长期砷暴露通过干扰甘油磷脂和不饱和脂肪酸代谢途径诱导小鼠棕色脂肪组织脂质代谢紊乱:基于拟靶向脂质组学分析

唐光治¹,梁秀碧¹,陆玉婷¹,伍 豪¹,张欣彤¹,巫 迪¹,孟 媛²,刘春艳²,郭莲仙¹,李林秋¹ 1.广东医科大学公共卫生学院东莞市卫生检验与检疫重点实验室,广东东莞 523808 2.广东菲鹏生物有限公司原料研发中心,广东东莞 523000

摘 要:目的 基于拟靶向脂质组学探究长期砷暴露对棕色脂肪组织(BAT)脂质代谢的影响及机制。方法建立长期(14个月)砷暴露 C57BL/6小鼠模型,运用超高效液相色谱—四级杆/静电场轨道阱高分辨质谱对小鼠肩胛骨间 BAT 进行非靶向脂质组学检测,结合多元统计分析和火山图筛选差异代谢物。筛选得到的差异代谢物采用超高效液相色谱—三重四极杆/线性离子阱串联质谱的多反应监测—信息依赖—增强型质谱扫描模式进行验证,由此建立砷暴露后 BAT 的拟靶向脂质组学检测方法,并通过多元统计分析探讨砷对 BAT 代谢影响的机制。结果长期砷暴露后 BAT 中磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油、溶血磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、心磷脂、单溶血心磷脂、脂肪酸、肉碱和神经酰胺含量显著升高(P<0.05),其中心磷脂升幅最高(上升5.9倍)。拟靶向脂质组学准确鉴定出70种差异代谢物,主要是甘油磷脂类(43种)和脂肪酰类(16种)。KEGG富集分析显示,差异代谢物显著富集于为甘油磷脂代谢和不饱和脂肪酸生物合成通路。结论 长期砷暴露可能导致BAT 中甘油磷脂和不饱和脂肪酸代谢紊乱。

关键词: 砷; 棕色脂肪组织; 拟靶向脂质组学; 脂质代谢; 甘油磷脂; 不饱和脂肪酸

DOI: 10.20227/j.cnki.2096-3610.2025.03.005

Long-term arsenic exposure induces lipid metabolic disorders in brown adipose tissue of mice by interfering with glycerophospholipid and unsaturated fatty acid metabolic pathways: based on pseudo-targeted lipidomics analysis

TANG Guangzhi¹, LIANG Xiubi¹, LU Yuting¹, WU Hao¹, ZHANG Xingtong¹, WU Di¹, MENG Yuan², LIU Chunyan², GUO Lianxian¹, LI Linqiu¹

- 1. Dongguan Key Laboratory of Public Health Laboratory Science, School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China
- 2. Guangdong Fapon Biotech Center for Materials Research Co., Ltd., Dongguan 523000, China

Abstract: Objective To delve into the effects of prolonged arsenic exposure on brown adipose tissue (BAT) through the application of pseudo-targeted lipidomics. Methods Firstly, a chronic exposure model to arsenic lasting 14 months was established in C57BL/6 mice. Next, the interscapular BAT was subjected to non-targeted lipidomic profiling using ultra high performance liquid chromatography coupled to quadrupole-orbitrap high resolution mass spectrometry. Subsequently, the differential metabolites were identified through the application of multivariate statistical analysis and were vividly represented using volcanic plot visualization techniques. These metabolites were then validated by ultra high performance liquid chromatography quadrupole trap tandem mass spectrometry in multiple reaction monitoring-information dependent acquisition-enhanced product ion mode, thereby establishing a pseudo-targeted lipidomic

收稿日期: 2024-09-06

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金(2023B1515020106),东莞市社会发展科技项目(20231800939972), 东莞科技特派员项目(20221800500752)

