烟雾（CS）24周后，进行认知行为学评估。**结果** 在预测基于烟草暴露的认知障碍的模型中，根据方差分析（ANOVA）筛选24个特征的XGBoost分类器表现最好，其测试集的曲线下面积（AUC）为0.703。SHAP分析表明，戒烟时长、末次吸烟年龄、血清可替宁、每日香烟消耗量和尿总4-（甲基亚硝胺基）-1-（3-吡啶基）-1-丁醇（NNAL）是前五个预测特征。得到的机器学习衍生评分（MLScore）与认知障碍的发生风险呈显著强相关（调整后比值比[aOR]=12.38）。进一步通过整合年龄、高血压、教育、收入等人口统计学数据和临床数据后，融合模型的AUC在测集中为0.799，预测能力大幅优于烟草暴露单一的模型。为了提供生物学合理性，实验结果证实，慢性CS暴露可诱导小鼠认知功能障碍的发生。**结论** 基于烟草暴露因素开发的机器学习模型可准确预测老年人认知障碍风险，香烟烟雾暴露动物模型的建立进一步证实了烟草暴露和认知障碍之间的因果关系。本研究结果可为老年人认知障碍的有效预防提供新的技术工具和理论见解。

关键词： 烟草暴露；机器学习；国家健康与营养检查调查（NHANES）；认知障碍；风险预测

通讯作者：王海兰，E-mail：wanghailan0301@swmu.edu.cn

T12-0004

面向复杂混合物风险防控的HEDGE指数：克服TEF局限性的多环芳烃优先排序数据驱动新框架

陈椳丽[1,3]，郑 涛[1]，陈倩如[1]，王 喻[1]，王 悦[1]，丁湘渝[1,3]，吴 迪[2]，梁伯衡[2]，石同幸[2]，杨巧媛[1,3*]
（1. 广州医科大学公共卫生学院，广东 广州 511436；2. 广州市疾病预防控制中心，广东 广州 510440；
3. 广东省疾病预防控制中心毒理所，广东 广州 511430）

摘要：目的 传统毒性当量因子（toxic equivalency factors, TEFs）评估多环芳烃（polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs）仅重单一癌变终点。本研究构建了数据驱动的危害与暴露指数（hazard and exposure index from data-driven generation, HEDGE），旨在实现复杂新污染物的精准风险防控。**方法** 首先，系统检索构建全球大气颗粒相PAHs浓度数据库，并整合78项毒理与理化特征。其次，基于持久性、生物富集性和毒性框架，应用集成聚类算法对16种优控PAHs进行内在危害分级。第三，采用极端梯度提升机器学习算法与沙普利加和解释识别驱动风险分级的关键特征。第四，综合暴露强度、群体危害、个体毒性及关键特征得分构建HEDGE指数。最后，在广州市开展时间序列流行病学研究，利用广义相加模型与分布滞后非线性模型，对比验证HEDGE与传统毒性当量对人群每日死因别死亡率的预测效能。**结果** 集成聚类成功将PAHs分为高、中、低风险三组，并纠正了传统分类偏差（如高生物富集的苯并[ghi]苝被重分类为高风险）。模型揭示，密度（density）与有机碳-水分配系数（organic carbon-water partition coefficient, Koc）是驱动危害分级的核心理化指标。相较于仅考虑危害的TEFs，纳入真实暴露的HEDGE指数大幅提升了环境中高丰度/中等危害PAHs（如萘）的风险层级。流行病学验证表明，HEDGE模型对人群总非意外死亡率的拟合优度显著高于TEQ模型（AIC降低6.2）。HEDGE加权暴露每增加一个四分位距，总死亡率显著上升14.7%（95% 置信区间〔（confidence interval, CI）：12.5%，17.0%〕，且能更敏锐地捕捉心血管和内分泌等非致癌性系统健康风险。**结论** HEDGE指数构建了一个科学严谨的多维风险评估体系，有效克服了传统单终点评估的盲区。该框架为大气PAHs乃至其他复杂环境混合物的风险识别与靶向管控提供了具有流行病学实证支撑的创新技术路径。

关键词： 多环芳烃；风险评估框架；数据驱动；机器学习；计算毒理学
基金项目：国家自然科学基金面上项目（81773385）；广东省教育厅重点科研项目（2022ZDZX2047）
通讯作者： 杨巧媛，E-mail：qiaoyuan_yang@gzhmu.edu.cn

T12-0005

整合多组学与计算毒理学的全氟辛酸神经母细胞瘤促癌效应评估及机制挖掘

张蕴晖，桂玉燕
（复旦大学公共卫生学院，上海 200032）

摘要： 神经母细胞瘤（neuroblastoma, NB）是儿童常见的颅外实体恶性肿瘤，高危亚型患儿存在复发率高、预后差、治疗耐药等临床难题。已有研究证实环境内分泌干扰物可诱发肿瘤耐药，恶化肿瘤预后。然而，传统毒理学评价方法难以适配海量环境化学物的高通量毒性筛查需求，且现阶段尚无研究系统阐明全氟辛酸（perfluorooctanoic acid, PFOA）对NB的毒理学效应及具体作用机制。基于此，本研究整合多尺度研究技术，系统解析PFOA影响神经母细胞瘤核心靶点、推动肿瘤恶性进展的潜在分子机制。

