

基于UPLC-Q-TOF-MS探讨白鲜皮药物性肝、肾损伤的机制

闫嘉鹤¹, 刘苏杰¹, 王晓凡¹, 王晨¹, 阮佳鑫¹, 卢芳^{2*}, 刘树民^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学 中医药研究院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的:利用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)对肝脏和肾脏进行代谢组学分析,旨在揭示白鲜皮引起肝、肾损伤的作用机制及其相互关系。方法:通过高效液相色谱法对白鲜皮的指标成分进行含量测定从而进行质量控制。将SD大鼠随机分为空白组(生理盐水)、给药组(0.9、2.7、8.1 g·kg⁻¹)和高剂量停药组,每组8只,连续给药28 d,每天1次。通过脏器指数、病理学观察及酶联免疫吸附测定法(ELISA)测得的血清、血浆生化指标判断各剂量给药组造成的肝、肾损伤情况。基于UPLC-Q-TOF-MS筛选白鲜皮造成肝肾损伤的潜在生物标志物并进行通路富集分析和相关性分析。结果:与空白组比较,中、低剂量给药组对大鼠肝、肾造成的损伤并不显著,高剂量组造成的损伤最为严重,其肝、肾功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)]的含量及血清中炎症指标[白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-6与肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]相较空白组均变化显著(P<0.01),肝、肾代谢通路及差异代谢物的区别较大,其中苯丙氨酸代谢、烟酸和烟酰胺代谢和甘油磷脂代谢为共有通路。对差异代谢物进行相关性分析发现,肝、肾组织中4-磷酸噻吩甲酰半胱氨酸、PC(16:0/15:0)、苯乙胺、花生四烯酸和亚油酸等紊乱存在显著相关性。结论:白鲜皮水煎剂会造成肝、肾损伤,其损伤机制可能与氧化应激及脂质代谢紊乱有关,差异代谢物的相关性提示肝、肾损伤存在相互作用的情况。

[关键词] 白鲜皮; 肝损伤; 肾损伤; 非靶向代谢组学; 超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOF-MS)

[中图分类号] R282;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2025)20-0048-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20250704

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250421.1505.013>

[网络出版日期] 2025-04-21 16:44:47 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Mechanism of Pharmacological Liver and Kidney Injuries of Dictamni Cortex Based on UPLC-Q-TOF-MS

YAN Jiahe¹, LIU Sujie¹, WANG Xiaofan¹, WANG Chen¹, RUAN Jiabin¹, LU Fang^{2*}, LIU Shumin^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** This study aims to reveal the mechanism of liver and kidney injuries caused by Dictamni Cortex and its interrelationship by metabonomics analysis of liver and kidney via ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS). **Methods:** The content of the marker compounds of Dictamni Cortex was measured by high-performance liquid chromatography (HPLC) to carry out quality control. Sprague Dawley (SD) rats were randomly divided into a blank group (normal saline), an administration group (0.9, 2.7, 8.1 g·kg⁻¹), and a high-dose withdrawal control group, with eight rats in each group. Continuous administration was performed once daily for 28 days. The liver and kidney injuries caused by each administration group were assessed by organ indices, pathological observations, and serum and plasma biochemical indices measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The potential biomarkers of liver and kidney injuries caused by Dictamni Cortex were screened, and pathway enrichment analysis and correlation analysis were performed based on UPLC-Q-TOF-MS. **Results:** Compared with the blank group, both the medium- and low-dose groups showed insignificant damage to the liver

[收稿日期] 2025-02-15

[基金项目] 国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项(2022YFC3502100)

[第一作者] 闫嘉鹤,在读硕士,从事中药药性理论及药物功效研究,E-mail:807209051@qq.com

[通信作者] *刘树民,博士,教授,博士生导师,从事中药药性理论及药物功效研究,E-mail:keji-liu@163.com;

*卢芳,博士,研究员,博士生导师,从事中药药性理论及药物功效研究,E-mail:lufang_1004@163.com

and kidney of rats. The high-dose group exhibited the most serious damage, and the level of liver and kidney function indices [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (Cr), and blood urea nitrogen (BUN)] and serum inflammatory indices ([interleukin 1β (IL- 1β), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] in the serum were significantly changed ($P < 0.01$). The liver and kidney metabolism pathways and differential metabolites were quite different. Among them, phenylalanine metabolism, niacin and nicotinamide metabolism, and glycerophospholipid metabolism were common pathways. Correlation analysis of differential metabolites showed that there were significant correlations among disorders of 4'-Phosphopantothencycysteine, PC (16: 0/15: 0), phenylethylamine, arachidonic acid, and linoleic acid in liver and kidney tissue. **Conclusion:** The decoction of Dictamni Cortex can cause liver and kidney injuries, and its mechanism may be related to oxidative stress and lipid metabolism disorders. The correlation of differential metabolites indicates the interaction between liver and kidney injuries.

[Keywords] Dictamni Cortex; liver injury; kidney injury; untargeted metabolomics; ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS)

白鲜皮为芸香科植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* 的干燥根皮,具有清热燥湿、祛风解毒的功效,常用于皮肤病的治疗^[1-2]。然而在临床应用过程中发现,服用白鲜皮及其相关制剂后出现药物性肝损伤的案例屡见报道^[3-5]。经研究发现,白鲜皮中主要的活性成分白鲜碱、梲酮和柠檬苦素在产生治疗作用的同时也对机体起到毒性作用^[6]。多篇研究表明,白鲜皮的主要活性成分白鲜碱、梲酮和柠檬苦素都能通过不同的作用机制诱导肝损伤^[7-9]。而在深入的研究中发现,柠檬苦素具有肝损伤的同时也存在肾损伤^[10]。肾脏作为人体主要的排泄器官,具有生成尿液、排泄代谢产物、调节体液稳态和内分泌及调控机体体温等功能^[11],同时肾脏也是相关外源性物质暴露后常见的毒性和损伤靶器官^[12]。白鲜皮诱发的不良反应集中表现在肝脏损伤,而根据白鲜皮主要活性成分的研究推测白鲜皮存在肾脏损伤的风险。有关白鲜皮对单一脏器的损伤特点及诱发机制已有较为深入的研究,但对累及多脏器损伤的研究鲜有报道,并且其关联性及机制分析不足。