作者简介: 唐光治,在读硕士研究生,E-mail: tgz1838818353@163.com

通信作者: 李林秋,博士,副教授,E-mail: linqiuli@gdmu.edu.cn 郭莲仙,博士,教授,E-mail: glx525@gdmu.edu.cn approach for detecting arsenic-exposed BAT. Finally, the mechanisms of arsenics impact on BAT metabolism were explored through multivariate statistical analysis. Results After long-term exposure to arsenic, phosphatidyl ethanolamine, lysophosphatidyl ethanolamine, phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine, phosphatidylglycerol, lysophosphatidylglycerol, phosphatidylinositol, cardiolipin, monolysophospholipin, fatty acid, carnitine and ceramide levels were significantly higher (P < 0.05), with cardiolipin showing the most pronounced increase (5.9-fold). A total of 70 distinct metabolites, mainly glycerophospholipids (43 kinds) and fatty acyl (16 kinds), were accurately screened by means of pseudotargeted lipidomic. KEGG pathway enrichment analysis indicated that the differential metabolites in arsenic-exposed BAT were chiefly associated with the glycerophospholipid metabolism and unsaturated fatty acid metabolism pathways. Conclusion Long-term exposure to arsenic mainly leads to metabolic disorders of glycerophospholipids and unsaturated fatty acids in BAT.

Key words: arsenic; brown adipose tissue; pseudo-targeted lipidomics; lipid metabolism; glycerophospholipid; unsaturated fatty acid

砷是一种普遍存在于自然界中的类金属元素,中国、印度、巴基斯坦、美国等国家都面临着严重的 砷污染[1]。砷可以通过土壤和水进入食物链中,其中水稻具有厌氧的性质和中空髓腔的结构,相对于其他农作物具有更高的砷含量[2-3]。长期食用砷污染水稻的谷物大米会增加患肥胖和糖尿病的风险[4-5]。

棕色脂肪组织(BAT)可以直接将化学能转化为热能,提高机体糖脂代谢水平,已被确定为治疗肥胖和糖尿病最有希望的靶点之一^[6]。研究砷对BAT的影响有助于更全面了解砷的毒性。砷可以降低小鼠BAT中产热、脂解相关基因的表达,并可以抑制BAT维持稳态所必需的自噬^[7]。但现有的研究大多集中在急性和亚急性暴露,且暂无利用脂质组学研究砷对BAT影响的报道^[7-8]。

脂质组学方法可分为靶向、非靶向和拟靶向脂质组学方法。其中,拟靶向脂质组学是集合非靶向和靶向脂质组学优点于一身的一种方法,其依赖于非靶向脂质组学的结果或者相关文献而不仅是标准品来构建离子对信息,而后在三重四级杆质谱多反应监测模式(MRM)下进行验证,具有覆盖范围广、定性数据可靠、线性动态范围宽、数据处理简便的特点[9-10]。

本研究通过模拟砷污染的大米制作饲料,以C57BL/6小鼠为动物模型,通过拟靶向脂质组学检测差异代谢物,探讨砷对BAT代谢的影响推测可能的机制,以期为研究砷对BAT的毒性机制提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物 4周龄,无特异性病原体C57BL/6雄性 小鼠30只,购自广东省医学实验动物中心。所有动

物均在无特定病原体的环境中饲养。动物实验经广东医科大学动物中心伦理委员会批准(批准编号:GDY2004001)。

1.1.2 试剂 甲基叔丁基醚、乙腈、异丙醇均为色谱级试剂,购自赛默飞科技有限公司。水购自屈臣氏。醋酸铵、氟化铵、甲酸均购自麦克林。

1.1.3 主要仪器和设备 高通量研磨仪、Vanquish UHPLC系统、Q Exactive 质谱仪(美国,赛默飞公司),Nexera UHPLC LC-30A系统(日本,岛津公司),QTRAP 5500质谱系统(美国,SCIEX公司)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠饲养 在适应性喂养4周后进行后续实验。30只C57BL/6雄性小鼠随机分为对照组和实验组,每组15只。对照组正常饲料喂养,饲料根据GB14924.3-2010制备。实验组模拟大米中的砷饲料喂养,饲料中砷的比例根据水稻中的主要砷形态而定,分别为砷酸钠(iAs^Ψ)7.3%、亚砷酸钠(iAs^Ψ)72.7%、单甲基胂酸钠(MMA)1.0%和二甲基胂酸钠(DMA)19.0%,总砷剂量为30 mg/kg。实验期间,小鼠自由饮水饮食,14个月后腹腔注射3%戊巴比妥(100 mg/kg,约100 μL),麻醉后颈椎脱臼处死,收集肩胛骨间BAT。