研究首先以NB核心致癌驱动蛋白ALK为靶标，整合多类化合物数据库构建定量构效关系预测模型，结

合多构象分子对接技术建立多维筛选体系，从海量环境内分泌干扰物中筛选靶向ALK的高风险化合物，最终富集382个核心候选化合物，并特异性筛选出非典型结构的PFOA。

研究进一步依托网络毒理学与分子动力学模拟技术，挖掘PFOA与NB的共同关联基因，筛选得到129个核心交集靶点，涵盖ALK、MYCN、TP53等多个调控肿瘤发生、信号传导的关键分子，功能富集分析证实这些基因集中参与肿瘤增殖、凋亡、DNA损伤修复等生物学过程，高度富集于PI3K-Akt、MAPK等经典致癌通路。分子模拟实验表明，PFOA对突变型ALK构象具有更强、更稳定的结合能力，可通过氢键、疏水作用持续作用于R1275Q突变型ALK。

在此基础上，本研究整合转录组、eQTL及GWAS多组学数据，通过孟德尔随机化与共定位分析鉴定出SLC39A10为PFOA暴露调控神经母细胞瘤的核心易感靶基因，该基因的遗传调控信号与神经母细胞瘤组织起源特征高度匹配，且其高表达与患儿不良预后密切相关，可联合MYCN扩增状态提升肿瘤预后预测效能。

最后，研究结合整体组织转录组与单细胞转录组数据深入验证机制，证实ALK与SLC39A10在神经母细胞瘤肿瘤组织中显著正相关，二者主要表达于肿瘤细胞，在多个肿瘤细胞亚群中参与细胞增殖、代谢重塑、分化阻滞等恶性过程，且存在通路协同作用，其中ALK主要激活MAPK通路，SLC39A10侧重调控PI3K-AKT-mTOR通路，二者共表达可放大致癌信号。

本研究阐明了PFOA暴露通过靶向ALK、调控SLC39A10介导NB恶性进展的分子机制，明确了环境污染物暴露与儿童肿瘤预后的关联机制，筛选出的SLC39A10可作为高危神经母细胞瘤预后评估与精准分层的潜在生物标志物，为儿童环境肿瘤风险防控与临床精准治疗提供了重要的理论依据。

关键词：神经母细胞瘤；全氟辛酸；ALK；SLC39A10；定量构效关系；分子对接；表达数量性状位点；孟德尔随机化

T13-0001

孕期对乙酰氨基酚暴露通过lncRNA COSMOC编程子代线粒体铁硫簇组装障碍诱发自闭症样行为

代高乐[1]，徐 丹[1,2*]

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

摘要：目的 探讨产前对乙酰氨基酚暴露（PAcE）是否直接导致子代孤独症谱系障碍（ASD）样表型，并阐明其潜在分子机制。**材料与方法** 采用孕期大鼠给予人等效剂量对乙酰氨基酚建立PAcE模型，评估子代行为学改变及海马氧化应激水平；结合分子生物学和生物化学实验，检测lncRNA COSMOC、MOCOS及铁硫簇支架蛋白ISCU的变化，并分析TRIM21介导的ISCU泛素化降解机制。通过ISCU敲低、恢复COSMOC表达及抗氧化干预，验证相关通路在铁硫簇生物合成、线粒体功能及行为异常中的作用。**结果** PAcE可诱导雄性子代出现ASD核心样行为，并伴随海马氧化应激增强。氧化应激下调COSMOC表达，继而降低MOCOS水平。MOCOS可竞争性结合ISCU的Lys135位点，抑制E3连接酶TRIM21介导的K48链多聚泛素化及ISCU降解。PAcE破坏该保护作用，导致ISCU降解增加，进而损害铁硫簇生物合成，引发线粒体电子传递链功能障碍和神经元能量不足。ISCU敲低可重现PAcE所致线粒体及行为异常，而恢复COSMOC表达或抗氧化处理可挽救铁硫簇生物合成缺陷。**结论** PAcE可通过“氧化应激-COSMOC/MOCOS下调-ISCU降解-铁硫簇生物合成障碍-线粒体功能异常”通路诱导子代ASD样表型。COSMOC-MOCOS-ISCU轴可能成为发育性神经毒性干预的潜在靶点。