肾脏的能量供应主要依赖于脂肪酸的氧化过程,而这些脂肪酸主要在肝脏中生成。因此,肝脏功能障碍会不可避免地影响肾脏的能量代谢,进而影响肾功能^[13]。由于目前药物性肝损伤(DILI)的机制并未完全阐明,本研究依据中医“肝肾同源”理论^[14],结合肝、肾两个排泄器官,分别观察白鲜皮水煎剂对雄性大鼠机体的毒性影响,并通过代谢组学筛选出白鲜皮造成肝、肾损伤的关键差异代谢物,对其差异代谢通路及作用机制进行阐述。因及时停药并尽量避免再次使用同类药物是对DILI治疗中最重要且最基本的治疗原则^[15],为此设置停药对照组根据大鼠的动态指标变化和差异代谢通路对比来进一步揭示白鲜皮的毒性作用机制。本研究

为白鲜皮的用药安全和不良反应风险防控提供科学依据建议,也为后续白鲜皮及其相关制剂不良反应的研究提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD雄性大鼠40只,体质量(200±20)g,辽宁长生物科技股份有限公司购买,实验动物生产合格证号SCXK(辽)2020-0001。实验前大鼠饲养于标准实验室条件[温度(22±2)℃,湿度(50±10)%,12 h/12 h光/暗周期]中7 d,以适应环境。本实验获得黑龙江中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理审查批准号2023122925)。

1.2 药物与试剂 白鲜皮(河北全泰药业有限公司,批号2201001),经黑龙江中医药大学药学院药用植物教研室南洋副教授鉴定为白鲜皮芸香科植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* 的干燥根皮。药材饮片符合2020年版《中华人民共和国药典》质控标准。黄柏酮(纯度98%,批号111923-202105)、梲酮(对照品98%,批号111700-202004)均购自中国食品药品检定研究院;戊巴比妥钠(天津市大茂化学试剂厂,批号20190112);甲醇、乙腈(Dikma科技公司,批号分别为W-50102、W-50101);苏木素-伊红(HE)高清恒染试剂盒(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号G1076);丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、IL-6与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司,批号分别为C009-2-1、C010-2-1、C011-2-1、C013-2-1、H002-1-2、H007-1-2、H052-1-2)。

1.3 仪器 Waters 2695-2489型HPLC超高效液相色谱仪、ACQUITY型超高效液相色谱与Q-TOF-MS质谱仪(美国Waters公司);KQ-700DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);TGL16E型高速冷冻离心机(长沙英泰仪器有限公司);

LC-18N-50C型冷冻真空干燥机(上海力辰邦西仪器科技有限公司);KZ-III-FP型低温研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司);Mettler-Toledo AG135型电子天平(中国天马股份有限公司);907型低温保存箱(美国赛默飞世尔科技有限公司)。

2 方法

2.1 白鲜皮水煎剂的制备 称取白鲜皮300 g浸泡在药材总体积8倍蒸馏水中30 min,随后回流提取30 min,再加6倍蒸馏水,提取30 min。收集合并2次滤液,将其浓缩至适当浓度后通过真空冷冻干燥器进行冻干,待使用时将冻干粉末置于双蒸水中稀释至所需浓度药液即可。

2.2 白鲜皮中指标成分含量测定

2.2.1 对照品溶液制备 取梣酮对照品、黄柏酮对照品适量,精密称定,加甲醇分别制成每1 mL含梣酮60 μg 、黄柏酮0.1 mg的溶液。按照外标法计算梣酮和黄柏酮的含量。

2.2.2 供试品溶液制备 精密称定白鲜皮粗粉(过四号筛)1 g,置具塞锥形瓶中,加入甲醇25 mL,称定质量,加热回流1 h,放冷,再称定质量,用甲醇补足缺失的质量,摇匀,经0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得^[16]。

2.2.3 色谱条件 采用Waters Symmetry C_{18} 色谱柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μm);柱温35 $^{\circ}\text{C}$;依据2020年版《中华人民共和国药典》选用甲醇-水(60:40)为流动相,等度洗脱30 min;检测波长236 nm;进样体积10 μL ;体积流量1 mL \cdot min⁻¹。

2.3 动物分组与给药 动物适应性喂养1周后,活动粪便均未见明显异常方可进入实验阶段。将SD大鼠随机分为空白组(Control)、白鲜皮高剂量组(G, 8.1 g \cdot kg⁻¹)、白鲜皮中剂量组(Z, 2.7 g \cdot kg⁻¹)、白鲜皮低剂量组(D, 0.9 g \cdot kg⁻¹),每组8只。将对应药物通过灌胃法给予各组大鼠,Control组灌胃等量生理盐水,每天1次,灌胃体积为10 mL \cdot kg⁻¹,连续给药28 d。给药后设置高剂量停药组(TG)进行停药对照实验。给药剂量参考2020年版《中华人民共和国药典》中对于白鲜皮临床用量的规定并通过Meeh-Rubner体表面积计算公式确定。

2.4 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测大鼠血液生化指标 给药4周后,麻醉大鼠,取腹主动脉血,血液样本静置30 min后,3 500 r \cdot min⁻¹,4 $^{\circ}\text{C}$ 离心10 min,离心半径10 cm,取上清液于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冷藏,备用。检测血清和血浆中ALT、AST、Cr、BUN、IL-1 β 、IL-6与TNF- α 水平。实验的具体操作步骤遵循试

剂盒附带的说明书指导。

2.5 组织病理学观察 待大鼠死亡后取肝、肾组织称质量,计算各脏器指数,将各器官组织置于4%多聚甲醛溶液中固定24 h以上,经横断面取材、脱水、包埋、切片后,进行HE染色,封片,在光学显微镜下观察各组织形态变化。

2.6 代谢组学检测及分析

2.6.1 生物样品制备 分别取肝、肾组织0.1 g放入研磨管,加入冷藏的生理盐水和氧化锆研磨珠后放入高速低温组织研磨仪中,待研磨结束后12 000 r \cdot min⁻¹离心10 min,取上清液,加入组织沉淀剂300 μL (甲醇-乙腈2:1),涡旋混合后冰水中超声处理10 min,然后在-20 $^{\circ}\text{C}$ 下储存30 min,再以同样条件离心10 min,吸取上清液,重复-20 $^{\circ}\text{C}$ 下储存30 min,再以同样条件离心10 min,取上清液150 μL 于进样瓶中,待分析。