1.2.2 样品制备 取 50 mg BAT 加入 225 μ L 甲醇,用高通量研磨仪匀浆 2 min,转速为 1 350 r/min,再加入 750 μ L 甲基叔丁基醚,将混合物涡旋 10 s,4 $^{\circ}$ C 下震荡 5 min。加入 188 μ L 室温水,涡旋 20 s 以诱导相分离。在 15 000 r/min 离心 2 min 后取上层非极性相,剩余的合并形成质控,氮气吹干重悬,上机检测。

1.2.3 拟靶向脂质组学分析 (1)非靶向脂质组学 检测。样品注人配备了T3色谱柱(1.8 μ m,2.1 mm× 100.0 mm)和C18 预柱(1.7 μ m,5.0 mm×2.1 mm)的

Vanquish UHPLC系统,柱温和流速分别设定为 65 °C和 0.6 mL/min。Q Exactive 质谱采用数据依赖 性采集模式进行检测。正负模式下流动相均为:A相 含10 mmol/L醋酸铵的乙腈水溶液(乙腈:水=6:4, v:v),B相含10 mmol/L醋酸铵的乙腈异丙醇溶液 (乙腈:异丙醇=1:9,v:v)。进行梯度洗脱流程如 下:B相0~9 min 为40%~100%;10 min 为100%; 10~10.2 min 为 100%~40%; 10.3~13.0 min 为 40%。 (2)靶向脂质组学检测。对非靶向脂质组学数据进 行多元统计学分析,采用正交偏最小二乘判别分析 (OPLS-DA)评估变量重要性投影(VIP)值,并结 合 t 检验 P 值以及差异倍数 (FC)的标准,对代谢物 进行筛选。筛选标准为 VIP>1、P<0.05 且 FC≤0.67 或≥1.5的代谢物[11]。使用 MRM-Ion Pair Finder 软 件以及人工比对方式,提取非靶向脂质组学多元统 计学分析筛选后代谢物的特征离子对。使用配备 C18 色谱柱 (1.7 μm, 2.1 mm×100.0 mm)的岛津 Nexera UHPLC LC-30A 连接 QTRAP 5500 质谱系 统,在正负离子模式下采用多反应监测-信息依赖-增强型质谱扫描(MRM-IDA-EPI)模式靶向验证筛 选得到的特征离子对,由此获得靶向脂质组学数 据。靶向脂质组学准确性标准:每组样品检出率》 80%和QC(Quality control)样品结果中RSD(Relative standard deviation)≤30%的代谢物[12]。高效液 相色谱和质谱相关参数均在非靶向脂质组学基础 上进行调整和优化。

1.3 统计学处理

非靶向脂质组学原始数据使用 MS-DIAL ver. 4.00 软件进行反褶积、峰提取、峰对齐和化合物识别。化合物根据 MassBank 数据库中的母离子和二级碎片对化合物进行注释。采用 Graphpad Prism 8.0进行 t 检验,P<0.05 表示差异有统计学意义。使用 R 软件进行正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)以及置换检验,置换检验模型拟合度(R²),预测能力(Q²)越接近 1 表明模型越稳定可靠,一般 Q²>0.5 表示模型预测效果较好[1²]。靶向脂质组学原始数据由 Sciex os 软件进行处理,MetaboAnalyst 6.0平台进行去偏稀疏偏相关网络分析(DSPC)。

2 结果

2.1 拟靶向脂质组学分析结果

2.1.1 非靶向脂质组学分析 共检测到683种脂质,包括甘油三酯(TG)190种、甘油二酯(DG)111种、磷脂酰乙醇胺(PE)100种、脂肪酸(FA)55种、神经

酰胺(CER)35种、磷脂酰肌醇(PI)26种、心磷脂 (CL)24种等(图1A)。数据使用对数变换和帕累托 标准归一化后进行 OPLS-DA 分析, 对照组和实验 组明显分为两簇,提示砷暴露可明显改变BAT脂质 组成(图1B)。置换检验结果R²为0.871,Q²为 0.516,表示模型可靠具有良好的预测性能(图1C)。 相对定量结果显示砷暴露后甘油酯类TG和DG含 量无显著变化(P>0.05,图1D);脂肪酰类FA(图 1E)以及甘油磷脂类PE、溶血磷脂酰乙醇胺(LPE)、 磷脂酰胆碱(PC)、溶血磷脂酰胆碱(LPC)、PI、磷脂 酰甘油(PG)、溶血磷脂酰甘油(LPG)、CL、单溶血心 磷脂(MLCL)含量均显著上升(P<0.05),其中CL 变化幅度最大(上升5.9倍);溶血磷脂酰肌醇(LPI) 含量无显著变化(P>0.05,图1F),鞘脂类CER、肉碱 (CAR)含量显著上升(P<0.05); 鞘磷脂(SM)含量 无显著变化(P>0.05, 图 1G)。结果表明长期砷暴 露后会改变BAT脂质代谢谱。