关键词：产前对乙酰氨基酚暴露；自闭症谱系障碍；COSMOC-MOCOS；线粒体铁硫簇；竞争性泛素化

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

T13-0002

臭氧暴露通过促进mtDNA泄漏和cGAS/STING激活影响角膜上皮的命运

范 凯[1,2]，李 程[1,2*]
（1. 厦门大学附属厦门眼科中心；2. 厦门大学眼科研究所）

摘要：目的 臭氧是大气中的一种气体，越来越多的流行病学证据表明，臭氧暴露与多种人类疾病有关。角膜是眼睛的第一道屏障。它经常暴露在空气污染物中。然而，臭氧对角膜健康的影响尚未有报道和研究，本研究旨在通过建立小鼠模型来调查臭氧暴露对眼表和角膜上皮的影响。**方法** 本团队通过设计小鼠臭氧暴露模型来模拟空气中臭氧的暴露水平，模拟人类眼表在自然环境中可能遇到的情况。通过眼科仪器及组织学染色观察臭氧暴露对角膜上皮的形态，功能及蛋白水平的影响，通过三维重建技术研究角蛋白的空间表达。我们还评估了臭氧暴露对角膜上皮细胞的细胞凋亡，细胞周期及DNA损伤水平。此外，研究还涉及了线粒体DNA（mtDNA）的细胞质渗漏和cGAS/STING信号通路的激活情况。**结果** 研究发现，臭氧暴露破坏了角膜上皮的稳态和分化，导致角膜上皮向皮肤样上皮转化。进一步发现，臭氧暴露诱导角膜上皮细胞核DNA损伤，进而导致细胞周期停滞在G2期，引起细胞周期阻滞。我们还发现，线粒体DNA（mtDNA）的氧化损伤并渗漏到细胞质，从而激活cGAS/STING信号通路，这一过程是引起角膜病变的关键。最后，选择性STING抑制剂C-176可有效预防和治疗臭氧暴露引起的角膜炎症和角膜上皮的病理性转化。**结论** 本研究首次通过三维重建揭示了角膜上皮角蛋白空间上的异常表达，首次揭示了mtDNA泄漏介导的cGAS/STING激活是臭氧暴露引起的角膜鳞状上皮化生中的关键机制，选择性STING抑制剂C-176能有效预防和治疗臭氧暴露引起的角膜炎症和鳞状化生，为防治臭氧污染及眼表疾病提供了新的策略和靶点。

关键词： 环境污染物；角膜鳞状上皮化生；cGAS-STING信号通路；mtDNA；DNA损伤

T13-0003

NK细胞单次接种裸鼠体内成瘤性试验研究

黄雪映，张文强，蒙飞彪，张发福，唐瑞欣，郭健敏，杨 威*
（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 通过BALB/c-nu小鼠皮下注射接种LW2578，观察其在动物体内形成肿瘤的过程，为LW2578的应用提供安全性数据支持。**方法** 根据体重将雌性动物随机均衡分为5组，即阴性对照组（MRC-5）、阳性对照组（Hela）、LW2578 Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组，每组12只，全部雌性。分组后，各组动物均按试验设定要求皮下单次给予受试细胞（107个/只或106个/只），给药当天记为D0，给药后连续观察4个月（17周）或至人道终点，试验观察期间进行皮下结节的观察和测量，末次处理后对各组动物注射部位及其他部位的可疑结节和增生组织进行病理学检查。**结果** 皮下结节观察及测量结果显示，阳性对照组动物全部出现可测量结节，且结节体积呈持续增长。LW2578 Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组动物自给药起至给药后17周观察期结束，给药部位均未见结节形成。组织病理学检查结果显示，阳性对照组所有动物的注射部位肿块组织学检查为移植瘤，即成瘤率100%，LW2578各组动物心、肺、肝、脾、肾、脑、注射部位以及腋窝淋巴结组织学检查均未见肿瘤形成或转移瘤。**结论** 综合皮下结节观察、测量结果及组织病理学检查结果表明，本次试验系统成立，LW2578未见成瘤性作用。

关键词： NK细胞；成瘤性；结节

基金项目： 广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才

（SQ2024RA3E000198）

第一作者：黄雪映，专题负责人，主要从事药物药理毒理研究，广东莱恩医药研究院有限公司，电话：13922944369，E-mail：huangxueying@lewwin.com.cn

通讯作者：杨 威，教授级高级工程师/博士生导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司首席科学家/董事长，电话：18928860179，（020）87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T13-0004

植物基发酵物有助于维持血脂（胆固醇/甘油三酯）健康水平的研究

李文立[1]，姜羽嘉[1]，唐 娇[2]，张紫虹[1]，胡帅尔[1]，黄志彪[1]，彭接文[2]，林伟锋[3]

（1. 广东省疾病预防控制中心 广东省预防医学科学院，广东 广州 511430；2. 广东省公共卫生研究院，广东 广州 511430；3. 华南理工大学食品科学与工程学院，广东 广州 510641）

摘要：目的 探讨华南理工大学等单位研发的原创制品——植物基发酵物是否有助于维持血脂（胆固醇/甘油三酯）健康水平，为新型植物源性功能食品的开发与应用提供科学依据。 **材料和方法** 实验材料为以大豆为主要原料，经可用于食品的微生物菌种发酵后，通过冷冻干燥、粉碎等工艺制备而成的粉末状物质。本试验设5个试验组，分别为低（2.0 g·kg^{-1} BW）、中（4.0 g·kg^{-1} BW）、高（8.0 g·kg^{-1} BW）植物基发酵物三个剂量组，以及空白对照组和模型对照组。每组12只SD大鼠，SPF级。具体试验方法依据国家市场监管总局 国家卫健委 国家中医药局《保健食品功能检验与评价方法》（2023年版第38号）中“有助于维持血脂（胆固醇/甘油三酯）健康水平检验方法”进行，试验动物模型采用混合型高脂血症动物模型。试验期间低、中、高剂量组大鼠经口每日分别给予2.0、4.0、8.0 g·kg^{-1} BW植物基发酵物，空白对照组和模型对照组经口每日给予相应体积的纯净水。试验期间空白对照组给予维持饲料，模型对照组和三个剂量组给予模型饲料。试验灌胃量为1.5 mL/100 g BW，试验时间为5周。试验结束时，采血分离血清，进行血清总胆固醇水平、甘油三脂水平、低密度脂蛋白胆固醇和血清高密度脂蛋白胆固醇水平的检测。**结果** 模型对照组和空白对照组比较，血清甘油三脂、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平均升高，差异有统计学意义（$P < 0.01$），表明高脂血症动物模型成立。受试动物高剂量组血清甘油三脂水平和低密度脂蛋白胆固醇水平比模型对照组减少，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；受试动物各剂量组高密度脂蛋白胆固醇水平比模型对照组增加，高剂量组高密度脂蛋白胆固醇水平与模型对照组比较，差异有统计学意义（$P < 0.01$），低、中剂量组高密度脂蛋白胆固醇水平与模型对照组比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；受试动物各剂量组中血清总胆固醇水平与模型对照组比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 植物基发酵物有助于维持血脂健康水平动物试验结果阳性。