2.6.2 色谱条件 采用ACQUITY UPLC BEH C_{18} 色谱柱(2.1 mm \times 100 mm, 1.7 μm),柱温为40 $^{\circ}\text{C}$;流动相为0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B)溶液,梯度洗脱(0~8 min, 98%~60%A; 8~10 min, 60%~2%A; 10~13 min, 2%A),流速0.4 mL \cdot min⁻¹,进样量5 μL ,柱温40 $^{\circ}\text{C}$,样品仓温度5 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.6.3 质谱条件 采用电喷雾离子源(ESI),分别在正、负离子模式下检测,脱溶剂气温度500 $^{\circ}\text{C}$,脱溶剂气流速1 000 L \cdot h⁻¹,锥孔反吹气流量50 L \cdot h⁻¹,离子源温度120 $^{\circ}\text{C}$,正离子毛细管喷雾电压2 kV,样品锥孔电压60 V,负离子毛细管喷雾电压1.5 kV,样品锥孔电压70 V,碰撞能15~45 V,质量扫描范围 m/z 100~1 500。

2.6.4 数据分析 使用Progenesis QI3.0软件处理采集的原始LC/MS数据,联合MarkerLynx1.4工作站中的EZ info 3.0软件进行代谢数据分析,采用无监督主成分分析(PCA),以及正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA),以变量重要性投影(VIP)值>1且 $P<0.05$ 作为筛选标准,寻找潜在的生物标志物,结合人类代谢数据库(HMDB, <https://hmdb.ca/>)、京都基因与基因组百科全书(KEGG, <https://www.kegg.jp/>)和MetaboAnalyst 6.0 (<http://www.MetaboAnalyst.ca/>)等数据库对代谢通路进行富集分析,并利用微生物信(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)、欧易云平台(<https://cloud.oebiotech.cn/>)对结果进行可视化分析。根据这些关键代谢通路中所涉及的差异代谢物,筛选出不同浓度给药后影响的大鼠肝、肾组织样本中的关键生物标志物,并对其质谱峰面积

(相对含量)进行统计分析及差异代谢物的相关性分析。

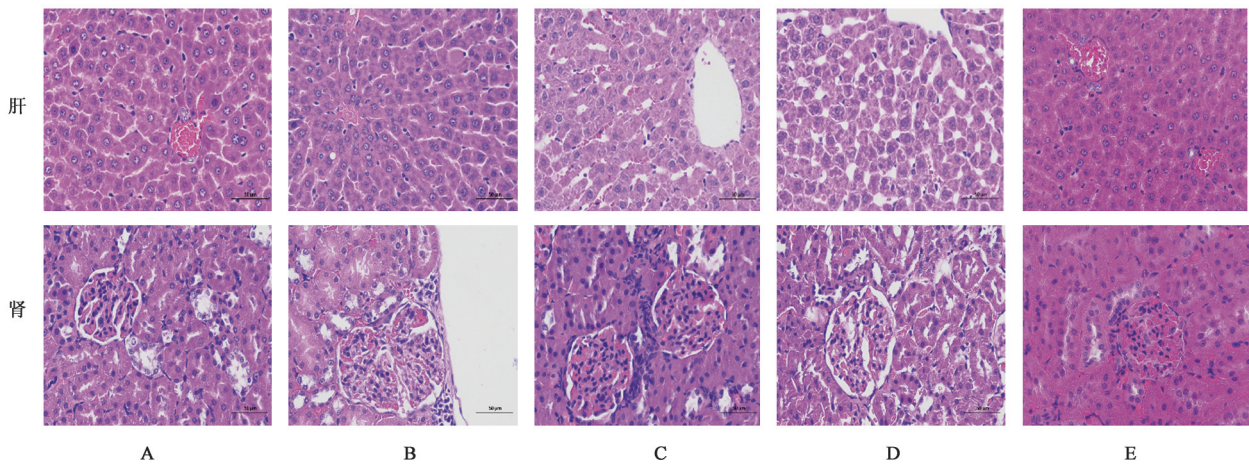
2.7 统计学分析 采用 GraphPad Prism 10.1.2 软件分析数据统计软件处理数据,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较选用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 白鲜皮的质量鉴定 黄柏酮、梣酮对照品溶液及白鲜皮供试品的 HPLC 色谱图如下,见增强出版附加材料。黄柏酮质量分数为 $4.09 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、梣酮质量分数为 $1.34 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

3.2 白鲜皮对大鼠肝、肾组织结构的影响 与

Control组比较,D、Z组中的肝组织中广泛可见肝细胞轻度水样变性,胞质疏松;G组出现肝细胞泡状脂肪变性,肝细胞水肿膨胀,同时伴有轻度的淋巴细胞浸润,少见坏死肝细胞;观察TG组发现淋巴细胞浸润减少,肝细胞水肿和肝细胞坏死情况减轻。D、Z组的肾组织相比Control组会发现肾皮质局部血管周围仅可见少量淋巴细胞浸润,点状的肾小管上皮细胞坏死。G组的染色切片中肾小球肿胀,有大面积肾小管呈现坏死状态,管腔扩张明显,并在管腔中发现大量脱落的呈三角状的凋亡细胞或颗粒样物质;观察TG组发现肾小球肿胀情况减轻,未见明显的凋亡细胞脱落。见图1。



注:A. Control组;B.D组;C.Z组;D.G组;E.TG组

图1 白鲜皮对各组大鼠肝、肾组织病理变化的影响(HE, $\times 400$)

Fig. 1 Effect of Dictamni Cortex on pathological changes of liver and kidney tissues in each group of rats (HE, $\times 400$)

3.3 白鲜皮对大鼠脏器指数的影响 D组与Control组的大鼠脏器指数差异无统计学意义,表明该处理对脏器指数无显著影响。在实验条件下,与Control组比较,Z、G组的肝脏、肾脏指数明显上升