2.1.2 靶向脂质组学分析 从火山图(图2A)可以看到共215种脂质代谢物含量发生显著变化(P<0.05),其中137种代谢物含量显著增加且FC≥1.5,16种代谢物含量显著减少且FC≤0.67。根据筛选条件筛选出143种代谢物的离子对,该离子对由优势前体离子和具有最高强度产物离子确定。经过三重四极杆/线性离子阱串联质谱检测可同时获得二级谱图和相对丰度信息,再筛选可以得到70种差异代谢物,即为准确的差异代谢物。图2B为差异代谢物PE18:1/20:4的二级谱图,图2C为差异代谢物PG18:1/22:6的二级谱图。

2.2 差异物代谢物分析

通过拟靶向脂质组学技术检测到70种差异代谢物(图3A),其中甘油磷脂类43种,包括PE13种、PG10种、LPC9种、LPE6种、CL2种、LPG2种、PC1种;甘油酯类6种,包括DG5种、TG1种;脂肪酰类16种,包括FA9种、N-酰基乙醇胺(NAE)4种、N-花生四烯酰基甘氨酸(NAGLY)2种、羟基脂肪酸支链脂肪酸酯(FAHFAs)1种;鞘脂类4种,包括CER2种、CAR2种;固醇脂类1种,为固醇脂(ST)。70种差异代谢物中66种代谢物含量显著上升(P>0.05),4种代谢物含量显著下降(P<0.05,图3B)。

差异甘油磷脂 PE、PG 都含有不饱和脂肪酸链, 其中 13 种 PE 中含有花生四烯酸(FA 20:4)链的最 多有 4 种, 10 种 PG 中含有亚油酸(FA 18:2)链的最

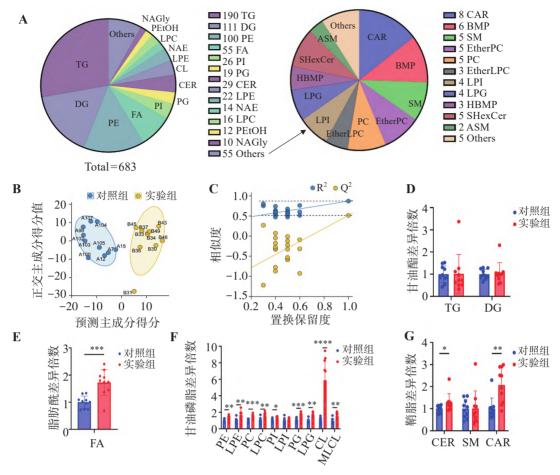
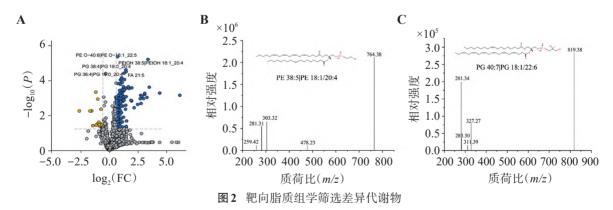


图1 非靶向脂质组学分析

A. 脂质种类占比图; B. OPLS-DA 得分图; C. OPLS-DA 置换检验, R^2 为模型拟合度, Q^2 为模型预测能力; D. 甘油酯相对定量结果; E. 脂肪酰相对定量结果; F. 甘油磷脂相对定量结果; G. 鞘脂相对定量结果; P<0.05, P<0.01, P<0.001, P<0.000, P<0.000



A. 火山图, 黄色亮点代表 P<0.05 且 FC≤0.67代谢物, 蓝色亮点代表 P<0.05 且 FC≥1.5代谢物; B. PE 18:1/20:4二级谱图; C. PG 18:1/22:6二级谱图。

多有6种。这些含有不饱和脂肪酸的磷脂含量在砷暴露后都显著上升,脂肪酰类中9种差异FA均为不饱和脂肪酸(图3B)。为更好说明长期砷暴露对BAT代谢改变,对差异代谢物数量最多的前4种脂类PE、PG、FA、LPC的碳原子数和不饱和度进行分析,如图4所示,碳原子数为34时PE含量上升幅度最大,不饱和度为4的PE个数最多,FA、PG、LPC中