关键词：大豆发酵物；甘油三脂；胆固醇；低密度脂蛋白；高密度脂蛋白；高脂血症动物模型

T13-0005

Sphingopyxis sp.m6降解赭曲霉毒素A的特性及降解酶筛选

李卓晓，丁 勤，刘桐桐，张 娟*

（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 赭曲霉毒素A（OTA）为曲霉属与青霉属真菌合成的毒性次级代谢产物，毒性强、污染范围广，严重危害农产品与饲料安全。微生物降解是绿色高效的OTA脱毒技术。本研究系统探究 *Sphingopyx-*

is sp. m6菌株的OTA降解特性、代谢路径及胁迫响应分子机制，筛选关键降解功能基因，为真菌毒素生物脱毒技术研发提供菌株资源与理论支撑。**材料与方法**　构建OTA降解体系，采用高效液相色谱法测定降解动力学；利用超高效液相色谱-质谱联用技术鉴定降解产物；通过基因组同源比对初筛候选降解基因；设置梯度OTA胁迫处理并开展转录组测序，筛选差异表达基因，结合GO、KEGG富集分析筛选降解基因。**结果**　m6菌株可在2 h内完全降解初始浓度为1 mg·L^{-1}的OTA。质谱分析证实，m6可通过水解OTA酰胺键，脱去L-β-苯丙氨酸生成低毒OTα产物（*m*/*z* 255.0056）。基于基因组同源比对，筛选获得两个OTA降解候选基因m6_GM001831和m6_GM002195。转录组共筛选出57个差异基因，其中有49个上调基因，提示菌株主要通过激活代谢通路来抵御OTA毒性损伤。COG与KEGG分析显示核糖体通路显著富集，菌株翻译系统被特异性激活。酰胺水解酶基因m6_GM000088上调幅度最大（$\log_2FC = 2.04$，$P = 1.45 \times 10^{-18}$），且其功能注释与OTA降解过程高度吻合，被列为OTA降解候选基因。**结论**　*Sphingopyxis* sp. m6具有高效降解OTA能力，依靠酰胺键水解途径实现降解，产物为OTα，通过基因组同源比对与胁迫转录组联合分析，共筛选出3个候选基因。本研究结果明确了菌株降解表型与转录响应机制，为后续降解酶功能验证、分子改造及农产品、饲料OTA绿色生物修复技术开发奠定了理论基础。

关键词：赭曲霉毒素A；生物降解；酰胺水解酶

通讯作者：张　娟，E-mail：zhangjuan@seu.edu.cn

T13-0006

某药物对UVB诱导豚鼠色素沉着模型的影响研究

麦誉馨，戴锦龙，唐瑞欣，郭健敏，杨威*

（广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，创新药物评价与研究广东省工程研究中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，广东　广州　510990）

摘要：目的　本研究通过经皮涂抹和经口给予某药物，考察其对中波紫外线（UVB）诱导的黑色素沉着豚鼠模型的影响，为后续该药物的人体功效评价提供实验依据与数据支持。**材料和方法**　将背部脱毛且皮肤L*值合格的三色豚鼠随机分为阴性对照组、模型对照组、阳性对照组、药物组，每组20只动物，雌雄兼有。除阴性对照组外，其余各组动物使用紫外波长为313 nm的UVB紫外光疗仪对备皮部位进行辐照，灯管距离背部皮肤约15 cm，每日照射20 min，隔天1次，共28 d。造模当天起于造模后对各组动物造模部位先进行经皮涂抹干预连续21 d，后转换为经口干预7 d，阴性对照组和模型对照组给与等体积的溶媒，阳性对照组给予氢醌乳膏。检测指标包括色度值、皮肤组织病理学检查的定量分析含黑色素颗粒和多巴阳性黑色素细胞。**结果**　① 模型对照组皮肤色差值显著高于阴性对照组，与模型对照组相比，阳性对照和药物组动物皮肤色差值显著降低。② 病理学检查显示，经Fontana-Masson染色以及多巴染色后，阴性对照组动物皮肤基底层和棘层黑色素颗粒极少，且无表皮增生；模型对照组动物造模部位皮肤基底层和棘层可见大量连续呈带状分布的黑色素颗粒，表皮层数增生明显，含黑素颗粒和多巴阳性黑素细胞数量较阴性对照组相比显著增加。与模型对照组相比，阳性对照组和药物组动物皮肤含黑素颗粒和多巴阳性黑素细胞数量显著降低。**结论**　在本试验条件下，通过经皮涂抹和经口给予某药物对中波紫外线（UVB）诱导的豚鼠黑色素沉着有明显的改善作用，其可能的作用机制是与抑制含黑素颗粒和多巴阳性黑素细胞的生产相关。