($P < 0.05, P < 0.01$)。TG组大鼠的组织在病理切片上虽然呈现出一定的损伤缓解迹象,但与Control组比较,其肾脏指数的变化差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 不同剂量的白鲜皮水煎剂对大鼠脏器指数的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Effect of different doses of Dictamni Cortex on organ index in rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	肝脏质量/g	肝脏指数/%	肾脏质量/g	肾脏指数/%
Control组		8.43 ± 0.20	2.57 ± 0.13	1.79 ± 0.08	0.54 ± 0.07
D组	0.9	8.65 ± 0.38	2.62 ± 0.11	1.83 ± 0.07	0.56 ± 0.11
Z组	2.7	$8.97 \pm 0.55^{1)}$	$2.77 \pm 0.09^{1)}$	1.85 ± 0.05	0.61 ± 0.08
G组	8.1	$9.32 \pm 0.37^{2)}$	$2.84 \pm 0.12^{2)}$	$1.91 \pm 0.70^{2)}$	$0.67 \pm 0.05^{2)}$
TG组	8.1	8.42 ± 0.41	2.64 ± 0.10	1.80 ± 0.06	$0.64 \pm 0.12^{1)}$

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表2同)

3.4 白鲜皮对大鼠血液生化指标的影响 与Control组比较,白鲜皮各剂量给药组和TG组中血清肝、肾功能指标ALT、AST、Cr和血浆中BUN均有所提升,其中D组所测的指标差异无统计学意义,

与Control组比较,G组、TG组的肝、肾功能指标差异均具有统计学意义;炎症指标与Control组比较,除D组测得的TNF- α 外其他各组IL-1 β 、IL-6指标明显提升($P < 0.05, P < 0.01$)。见表2。

表2 不同剂量的白鲜皮水煎剂对大鼠血液生化指标的影响 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 2 Effect of different doses of aqueous decoction of Dictamnini Cortex on blood biochemical indexes in rats ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	CREA/ μ mol·L ⁻¹	BUN/mmole·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-1 β /ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹
Control组		31.84±1.35	106.05±4.44	52.65±4.50	6.31±1.16	21.88±1.35	32.83±0.87	28.45±3.52
D组	0.9	32.55±0.83	114.25±12.36	55.10±2.79	6.85±0.56	24.59±1.54 ¹⁾	37.32±1.01 ¹⁾	32.73±3.03
Z组	2.7	33.89±0.52 ¹⁾	118.36±7.53	58.64±1.63	7.82±0.53	28.93±1.45 ¹⁾	41.10±2.39 ²⁾	34.30±1.51 ¹⁾
G组	8.1	34.22±0.80 ²⁾	125.80±2.05 ²⁾	62.95±4.41 ²⁾	8.89±1.07 ²⁾	35.48±1.35 ²⁾	46.90±3.15 ²⁾	46.30±1.66 ²⁾
TG组	8.1	33.61±0.34 ¹⁾	121.09±4.99 ¹⁾	60.46±3.32 ¹⁾	8.15±1.24 ¹⁾	30.17±1.15 ¹⁾	42.30±3.38 ²⁾	36.30±4.37 ¹⁾

4 大鼠代谢组学分析

通过对病理切片、脏器指数及血液生化指标的分析可以判断D、Z组大鼠的各项指标虽存在变化但结合分析体现的损伤并不显著,G组大鼠的各指标变化最为显著,说明G剂量的白鲜皮水煎剂对大鼠的肝、肾损伤最明显。因此基于代谢组学对G组大鼠肝、肾组织的代谢变化进行分析,同时观察TG组大鼠的动态指标变化和差异代谢通路对比来进一步揭示白鲜皮的毒性作用机制。

4.1 多元统计分析 在正、负离子模式下分别采集大鼠肝、肾代谢组学信息,采用Progenesis QI对采集到的信息进行数据处理。为了获取G、TG和Control组之间的代谢差异,利用EZ info进行多元统计分析。无监督的PCA得分图和OPLS-DA得分图显示G组和Control组之间明显聚为两类,说明大鼠肝、肾组织代谢已发生明显变化。从TG组PCA和OPLS-DA图中可以看出,实验组的散点更靠近Control。置换结果显示,所有模型R²的截距不超过0.713、Q²的截距不超过-0.416,表明未过拟合^[17]。为了进一步筛选G组、TG组与Control组之间的差异生物标志物,基于OPLS-DA模型寻找内源性物质的差异,并绘制了正、负模式下的S-Plot图。见增强出版附加材料。

4.2 差异代谢物的筛选 利用OPLS-DA模型以VIP值>1、P<0.05为标准筛选了Control组与G组、TG组的差异代谢物。与Control肝脏组比较,G、TG组中的肝肾差异代谢物共鉴定出196个差异代谢物。排除不参与代谢途径的差异代谢物后,G组在肝组织中共鉴定到5个差异代谢物,与Control组相比水平平均上调;肾组织共鉴定到13个差异代谢物,其中6个下调,7个上调;TG组在肝组织中共鉴定到1个差异代谢物,与Control组比较水平上调;肾组织共鉴定到11个差异代谢物,与Control组比较水平平均上调。这些差异代谢物分别为氨基酸及衍生物、核苷和核苷酸、醛和酮、胺类、脂肪酸和脂类及维生

素类等化合物。相关差异代谢物的聚类热图见增强出版附加材料。(TG组肝脏vs Control组的差异化合物过少,在统计学上差异无统计学意义)。

4.3 代谢通路分析 为探究代谢产物在白鲜皮肝、肾损伤中的调控作用,分别将上述在肝、肾组织中检测出的差异代谢物输入到MetPA数据库(<http://www.metaboanalyst.ca/>)中进行通路富集分析,以impact>0.1^[18]作为筛选条件来分析白鲜皮肝、肾损伤最相关的代谢途径。