碳原子数越多不饱和度越高。如图 5 所示, DSPC 网络图中每个节点代表 1 个差异代谢物, 连接线代表代谢物之间的相关性, 红色线条代表正相关, 蓝色线条代表负相关, 连接线越粗说明代谢物之间的相关性越强。 LPC 22:6 在差异脂质网络处于中心节点, 表明与其他代谢物的相关性最强, 在代谢网络中的位置最重要。

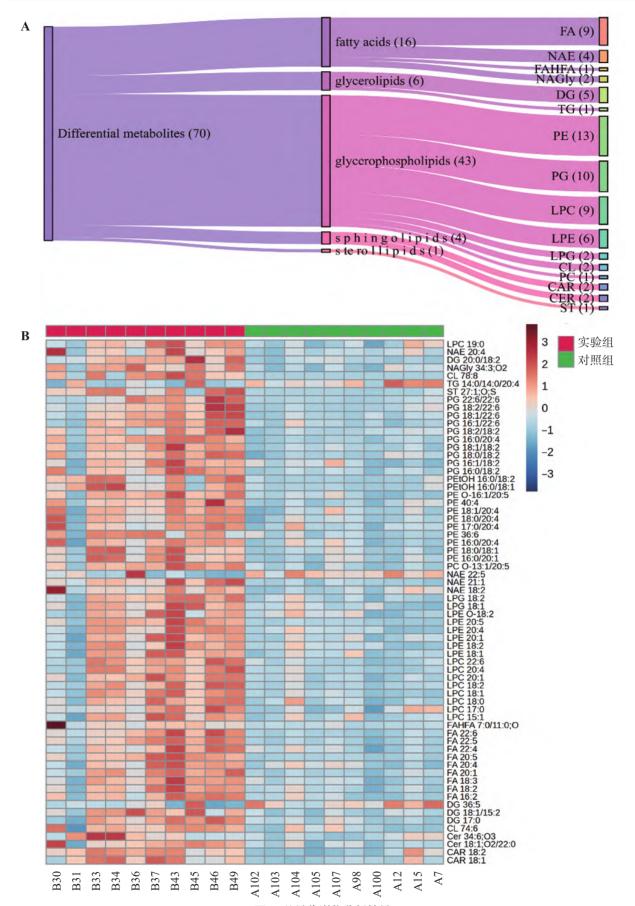


图3 差异代谢物分析结果 A.分类桑基图;B.热图。

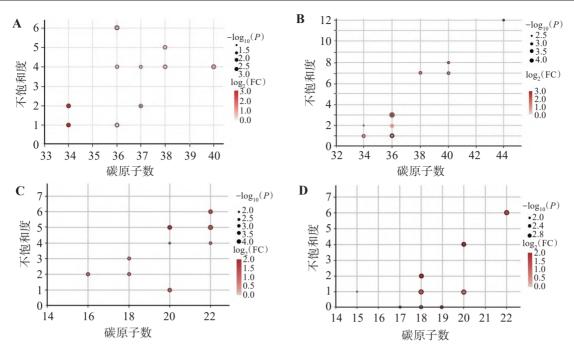
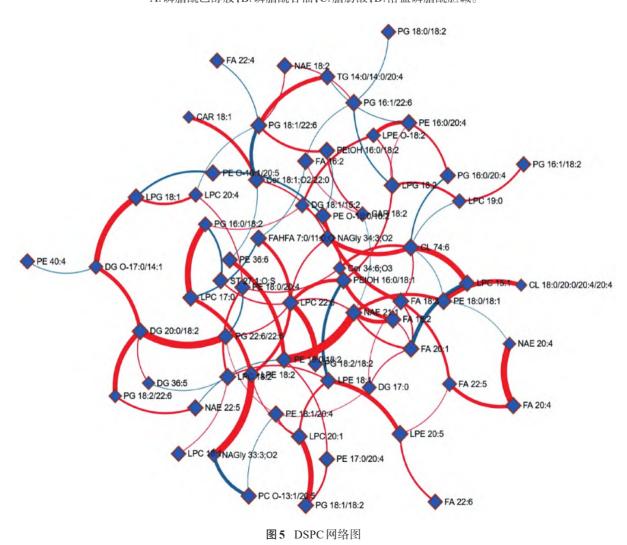