关键词：三色豚鼠；中波紫外线；黑色素沉着；Fontana-Masson染色；多巴染色

基金项目：广东省药物非临床评价与研究重点实验室（2024）；国家科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

第一作者：麦誉馨，主要从事兽医病理学研究，E-mail：maiyuxin@lewwin.com.cn

通讯作者：杨　威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，广州湾区生物医药研究院院长、广东省药物非

临床评价与研究重点实验室主任、广东莱恩医药研究院有限公司董事长、总经理，电话：18928860179，(020)87998690，E-mail：yangwei0719@163.com

T13-0007

Combined GPR81 Blockade and STING agonism restore CD8⁺ T cell-mediated tumor control in triple-negative breast cancer

Kaichun Yang[1], Sungjae Lee[3], Qingyu Che[4], Alex Pang[5], Rain Lin[6], Chun Liang[2]

(1. Saint Anne' s-Belfield School, Charlottesville, VA 22903, USA; 2. Hong Kong University of Science and Technology, China; 3. Hangzhou International School, Hangzhou 310052, China; 4. Institute of Epidemiology & Health Care, University College London, London, WC1H 0AW, UK; 5. International School of Nanshan Shenzhen, Shenzhen, China; 6. Jericho High School, Jericho, NY 11753, USA)

Abstract: Triple-negative breast cancer (TNBC) creates an immunosuppressive tumor microenvironment (TME) that limits the efficacy of checkpoint immunotherapy. Tumor-derived lactate activates GPR81 signaling on tumor–associated macrophages (TAMs), while the STING pathway, which normally drives innate immune activation, remains suppressed, together maintaining TAMs in an immunosuppressive state and limiting CD8⁺ T cell activity. This study aims to test whether combined GPR81 blockade and STING activation can synergistically repolarize TAMs and restore CD8⁺ T cell-mediated tumor control. Using a syngeneic 4T1 mouse model of TNBC, we will compare vehicle, single-agent, and combination treatment groups, alongside genetic GPR81 deletion and CD8⁺ T cell depletion to establish pathway specificity. We predict that the combination therapy will produce greater macrophage repolarization, CD8⁺ T cell infiltration, and tumor regression than either agent alone. These findings would support combined metabolic and innate immune targeting as a strategy to overcome immunotherapy resistance in breast cancer.

Key words: triple-negative breast cancer; GPR81; Lactate signaling; STING pathway; tumor-associated macrophages

Corresponding author: Chun Liang, E-mail: bccliang@ust.hk

T13-0008

微塑料和纳米塑料研究与方法学洞见——行业视角

董 晶[1]*，Robert Ellis-Hutchings[2]，Hunter Woodward[3]，沈 敏[1]，袁家齐[4]

(1. 陶氏化学(中国)投资有限公司，上海；2. 陶氏毒理学与环境科学部，美国密歇根州米德兰；3. 陶氏企业创新与增长研发部，美国密歇根州米德兰；4. 陶氏化学(中国)投资有限公司北京分公司，北京)

摘要：微塑料和纳米塑料(MNPs)正日益成为科学界和监管机构关注的重点，中国为全球相关研究作出了重要贡献。本综述从行业视角出发，凝练了陶氏科学家及其合作者发表的研究成果，主要聚焦聚乙烯，涵盖分析方法、环境赋存与归趋、降解、生态毒理学以及人体健康风险评估。研究表明，当前最主要的制约因素是测量不确定性：光谱技术可表征颗粒数量、形貌和聚合物种类，而热裂解－气相色谱/质谱法可定量测量聚合物。但由于基质效应、误识别、检出限不足，以及缺乏经验证的标准物质和标准化方法，不同研究结

果仍难以比较。陶氏支持的研究正在推进红外成像与筛查、基于热裂解的分析、淡水环境监测、聚乙烯风化研究及系统性毒理学评估。总体而言，暴露表征的不确定性与危害解释的不确定性相当，甚至更高，从而限制了定量风险评估和基于证据的监测。重点方向包括具有真实环境代表性的标准物质、经验证的分析工作流程、严格的质量保证、基线暴露与毒理学数据，以及协调一致的风险评估框架，以增强科学可靠性，并为与风险相称的人体健康、环境和监管决策提供支持。

关键词： 微塑料；纳米塑料；标准物质；风险评估；暴露；聚乙烯；行业视角

第一作者： 董 晶，E-mail：JDong@dow.com

T13-0009

环境中NIS抑制性阴离子联合暴露的健康效应与衰老机制

黄 鑫[1]，尹 哲[2]，王琛琛[2*]

（1. 石河子大学公共卫生学院，新疆 石河子 832003；2. 新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心（新疆预防医学科学学院，新疆公共卫生检测中心），新疆 乌鲁木齐 830002）