结果显示,白鲜皮导致的肝损伤主要涉及甘油磷脂代谢、泛酸和辅酶A(CoA)生物合成、苯丙氨酸代谢、烟酸和烟酰胺代谢;白鲜皮所导致的肾损伤主要涉及苯丙氨酸代谢、花生四烯酸代谢、烟酸和烟酰胺代谢、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢、亚油酸代谢、甘油磷脂代谢、鞘脂代谢及精氨酸生物合成。TG组肝组织与Control组对比产生变化的代谢通路为泛酸盐和CoA生物合成。TG组肾组织与Control组对比产生变化的代谢通路主要涉及精氨酸和脯氨酸代谢、鞘脂代谢、精氨酸生物合成、烟酸和烟酰胺代谢、甘油磷脂代谢、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢及苯丙氨酸代谢。从上述富集到的肝、肾差异代谢通路可以发现,白鲜皮造成的肝、肾损伤主要影响了脂质代谢途径。见增强出版附加材料。对上述各组别的差异代谢物和代谢通路进行整理得到代谢差异的韦恩图(见增强出版附加材料)。

4.4 相关性分析 为探究白鲜皮造成多脏器损伤的关联性,采用r>0.7或r<-0.7和P<0.05为筛选条件^[19],通过斯皮尔曼相关性算法对G组肝、肾差异代谢物进行相关性分析,并整理上述P<0.05的差异代谢物绘制相关性网络图,结果见增强出版附加材料。两种脏器的差异代谢物之间的相关性较强,其中肝脏中检测到的4-磷酸噻吩甲酰半胱氨酸与肾脏中多数化合物存在显著相关性,提示大鼠体内4-磷酸噻吩甲酰半胱氨酸的水平上升不仅影响了氨

基酸代谢,同时也对脂质代谢造成了影响;肾脏中烟酰胺的水平升高仅与肝脏组织中的缬氨酸呈现显著相关性($P<0.05$);肝脏中的4-磷酸噻吩甲酰半胱氨酸、PC(16:0/15:0)、苯乙胺与肾脏中的花生四烯酸和亚油酸存在显著相关性($P<0.01$)。基于差异代谢物分析结果说明烟酸和烟酰胺代谢紊乱为白鲜皮造成肾损伤的差异代谢标志,推测白鲜皮导致大鼠肝、肾损伤主要原因是氧化应激和脂质代谢紊乱,并推测氧化应激与脂质代谢紊乱之间可能存在内在关联。

5 讨论

DILI作为严重的不良反应之一,在住院患者中越来越普遍。据统计临床中约25%的医疗事故是由DILI引起的^[20],这也是导致药物研发失败及产品退市的一大原因。LI等^[21]通过调查并结合其他数据发现在我国中药是导致DILI的主要原因,其中单品主要是白鲜皮、何首乌、雷公藤等。本研究采用非靶向代谢组学的方法探讨白鲜皮对雄性SD大鼠的肝、肾损伤机制。依据脏器指数、血液生化指标和肝、肾组织病理学检查结果,发现Z、G剂量组的白鲜皮水煎剂对大鼠组存在毒性,且G剂量可对雄性SD大鼠造成的肝、肾损伤最显著,D组的大鼠损伤不显著,与孙慧娟等^[22]的实验结果相符合。基于非靶向代谢组学的方法,系统表征了白鲜皮致肝、肾损伤差异的代谢特征,进一步通过多元统计分析筛选并鉴定了G组和TG组的差异代谢物,结合KEGG通路分析鉴定出在白鲜皮导致的肝、肾损伤中使相关代谢通路的紊乱的差异代谢物共30个,主要涉及维生素类、氨基酸类和脂类化合物。相关代谢物对大鼠机体的影响机制见增强出版附加材料。

本研究发现G组肝脏中L-缬氨酸和G、TG组肝脏中4-磷酸噻吩甲酰半胱氨酸较对照组显著上升,二者均为CoA生物合成的关键中间体。文献表明,CoA可通过提高肝脏中抗氧化酶浓度来改善氧化应激对机体的影响^[23],G组和TG组肝脏中两种代谢物的浓度上调表明大鼠肝脏通过增强CoA的生物合成来减轻氧化应激带来的肝损伤。支链氨基酸(BCAA)增加可刺激促炎因子释放,且线粒体功能障碍、氧化应激等会进一步导致BCAA积蓄^[24],与血液生化指标的结果及代谢途径中L-缬氨酸水平显著提升相符合。谷氨酸作为氮供体,在缬氨酸转氨酶催化下转化为缬氨酸^[25]。上述2种氨基酸的代谢紊乱表明会间接导致肝脏及肾脏的损伤,这也与WU等^[26]的研究结果相对应。

苯丙氨酸是一种必需氨基酸,其羟基化主要在肝脏和肾脏发生,且其代谢失调与多种疾病相关,包括肝脏和肾脏损伤^[27]。肝脏病变会导致苯丙氨酸所需要的酶被破坏,进而导致苯丙氨酸代谢紊乱,例如会导致肝硬化、肝癌患者血浆中的苯丙氨酸浓度上升,并与ALT水平呈正相关^[28]。LIU等^[29]研究发现,萘环类药物诱导的肝损伤可降低苯丙氨酸等芳香族氨基酸水平,推测是氧化应激破坏肝脏蛋白质代谢所致。烯醇-苯丙酮酸是苯丙酮酸的一种初级代谢产物,会在炎症、氧化应激等代谢途径发挥作用^[30]。在对脓毒症的研究中发现,苯丙氨酸代谢与脓毒症相关的急性肾损伤有关,观察代谢途径后发现了苯丙酮酸、L-苯丙氨酸等相关途径中间体^[31]。

本研究在G组肝、肾组织中富集到烟酸和烟酰胺代谢通路,且均检测到烟酰胺水平上升。烟酰胺是维生素B₃,可作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的前体,通过影响NADPH氧化酶和一氧化氮合酶的活性,减少超氧阴离子和一氧化氮的产生,降低氧化应激^[32]。并且烟酰胺可以通过增加聚ADP-核糖聚合酶-1(PARP-1)活性,增强DNA修复能力,从而起到抗炎作用^[33]。研究表明,烟酸上调是异烟肼/利福平联合给药后肝损伤的生物标志物^[34],结合本实验中肝、肾损伤的情况提示烟酰胺的上调与白鲜皮潜在的肝、肾损伤相关。对大鼠给药白鲜皮水煎剂后扰乱了烟酸盐和烟酰胺的代谢,并可能通过氧化应激、炎症反应和细胞膜损伤导致损伤。