图 4 碳原子数不饱和度分析 A.磷脂酰乙醇胺;B.磷脂酰甘油;C.脂肪酸;D.溶血磷脂酰胆碱。



2.3 砷暴露后BAT脂质代谢途径分析

将筛选的差异代谢物进行KEGG通路富集分 析,共富集到8条代谢通路,包括不饱和脂肪酸生物 合成、亚油酸代谢、α-亚麻酸代谢、甘油磷脂代谢、脂 肪酸延伸、脂肪酸降解、花生四烯酸代谢、脂肪酸生 物合成,这些代谢通路主要与甘油磷脂代谢和不饱 和脂肪酸代谢有关(图6A)。

脂质代谢物之间相互转化机制图见图 6B, 砷暴 露后BAT脂质代谢谱发生了显著变化,特别是甘油 磷脂中PG含量升高其下游物质CL含量也升高,进 一步使正常组织少量存在的MLCL含量也增多。 PI、PE、PC含量增多则下游的LPI、LPE、LPC含量也 增多,表明砷导致BAT中的甘油磷脂代谢发生 改变。

3 讨论

砷污染是重要的公共卫生问题之一,长期砷暴 露会导致小鼠BAT出现白色化、代谢紊乱、功能受 损,但代谢如何发生变化尚未明了[13-14]。因此探讨 砷对BAT代谢的影响,可以更全面了解砷对BAT的 毒性,并为了解其毒性机制打下基础。研究发现小 鼠BAT脂质谱存在性别差异,雌性小鼠BAT中富含

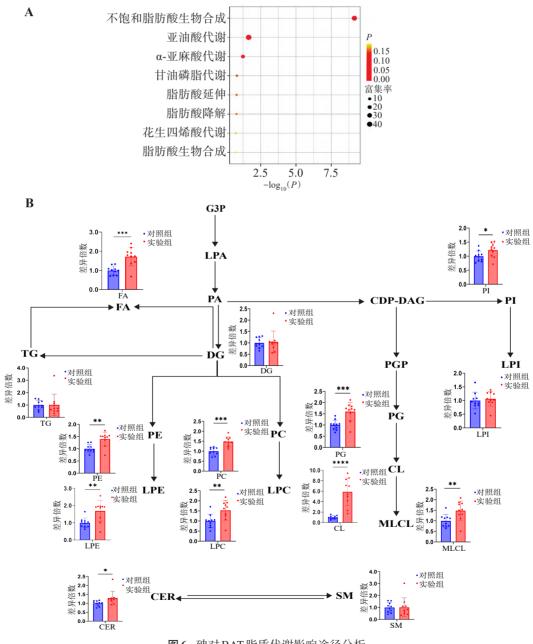


图 6 砷对BAT 脂质代谢影响途径分析

A. KEGG通路富集分析;B. 脂质亚类相互转化的机制图,G3P:甘油三磷酸,LPA:溶血磷脂酸,PA:磷脂酸,CDP-DAG:胞 苷二磷酸二酰基甘油,PGP:磷脂酰甘油磷酸,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001,****P<0.0001。

含花生四烯酸的磷脂,而雄性小鼠BAT则富含FA18:2和棕榈酸,由于雌性小鼠性激素周期性波动可能干扰脂代谢稳态,雄性小鼠则激素水平相对稳定更适合长期的暴露实验^[15]。本研究运用雄性小鼠建立了砷暴露14个月的超长期动物模型,通过拟靶向脂质组学技术对砷暴露后BAT中脂质代谢物进行分析,准确筛选出了70种差异代谢物,结果显示长期砷暴露会影响正常的脂质代谢,尤其是甘油磷脂,其中CL在砷暴露后变化最显著。进一步进行KEGG通路富集分析,这些差异代谢物主要富集到与脂肪酸代谢以及甘油磷脂代谢相关通路。