摘要：目的 综述高氯酸盐（ClO_4^-）、硫氰酸盐（SCN^-）和硝酸盐（NO_3^-）联合暴露的人群健康效应及其与生物学衰老的潜在联系，为真实环境混合暴露风险评价及新疆等碘营养具有地区差异人群的后续研究提供依据。**方法** 围绕三种钠/碘同向转运体（NIS）竞争性抑制剂的暴露来源、孕妇及子代健康效应、甲状腺功能影响，以及线粒体功能、氧化应激、DNA损伤与修复、端粒稳态和DNA甲基化等衰老相关机制，对现有人群流行病学与动物实验研究进行归纳分析。**结果** ClO_4^-、SCN^-和NO_3^-可经饮水、膳食、烟草烟雾等途径共同进入人体，并竞争性抑制NIS介导的碘摄取。现有研究提示，三者单独或联合暴露可能影响孕妇甲状腺激素稳态、子代神经发育及部分代谢和器官功能，但效应受碘营养状态、暴露水平、孕期阶段和研究设计等因素影响，研究结果并不完全一致。与衰老相关的直接证据仍有限：ClO_4^-可诱导线粒体功能障碍和氧化损伤，SCN^-与较低α-Klotho水平相关；NO^-的衰老效应可能具有剂量和来源依赖性，部分实验显示其可减轻年龄相关肝损伤。三种阴离子还可能通过甲状腺激素稳态改变，进一步影响能量代谢、氧化还原平衡、基因组稳定性、端粒及表观遗传调控。**结论** ClO_4^-、SCN^-和NO_3^-联合暴露可能通过NIS抑制及NIS非依赖性途径影响健康和衰老相关过程，但目前缺乏前瞻性队列、重复暴露测量以及将混合暴露、甲状腺激素变化与经典衰老表型纳入同一框架的系统证据。未来应结合碘营养状态和生命阶段，开展长期随访及多维衰老指标研究。

通讯作者： 王琛琛，E-mail：63634405@qq.com

T13-0010

猫肠道微生物基因组资源驱动的宠物毒理风险识别与解毒潜能挖掘

唐婉毓[1*]，徐 宇[1]，刘恒明[1]，左佳阳[2]，肖成昊天[2]，周旭东[3]，雷志鑫[1*]

（1. 武汉理工大学化学化工与生命科学学院，湖北 武汉 430070；2. Puensum Genetech Institute，湖北 武汉 430076；3. 成都相关研究单位）

摘要：目的 基于猫肠道微生物基因组集合（cat gut microbial genome collection, CGMGC），建立面向伴侣动物的微生物毒理风险识别框架。重点关注微生物及其病毒组可能携带的耐药、毒力、辅助代谢和碳水化合物活性酶相关功能，讨论其作为潜在有害物质来源、暴露风险标志物和生物转化/解毒靶点的转化价值。**材料和方法** 整合全球五大洲836个公共猫粪便宏基因组样本和37个新增测序样本，共873个样本。采用宏基因组组装、分箱、质量控制、去冗余和跨宿主比较基因组学，构建原核、真菌和病毒多界参考资源；

结合KEGG、CAZy、VFDB及ARG等数据库进行功能注释，并以地理区域、生活环境和益生菌补充等因素解释群落变异。毒理转化分析以“风险线索发现-暴露情境评估-体外验证-干预/解毒评价”为主线，将基因组预测与代谢组学、细胞毒性、抗菌药物敏感性和宿主屏障模型相衔接。**结果** 成功构建包含874个原核物种级基因组箱、6个真菌物种基因组和5 543个病毒操作分类单元的CGMGC；原核基因组平均完整度为90.19%，其中34.1%属于尚未培养的微生物“暗物质”。50.8%的猫源原核物种级基因组箱为猫特有，提示伴侣动物毒理评价不能简单套用人或小鼠参考库。功能注释显示，猫肠道微生物及其病毒组含有与代谢、毒力、耐药和碳水化合物转化相关的基因资源；病毒辅助代谢基因提示噬菌体可能重塑细菌代谢和潜在有害物质产生。细菌与病毒群落的地理差异显著，地理因素分别解释细菌和病毒群落变异的8.1%和6.7%，并鉴定出502个具有显著地理偏好的指示细菌物种。这些结果可用于优先筛选与药物、饲料污染物或内源代谢物暴露相关的微生物风险线索；但基因存在不等同于毒性已被证实，仍需通过化学定量和毒性实验验证。**结论** CGMGC为宠物毒理学提供了宿主特异、跨地理和多界别的参考底图，可支持猫源微生物毒性因子、耐药风险和代谢转化能力的系统发现。下一步应围绕候选菌株/病毒、代谢产物及宿主反应建立“基因—代谢物—毒性终点”证据链，重点评价其对肠屏障、肝脏代谢和药物处置的影响，并进一步挖掘益生菌、噬菌体或微生物代谢调控的解毒潜能，为伴侣动物精准用药、食品与环境暴露风险评估及人宠共居场景下的One Health毒理防控提供依据。