在对肾脏组织损伤的代谢途径分析中发现,花生四烯酸代谢和亚油酸代谢的影响值较高。花生四烯酸通过COX、LOX和CYP450途径转化为多种产物,影响炎症反应^[35]。在局灶节段性肾小球硬化(FSGS)中,8,9-环氧二十碳三烯酸(8,9-EET)水平上调可保护肾小球滤过屏障,减少肾小管凋亡和炎症细胞浸润^[36]。结合本研究和HOFF等^[37]的研究结果分析,花生四烯酸水平上升和8,9-EET的水平下调与白鲜皮所造成的肾脏炎症有关。亚油酸与花生四烯酸可通过饱和酶和延伸酶相互转化^[38]。胡丹东等^[39]在对大鼠痛风性关节炎的研究中发现亚油酸可抑制IL-1 β 、IL-6和IL-10等炎症因子的mRNA水平表达。进行白鲜皮的化学成分提取时分离到了亚油酸^[40],推测与肾脏中亚油酸代谢水平上升有关。

鞘脂是生物膜结构的关键组成成分,涉及细胞增殖、分化、衰老及凋亡等信号传导过程中的生理

功能^[41]。鞘氨醇属于鞘脂类,是细胞膜的组成成分之一。在G、TG组肾脏组织中富集到鞘脂代谢通路。G组中3-脱氢鞘氨醇水平上升,鞘氨醇水平下降;TG组中3-脱氢鞘氨醇和鞘氨醇水平均显著上升。推测白鲜皮水煎剂破坏了3-脱氢鞘氨醇还原酶活性,导致鞘氨醇水平降低,停药28 d后活性恢复。PC作为哺乳动物细胞中含量最丰富的磷脂类物质,是生物膜的重要组成部分。G组肾脏中PC[16:1(9Z)/16:1(9Z)]、PC(16:0/15:0)和PC[15:0/18:2(9Z,12Z)]水平显著降低,导致甘油磷脂、亚油酸代谢紊乱,病理切片显示肾小管上皮细胞空泡变样及脱落,表明白鲜皮水煎剂对大鼠肾脏细胞造成损伤。而PC具有抗炎^[42]、抗氧化^[43]作用,因此可以发现在TG肾脏组中PC[18:1(11Z)/18:1(9Z)]的水平升高。

基于代谢组学分析,肝、肾损伤的共同通路包括苯丙氨酸代谢、烟酸和烟酰胺代谢及甘油磷脂代谢。研究发现苯乙胺通过增加肝脏中甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)蛋白水平减轻高脂肪饮食诱导的脂质氧化和肝损伤,具有肝保护作用^[44]。然而,过量苯乙胺会损害肠易激综合征(IBS)患者的胰岛素敏感性,导致代谢紊乱^[45],并且其对人体存在肾损伤^[46]。机体中的毒性或低溶解性物质经肝脏代谢后,通过肾脏排出体外^[47]。因此通过对差异代谢物的观察发现苯乙胺作为显著的差异代谢物均存在于肝、肾组织中,G组大鼠肝、肾组织和TG组大鼠肾组织中的苯乙胺水平也相较Control组均有所提升。

有研究发现白鲜皮造成的肝损伤可能与氧化应激有关,白鲜皮可能通过柠檬苦素调节线粒体通透性,致线粒体肿胀,引发氧化性损伤^[10],进而增加脂质介质产生,诱导Th1、Th17细胞分化产生抗炎作用^[48]。醛脱氢酶1家族1a(Aldh1a1)是脂肪酸代谢关键基因^[49],其在肝脏缺血-再灌注损伤中消除氨酸甲基转移酶(SUV39H1)缺乏的保护作用^[50],并促进高脂饮食致脂肪变性肝损伤^[51]。肾脏损伤研究显示,线粒体功能障碍伴mtROS增加是糖尿病肾小管损伤主因之一。^[52]因此可以发现氧化应激与脂质代谢紊乱存在相关性。

综上所述,本研究通过对SD雄性大鼠进行长期毒性试验证实了不同剂量的白鲜皮水煎剂均会对雄性大鼠造成不同程度的肝、肾损伤,其中G组的白鲜皮水煎剂对大鼠造成的损伤与Control组相比最为显著,进一步基于非靶向代谢组学探究并总

结了白鲜皮造成药物性肝损伤和肾损伤的异同,推测白鲜皮对肝、肾两个脏器造成的损伤与氧化应激及脂质代谢紊乱有关。代谢组学的结果提示白鲜皮引发肝脏损伤的关键因素主要与氧化应激密切相关,而其导致的肾脏损伤则与脂质代谢紊乱的关联更为显著。斯皮尔曼相关性分析热图中呈现出氨基酸衍生物的水平变化与脂质代谢中的差异代谢物存在显著相关性。白鲜皮所造成的肝、肾损伤的异同仍有待进一步地研究。未来,课题组将结合蛋白、基因等多组学联合的研究方式探究白鲜皮的肝、肾损伤机制,并构建白鲜皮风险物质基础毒理数据库,为白鲜皮的临床开发与应用提供更精准的实验参考依据。

[利益冲突] 刘树民为本刊编委,未参与本文的审校环节,本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 何平鸽,巩祥贺,吴辉. 重构本草—白鲜皮[J]. 长春中医药大学学报,2024,40(6):612-614.
HE P G, GONG X H, WU H. Reconstruction of Chinese materia medica—densefruit pittany root-bark [J]. J Changchun Univ Chin Med, 2024, 40(6): 612-614.
- [2] CHEN Y, XIAN Y F, LOO S, et al. Anti-atopic dermatitis effects of dictamni cortex: Studies on *in vitro* and *in vivo* experimental models[J]. Phytomedicine, 2021, 82: 153453.
- [3] 国家食品药品监督管理总局提醒关注复方青黛丸(胶囊、片)用药风险[J]. 中国药房, 2013, 24(20): 1867.
State Food and Drug Administration draws attention to the medication risks of compound Qingdai pills (capsules and tablets)[J]. China Pharm, 2013, 24(20): 1867.
- [4] 熊鹏,陈帅帅,宋迪,等. 抗银屑病中药克银丸相关肝损伤的临床病例和实验评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 5017-5023.
XIONG P, CHEN S S, SONG D, et al. Clinical cases and experimental evaluation of liver injury related to anti-psoriasis Keyin Pills[J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(20): 5017-5023.
- [5] 黄奕雪,郭玉明,周永峰,等. 基于整合证据链的白鲜皮粉末致肝损伤病例实验研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 600-606.
HUANG Y X, GUO Y M, ZHOU Y F, et al. Dictamni Cortex powder-induced liver injury based on integrated evidence chain[J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(3): 600-606.
- [6] 刘新月,陈乐乐,孙鹏,等. 白鲜皮化学成分、药理作用和毒性研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(8): 799-805.
LIU X Y, CHEN L L, SUN P, et al. Research progress in chemical composition, pharmacological effects toxicology of Dictamni Cortex and predictive analysis of its quality markers