CL是线粒体特征磷脂,通过胞苷二磷酸二酰基 甘油(CDP-DAG)与线粒体内膜中的PG偶联合成, 在线粒体膜的横向组织中起重要作用[16]。CL可以 与解偶联蛋白1(UCP1)结合维持UCP1的稳定, UCP1负责脂肪组织的产热作用,是治疗肥胖和相 关疾病的假定治疗靶点[17-18]。本课题组前期研究发 现砷暴露2个月后小鼠肝脏中CL含量呈上升趋势, 但砷暴露14个月后小鼠肾脏脂质组学结果表明CL 含量下降, 这可能与不同器官中吸收砷含量以及对 砷的敏感性不同有关系[19-20]。砷暴露后 CL 的变化 提示线粒体可能受到影响。砷具有线粒体毒性,饮 用水砷暴露17周后会使BAT线粒体相关基因表达 降低,如UCP1基因,有研究也在细胞模型中证明了 亚砷酸盐抑制 HIB1B 棕色脂肪细胞的线粒体功 能[7-8]。线粒体可以参与多种细胞死亡,如凋亡、焦 亡、坏死和铁死亡[21-23]。

本研究筛选得到的差异代谢物富集到的通路 主要与甘油磷脂以及不饱和脂肪酸代谢有关。在 差异甘油磷脂中,含有多不饱和脂肪酸的磷脂 (PUFA-PLs)在砷暴露后含量显著上升,PUFA-PLs 是铁死亡发生过程中的主要底物,其氧化积累到致 死水平时会诱导铁死亡的发生[24]。铁死亡是一种程 序性死亡方式,特点是铁依赖性、线粒体发生改变、 脂质过氧化物增高[23]。差异PE中含花生四烯酸 (FA 20:4)的 PE 个数最多。研究发现含有不饱和脂 肪酸的PE特别是含有花生四烯酸和肾上腺酸(FA 22:4)的最易发生脂质过氧化使铁死亡发生[25-26]。 本研究检测到PE 18:0/20:4含量在砷暴露后显著上 升,其是铁死亡信号传导关键的磷脂之一[27]。不饱 和脂肪酸在维持细胞膜的流动性起到重要作用,砷 暴露后BAT中不饱和脂肪酸发生改变,表明细胞膜 的稳定性可能受到影响。不饱和脂肪酸中花生四 烯酸的含量上升提示砷暴露后 BAT 中可能发生炎症,花生四烯酸代谢可以产生大量炎症介质(如前列腺素 E2、前列环素、血栓烷 A2等)^[28-29]。肾上腺酸含量在砷暴露后也显著上升,花生四烯酸和肾上腺酸可以通过酶的作用结合到磷脂中,这会增加 BAT 对铁死亡的敏感性^[30]。

综上所述,本研究拟靶向脂质组学分析长期砷暴露的BAT样品,具有覆盖范围广、数据可靠等优点。此外,长期砷暴露会导致BAT脂质代谢紊乱,主要影响甘油磷脂和不饱和脂肪酸的相关代谢。长期砷暴露可能会增加BAT对铁死亡的敏感性,但还需要进一步的实验验证,后期将会在基因、蛋白层面上进行探讨。

参考文献:

- [1] ZHANG X, ZHANG P, WEI X, et al. Migration, transformation of arsenic, and pollution controlling strategies in paddy soil-rice system: a comprehensive review[J]. Sci Total Environ, 2024, 951: 175500.
- [2] CHEN J Y, ZENG J Y, DING S, et al. Arsenic contents, speciation and bioaccessibility in rice grains from China: regional and variety differences[J]. J Hazard Mater, 2022, 437: 129431.
- [3] 郭莲仙. 肠道菌群与重金属的相互作用[J]. 广东医科大学 学报, 2023, 41(6): 601-605.
- [4] LI X, WANG X, PARK S K. Associations between rice consumption, arsenic metabolism, and insulin resistance in adults without diabetes[J]. Int J Hyg Environ Health, 2021, 237: 113834.
- [5] EICK S M, STEINMAUS C. Arsenic and obesity: a review of causation and Interaction[J]. Curr Environ Health Rep, 2020, 7(3): 343-351.
- [6] YAN C, ZHAN Y, YUAN S, et al. Nuciferine prevents obesity by activating brown adipose tissue[J]. Food Funct, 2024, 15 (2): 967-976.
- [7] BAE J, JANG Y, KIM H, et al. Arsenite exposure suppresses adipogenesis, mitochondrial biogenesis and thermogenesis via autophagy inhibition in brown adipose tissue[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14464.
- [8] ZUO Z, LIU Z, GAO T, et al. Prolonged inorganic arsenic exposure via drinking water impairs brown adipose tissue function in mice[J]. Sci Total Environ, 2019, 668: 310-317.
- [9] ZHENG F, ZHAO X, ZENG Z, et al. Development of a plasma pseudotargeted metabolomics method based on ultra-highperformance liquid chromatography- mass spectrometry[J]. Nat Protoc, 2020, 15(8): 2519-2537.
- [10] CAO M, HAN Q, ZHANG J, et al. An untargeted and