T13-0011

2023-2025年新疆禽流感外环境生物污染特征及暴露风险因素分析

尹 哲

（新疆医科大学公共卫生学院，新疆 乌鲁木齐 830017）

摘要：目的 高致病性禽流感病毒可通过外环境介质造成人畜暴露感染，是公共卫生与生态毒理学关注的重点风险源。本研究旨在分析2023－2025年新疆禽流感病毒外环境污染及暴露特征，为禽流感环境风险预警与精准防控提供参考依据。方法：收集2023年1月至2025年12月新疆9个固定监测点禽流感外环境监测数据，覆盖活禽市场、家禽养殖场、屠宰加工厂、野生禽鸟栖息地及散养户集中区域。采集禽类饮水、笼具表面擦拭、粪便、案板表面擦拭及污水等环境样本，采用实时荧光RT-PCR检测A型流感病毒核酸并进行H5、H7和H9亚型分型。采用χ^2检验比较不同年份、季度、地区、监测场所及样本类型的阳性率，并采用多因素Logistic回归分析与病毒环境检出相关的因素，以环境病毒核酸阳性作为潜在暴露风险指标。**结果** 2023－2025年共检测外环境样本3 743份，总阳性率为27.79%，各年度污染水平稳定，无显著年度差异（$P > 0.05$）。阳性样本以H9亚型为主，占80.00%（832/1040）。第2、3季度分别为30.70%和30.35%，显著高于第4季度的23.51%（$\chi^2 = 15.74$，$P = 0.001$）。不同地区、场所及样本类型均存在统计学差异（P均< 0.001）。多因素Logistic回归显示，与伊犁州相比，阿克苏地区检出风险最高（OR=10.81）；与第4季度相比，第2、3季度检出风险分别增加40%和47%；与粪便样本相比，笼具表面擦拭、禽类饮水和清洗禽类污水的检出风险较高，OR分别为1.75、1.48和1.36。**结论** 新疆外环境持续存在禽流感病毒生物污染，H9亚型长期优势流行，春夏季、南疆部分区域、活禽交易场景为主要高暴露风险节点。基于环境介质的病毒监测可作为禽流感人兽共患健康风险识别和早期预警的重要手段，建议围绕重点地区、重点季节和高风险环境介质强化暴露监测与风险评估。

关键词： 禽流感病毒；环境暴露；人兽共患病；健康风险；外环境监测；新疆

通讯作者： 尹 哲，E-mail：279283263@qq.com

T3-0012

老年人烟草暴露相关认知障碍的风险预测与实验验证

龙佳妮，柏珺，张青碧，王海兰*

西南医科大学公共卫生学院，四川 泸州 646000

摘要：目的 烟草暴露与认知障碍之间的关联已被大量证实，但烟草暴露相关的认知障碍的大规模人群证据仍相对缺乏。此外，烟草相关风险因素的高度复杂性为构建烟草诱导性认知障碍预测模型形成了阻碍。本研究通过整合机器学习（ML）、人群水平分析和实验验证方法，目的是建立基于机器学习的烟草暴露相关的认知障碍早期诊断和预测模型，阐明关键影响因素，并证实烟草暴露对于认知功能的损害作用。**材料和方法：**本研究从美国国家健康与营养调查（NHANES）数据库选取了 1908 个实例，使用 4 种特征选择算法，15 种机器学习算法以及 11 个不同的特征集，总共有 660 个预测模型。进一步从模型结果中通过沙普利可加解释（Shapley additive explanations）分析找出最重要的烟草相关预测特征。并采用多变量逻辑回归确定的独立预测因子，整合烟草相关因素和其他非烟草人群因素构建融合预测模型。实验验证中，将 6 月龄 C57BL/6J 小鼠暴露于 300 mg/m³总颗粒物（TPM）香烟烟雾（CS）24 周后，进行认知行为学评估。**结果：**在预测基于烟草暴露的认知障碍的模型中，根据方差分析（ANOVA）筛选 24 个特征的 XGBoost 分类器表现最好，其测试集的曲线下面积（AUC）为 0.703。SHAP 分析表明，戒烟时长、末次吸烟年龄、血清可替宁、每日香烟消耗量和尿总 4-（甲基亚硝胺基）-1-（3-吡啶基）-1-丁醇（NNAL）是前五个预测特征。得到的机器学习衍生评分（MLScore）与认知障碍的发生风险呈显著强相关（调整后比值比[aOR]=12.38）。进一步通过整合年龄、高血压、教育、收入等人口统计学数据和临床数据后，融合模型的 AUC 在测集中为 0.799，预测能力大幅优于烟草暴露单一的模型。为了提供生物学合理性，实验结果证实，慢性 CS 暴露可诱导小鼠认知功能障碍的发生。**结论：**基于烟草暴露因素开发的机器学习模型可准确预测老年人认知障碍风险，香烟烟雾暴露动物模型的建立进一步证实了烟草暴露和认知障碍之间的因果关系。本研究结果可为老年人认知障碍的有效预防提供新的技术工具和理论见解。