- [J]. *Chin J New Drugs*, 2023, 32(8):799-805.
- [7] WANG S, BAO J, LI J, et al. Fraxinellone induces hepatotoxicity in zebrafish through oxidative stress and the transporters pathway[J]. *Molecules*, 2022, 27(9):2647.
- [8] HUANG L, LI Y, PAN H, et al. Cortex dictamni-induced liver injury in mice: The role of P450-mediated metabolic activation of furanoids[J]. *Toxicol Lett*, 2020, 330:41-52.
- [9] SHI F, PAN H, CUI B, et al. Dictamnine-induced hepatotoxicity in mice: The role of metabolic activation of furan[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 364:68-76.
- [10] FAN S, ZHANG C, LUO T, et al. Limonin: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics[J]. *Molecules*, 2019, 24(20):3679.
- [11] 刘鹤, 岳亮, 吴成君, 等. 肾类器官血管化研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2024, 38(8):633-640.
- LU H, YUE L, WU C J, et al. Research progress in vascularization of renal organoids [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2024, 38(8):633-640.
- [12] RADI Z A. Kidney pathophysiology, toxicology, and drug-induced injury in drug development[J]. *Int J Toxicol*, 2019, 38(3):215-227.
- [13] LI X, YUAN F, ZHOU L. Organ crosstalk in acute kidney injury: Evidence and mechanisms [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(22):6637.
- [14] 杜蜀徽, 黄传兵, 夏艳楠, 等. 基于“肝肾同源”理论探讨补肝肾益肾法对膝关节炎内质网应激的调节作用[J]. *上海中医药杂志*, 2024, 58(12):47-51.
- DU S H, HUANG C B, XIA Y N, et al. Study on regulatory effect of nourishing liver and kidneys method on endoplasmic reticulum stress in knee osteoarthritis based on theory of "liver and kidneys sharing same source"[J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2024, 58(12):47-51.
- [15] 杨睿涛, 杨锐, 邓勋, 等. 抗甲状腺药物所致肝损伤的诊断与治疗原则[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(3):621-625.
- YANG R T, YANG R, DENG X, et al. Diagnosis and treatment principles of liver injury induced by antithyroid drugs[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(3):621-625.
- [16] 沃佳美雪, 徐晓敏, 贾素霞, 等. 整合 16S rRNA 测序技术和代谢组学探究白鲜皮对斑马鱼幼鱼的肝毒性机制[J]. *中草药*, 2025, 56(1):177-190.
- WO J M X, XU X M, JIA S X, et al. Integrated 16S rRNA sequencing technology and metabolomics to explore mechanism of hepatotoxicity of Dictamni Cortex on larvae zebrafish[J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2025, 56(1):177-190.
- [17] 徐睿, 钟品菲, 周昌园, 等. 基于 UPLC-Q/TOF MS 技术探讨竹节参总皂苷对 HepG2 细胞脂质代谢的改善作用[J]. *分析测试学报*, 2023, 42(11):1434-1441.
- XU R, ZHONG P F, ZHOU C Y, et al. Exploring the improvement effect of total saponins of *Panax japonicus* on lipid metabolism in HepG2 cells based on UPLC-Q/TOF MS technology[J]. *J Instrum Anal*, 2023, 42(11):1434-1441.
- [18] XU R, LIANG J, CHENG M, et al. Liver and urine metabolomics reveal the protective effect of Gandou decoction in copper-laden Hepatolenticular degeneration model rats[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1179:122844.
- [19] LU Y, GAO X, NAN Y, et al. *Acanthopanax senticosus* Harms improves Parkinson's disease by regulating gut microbial structure and metabolic disorders [J]. *Heliyon*, 2023, 9(7):e18045.
- [20] 葛斐林, 薛春苗, 孙燕, 等. 我国 DILI 的药物流行病学研究进展[J]. *肝脏*, 2018, 23(11):1032-1034.
- GE F L, XUE C M, SUN Y, et al. Advances in pharmacoepidemiology of drug-induced liver injury in China [J]. *Chin Hepatol*, 2018, 23(11):1032-1034.
- [21] LI X, TANG J, MAO Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9):1999-2014.
- [22] 孙慧娟, 高蕊, 张萌萌, 等. 基于尿液代谢组学发掘白鲜皮水提液致大鼠肝毒性生物标志物[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(9):2526-2538.
- SUN H J, GAO R, ZHANG M M, et al. Biomarkers of hepatotoxicity in rats with an aqueous extract of Dictamni Cortex based on urine metabolomics[J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(9):2526-2538.
- [23] 王海燕, 李裕霖, 胡静娴, 等. GO-CoA-Tat 改善脂肪肝小鼠脂质代谢和氧化应激[J]. *中国临床医学*, 2023, 30(6):965-970.
- WANG H Y, LI Y L, HU J X, et al. GO-CoA-Tat improves lipid metabolism and oxidative stress in mice with fatty liver disease[J]. *Chin J Clin Med*, 2023, 30(6):965-970.
- [24] 谢小青, 刘亚贤, 陈顺, 等. 支链氨基酸在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(2):439-442.
- XLE X Q, LU Y X, CHEN S, et al. Role of branched-chain amino acids in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(2):439-442.
- [25] 马新雨, 王志鹏, 田杰, 等. 以三种非极性氨基酸为例探讨氨基酸合成代谢的化学原理[J]. *大学化学*, 2019, 34(3):23-31.
- MA X Y, WANG Z P, TIAN J, et al. Discussion on the chemical principles of amino acid metabolism based on three non-polar amino acids[J]. *Univ Chem*, 2019, 34(3):23-31.
- [26] WU R H, AODUNGERL E, BILIG E, et al. Metabonomics study of liver and kidney subacute toxicity induced by garidi-5 in rats[J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(3):422-431.
- [27] TESSARI P, VETTORE M, MILLIONI R, et al. Effect of liver cirrhosis on phenylalanine and tyrosine metabolism[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(1):81-86.
- [28] 王清平. 苯丙氨酸代谢失调与疾病[J]. *国外医学:生理科学与临床分册*, 2001(6):451-453.
- WANG Q P. Dysregulation of phenylalanine metabolism and disease [J]. *Foreign Med: Sci Pathophysiol Clin Med*,