- pseudotargeted metabolomic combination approach to identify differential markers to distinguish live from dead pork meat by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. J Chromatogr A, 2020, 1610: 460553.
- [11]WANG S, YANG X, LIU F, et al. Comprehensive metabolomic analysis reveals dynamic metabolic reprogramming in Hep3B cells with aflatoxin B1 exposure[J]. Toxins, 2021, 13(6): 384.
- [12] ZHONG P, WEI X, XU Y, et al. Integration of untargeted and pseudotargeted metabolomics for authentication of three shrimp species using UHPLC-Q- Orbitrap[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(31): 8861-8873.
- [13] SHEN W, REN S, HOU Y, et al. Single-nucleus RNA-sequencing reveals NRF1/NFE2 L1 as a key factor determining the thermogenesis and cellular heterogeneity and dynamics of brown adipose tissues in mice[J]. Redox Biol, 2023, 67: 102879.
- [14] CASTRIOTA F, ZUSHIN P H, SANCHEZ S S, et al. Chronic arsenic exposure impairs adaptive thermogenesis in male C57BL/6J mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 318(5): e667-e677.
- [15] HOENE M, LI J, HÄRING HU, WEIGERT C, et al. The lipid profile of brown adipose tissue is sex-specific in mice[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(10): 1563-1570.
- [16] ZHANG Q, BOUNDJOU N B, JIA L, et al. Cytidine diphosphate diacylglycerol synthase is essential for mitochondrial structure and energy production in Arabidopsis thaliana[J]. Plant J, 2023, 114(2): 338-354.
- [17] VON BANK H, HURTADO-THIELE M, OSHIMURA N, et al. Mitochondrial lipid signaling and adaptive thermogenesis[J]. Metabolites, 2021, 11(2): 124.
- [18] ONODERA K, HASEGAWA Y, YOKOTA N, et al. A newly identified compound activating UCP1 inhibits obesity and its related metabolic disorders[J]. Obesity, 2024, 32(2): 324-338.
- [19] SHAO J, LAI C, ZHENG Q, et al. Effects of dietary arsenic exposure on liver metabolism in mice[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 274: 116147.

[20] HUANG Z, GUO L, CHEN X, et al. Long-term chronic food-derived arsenic exposure induce the urinary system metabolic dysfunction in mice[J]. Sci Total Environ, 2023, 898: 165499.

255

- [21] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2): 85-100.
- [22] ZHANG L, HU Z, LI Z, et al. Crosstalk among mitophagy, pyroptosis, ferroptosis, and necroptosis in central nervous system injuries[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(8): 1660-1670.
- [23] GLOVER H L, SCHREINER A, DEWSON G, et al. Mitochondria and cell death[J]. Nature Cell Biology, 2024, 26 (9): 1434-1446.
- [24] FU C, CAO N, ZENG S, et al. Role of mitochondria in the regulation of ferroptosis and disease[J]. Front Med, 2023, 10: 1301822.
- [25] OH M, JANG S Y, LEE J Y, et al. The lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib sensitises cancer cells to ferroptosis by remodelling lipid metabolism[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5728.
- [26] BIERNACKI M, SKRZYDLEWSKA E. Metabolic pathways of eicosanoids-derivatives of arachidonic acid and their significance in skin[J]. Cell Mol Biol Lett, 2025, 30(1): 7.
- [27] XU X, XU X D, MA M Q, et al. The mechanisms of ferroptosis and its role in atherosclerosis[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 171: 116112.
- [28] 李沙, 苏文, 张晓燕, 等. 花生四烯酸代谢与肝脏糖脂代谢稳态调控[J]. 生理学报, 2021, 73(4): 657-664.
- [29] KAGAN V E, MAO G, QU F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 81-90.
- [30] KIM J W, LEE J Y, OH M, et al. An integrated view of lipid metabolism in ferroptosis revisited via lipidomic analysis[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(8): 1620-1631.

(责任编辑:李 晓)