关键词：烟草暴露；机器学习；国家健康与营养检查调查（NHANES）；认知障碍；风险预测

***通讯作者：**Email：wanghailan0301@swmu.edu.cn

T13-0013

miR-155/AMPK/SIRT1 通过促进细胞衰老参与香烟烟雾诱导的肺气肿

赵阳，柏珺，王海兰，张青碧*

西南医科大学公共卫生学院，四川 泸州 646000

摘要：目的 探讨 miR-155 通过调控 AMPK/SIRT1 信号轴促进肺上皮细胞衰老在香烟烟雾（CS）诱导肺气肿中的作用及分子机制，为寻找吸烟相关肺部损伤的防治策略和新靶点提供理论依据。**方法** 在体内水平，将 BALB/c 小鼠暴露于 CS（300 mg/m³ 总颗粒物），构建实验性肺气肿模型。通过病理

切片观察肺组织病理学变化及衰老表型；Western blot 检测肺组织中 AMPK、p-AMPK、SIRT1、P21、P53 的蛋白表达水平；实时荧光定量 PCR 检测 miR-155 mRNA 的表达水平；酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清中 IL-6、TNF-α、MMP-9 的水平。在体外水平，采用不同浓度 CS 提取物（CSE）处理 A549 细胞建立细胞损伤模型，并分别使用 AMPK 特异性激活剂 AICAR、miR-155 特异性抑制剂及 AMPK 特异性抑制剂 Compound C 进行干预，检测上述各指标的变化，同时采用双荧光素酶报告基因实验验证 miR-155 对 AMPK 的直接调控关系。**结果** 我们观察到，CS 暴露小鼠肺组织中促炎介质（IL-6、TNF-α和 MMP-9）水平显著升高，衰老相关分泌表型（SASP）明显增强，同时伴随 miR-155 表达显著上调。体外实验表明，CSE 处理可诱导 A549 细胞发生细胞衰老和 SASP，并伴随 miR-155 过表达及 AMPK/SIRT1 信号通路的抑制。值得注意的是，抑制 miR-155 可恢复 AMPK/SIRT1 的激活并减轻 CSE 诱导的细胞衰老；然而，当 AMPK 激活受到抑制时，上述保护效应被完全消除。**结论** 长期 CS 暴露可上调 miR-155，进而通过损害 AMPK/SIRT1 轴驱动肺泡上皮细胞衰老和 SASP，从而促进肺气肿的发生发展。本研究为 COPD 的发病机制提供了新的机制性认识，并提示 miR-155 有望成为有前景的治疗靶点。

关键词：肺气肿；香烟烟雾；表观遗传学；细胞衰老；AMPK

***通讯作者：**Email: qingbizhang@126.com

T13-0014

H3K18 乳酸化通过 Smpd1 介导的溶酶体依赖性巨噬细胞焦亡促进矽肺纤维化

朱欣婕，柏珺*

西南医科大学公共卫生学院

环境健康效应及风险评估泸州市重点实验室，四川 泸州，646000

摘要 目的 探讨 SiO_2暴露诱导肺纤维化的分子机制，重点阐明乳酸代谢介导的组蛋白乳酸化修饰在调控鞘脂代谢、溶酶体功能及巨噬细胞焦亡中的作用，为矽肺干预靶点探索提供理论依据。**方法** 采用 SD 大鼠非暴露式气管滴注建立 SiO_2暴露模型，于 14 d、28 d、56 d 检测肺组织病理变化及纤维化程度。通过 HE、Masson 染色、Western blot 和 ELISA 分析炎症及纤维化指标。采用转录组测序筛选差异基因及富集通路。体外培养 THP-1 巨噬细胞和 MRC-5 成纤维细胞，检测 SiO_2刺激后细胞焦亡、炎症反应及纤维化表型变化；通过 CTSB/LAMP-1 共定位及 Galectin-3 聚集分析溶酶体膜损伤。采用 CTSB 抑制剂、SMPD1 抑制剂及乳酸代谢干预实验，结合 ChIP 检测 H3K18la 在 SMPD1 启动子区域的富集。**结果** （1）SiO_2暴露导致大鼠肺组织结构破坏、胶原沉积增加，α-SMA 和 COL1 表达升高，并伴随 IL-1β、IL-18 释放及 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 介导的焦亡增强。（2）SiO_2刺激诱导巨噬细胞焦亡，其释放的炎症因子促进 MRC-5 细胞活化及纤维化表型形成。（3）转录组分析显示，SiO_2暴露显著富集

于溶酶体及鞘脂代谢通路，Smpd1 表达升高并伴随神经酰胺积累。（4）SiO_2破坏溶酶体膜完整性，促进 CTSB 释放；抑制 CTSB 或 SMPD1 可缓解溶酶体损伤、细胞焦亡及成纤维细胞活化。（5）SiO_2促进乳酸积累及 H3K18la 水平升高，H3K18la 可富集于 SMPD1 启动子并促进其转录；抑制乳酸生成或 SMPD1 活性可减轻上述病理改变。**结论** SiO_2暴露可通过增强乳酸积累并上调组蛋白 H3K18 乳酸化修饰，促进 SMPD1 的转录激活，导致鞘脂代谢失衡和溶酶体膜通透性增加，进而诱导巨噬细胞焦亡并放大炎症及纤维化信号，推动肺纤维化的发生与发展。

关键词： SiO_2；矽肺；纤维化；H3K18la；SMPD1；溶酶体；焦亡

通讯作者：baijun@swmu.edu.cn