- 2001(6):451-453.
- [29] LIU P, WU J, YU X, et al. Metabolomics and network analyses reveal phenylalanine and tyrosine as signatures of anthracycline-induced hepatotoxicity [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(6):797.
- [30] CHEN J, HAO W, ZHANG C, et al. Explore the therapeutic composition and mechanism of *Schisandra chinensis-Acorus tatarinowii* Schott on Alzheimer's disease by using an integrated approach on chemical profile, network pharmacology, and UPLC-QTOF/MS-based metabolomics analysis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:6362617.
- [31] CHEN Q, LIANG X, WU T, et al. Integrative analysis of metabolomics and proteomics reveals amino acid metabolism disorder in sepsis[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):123.
- [32] MARQUES C, HADJAB F, PORCELLO A, et al. Mechanistic insights into the multiple functions of niacinamide: Therapeutic implications and cosmeceutical applications in functional skincare products[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(4):425.
- [33] YANEZ M, JHANJI M, MURPHY K, et al. Nicotinamide augments the anti-inflammatory properties of resveratrol through PARP1 activation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):10219.
- [34] SONG Y, MA J, GAO H, et al. The identification of key metabolites and mechanisms during isoniazid/rifampicin-induced neurotoxicity and hepatotoxicity in a mouse model by HPLC-TOF/MS-based untargeted urine metabolomics [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 236:115709.
- [35] WANG T, FU X, CHEN Q, et al. Arachidonic acid metabolism and kidney inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15):3683.
- [36] SHARMA M, MCCARTHY E T, REDDY D S, et al. 8, 9-Epoxyeicosatrienoic acid protects the glomerular filtration barrier[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009, 89(1/2):43-51.
- [37] HOFF U, BUBALO G, FECHNER M, et al. A synthetic epoxyeicosatrienoic acid analogue prevents the initiation of ischemic acute kidney injury[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 227(2):e13297.
- [38] TUROLO S, EDEFONTI A, MAZZOCCHI A, et al. Role of arachidonic acid and its metabolites in the biological and clinical manifestations of idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5452.
- [39] 胡丹东, 崔玉娟, 张继. 亚油酸通过调节TLR4/NF- κ B信号通路减轻大鼠类风湿关节炎[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(9):1213-1218.
- HU D D, CUL Y J, ZHANG J. Linoleic acid ameliorates inflammation in rheumatoid arthritis rats via regulation of TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2021, 37(9):1213-1218.
- [40] 杨圣财, 王剑丽, 李正, 等. 白鲜皮中脂肪酸类成分的分离与结构鉴定[J]. *天津中医药大学学报*, 2018, 37(4):323-325.
- YANG S C, WANG J L, LI Z, et al. Isolation and structural identification of fatty acids from *Dictamnus dasycarpus* Turcz [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2018, 37(4):323-325.
- [41] 鲁锦畅, 武耀康, 吕雪芹, 等. 神经酰胺类鞘脂的绿色生物制造[J]. *合成生物学*, 2025, 6(2):422-444.
- LU J C, WU Y K, LYU X Q, et al. Green biomanufacturing of ceramide sphingolipids [J]. *Synthetic Biol*, 2025, 6(2):422-444.
- [42] CHUNG S J, LEE C H, LEE H S, et al. The role of phosphatidylcholine and deoxycholic acid in inflammation [J]. *Life Sci*, 2014, 108(2):88-93.
- [43] CHOI J, SONG I, LEE S, et al. Protective effects of phosphatidylcholine against hepatic and renal cell injury from advanced glycation end products [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(11):1519.
- [44] ZHENG Y, MARTIN-MORALES A, WANG J, et al. Phenethylamine in chlorella alleviates high-fat diet-induced mouse liver damage by regulating generation of methylglyoxal [J]. *NPJ Sci Food*, 2021, 5(1):22.
- [45] ZHAI L, XIAO H, LIN C, et al. Gut microbiota-derived tryptamine and phenethylamine impair insulin sensitivity in metabolic syndrome and irritable bowel syndrome [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):4986.
- [46] FUJIWARA R, JOURNEY M, AL-DOORI F, et al. Potential neonatal toxicity of new psychoactive substances [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 248:108468.
- [47] GRANT D M. Detoxification pathways in the liver [J]. *J Inherit Metab Dis*, 1991, 14(4):421-30.
- [48] WÓJCIK P, GĘGOTEK A, ŻARKOVIĆ N, et al. Oxidative stress and lipid mediators modulate immune cell functions in autoimmune diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):723.
- [49] 胡忠昌. 延黄牛ALDH1A1基因对脂代谢的影响及其遗传变异分析[D]. 延边: 延边大学, 2019.
- HU Z C. Effect of ALDH1A1 gene on lipid metabolism and genetic variation analysis in yanhuang cattle [D]. Yanbian: Yanbian University, 2019.
- [50] LI Z, LI J, WU M, et al. Redox-sensitive epigenetic activation of SUV39H1 contributes to liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Redox Biol*, 2024, 78:103414.
- [51] ZIOUZENKOVA O, ORASANU G, SHARLACH M, et al. Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity [J]. *Nat Med*, 2007, 13(6):695-702.
- [52] HOU Y, TAN E, SHI H, et al. Mitochondrial oxidative damage reprograms lipid metabolism of renal tubular epithelial cells in the diabetic kidney [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1):23.

[责任编辑 周冰冰]