胡传芹, 吴伟, 王静. 基于非靶向代谢组学研究 3-氯-1,2-丙二醇亚油酸酯暴露对大鼠尿液代谢物的影响 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(5): 407−416. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025020275
HU Chuanqin, WU Wei, WANG Jing. Effect of 1-Linoleoyl-3-Chloropropanediol Exposure on Urinary Metabolites in Rats Based on Untargeted Metabolomics[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(5): 407−416. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025020275

·营养与保健·

基于非靶向代谢组学研究 3-氯-1,2-丙二醇亚油酸酯暴露对大鼠尿液代谢物的影响

胡传芹[1], 吴　伟[1], 王　静[2,*]
（1.北京工商大学轻工科学与工程学院, 北京 100048;
2.北京工商大学老年营养与健康教育部重点实验室, 北京 100048）

摘　要: 目的：基于非靶向代谢组学研究 3-氯-1,2-丙二醇亚油酸酯（1-Linoleoyl-3-chloropropanediol，$C_{18:2}$-Me）暴露前后对大鼠尿液代谢物的影响。方法：将 24 只雄性 SD 大鼠，随机分为正常组（ND）、低剂量组（LD，7 mg/kg·BW）和高剂量组（HD，70 mg/kg·BW）。暴露组每天腹腔注射给药一次，共两次。采用基于气相色谱质谱法的非靶向代谢组学方法分析 3-氯-1,2-丙二醇亚油酸酯暴露前后的大鼠尿液，并对肾脏组织进行组织病理学观察。结果：高剂量组与正常组相比，共筛选出 33 种差异代谢物，其中 25 种上调差异代谢物，8 种下调差异代谢物。通路分析表明，3-氯-1,2-丙二醇亚油酸酯主要干扰 β-丙氨酸代谢、硫代谢、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、视黄醇代谢、乙醛酸和二羧酸代谢、淀粉和蔗糖代谢。组织病理学观察发现暴露组中出现肾小管上皮细胞与基底膜分离、管腔增大等现象。结论：3-氯-1,2-丙二醇亚油酸酯暴露可导致大鼠尿液中代谢物发生改变，对大鼠肾脏产生毒性作用，诱导大鼠体内多种代谢通路紊乱。组织病理学观察验证了代谢组学分析结果。

关键词: 3-氯-1,2-丙二醇亚油酸酯, GC-MS, 代谢组学, 3-氯-1,2-丙二醇脂肪酸酯, 食品安全
中图分类号: TS201.6　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)05−0407−10
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025020275
本文网刊:

Effect of 1-Linoleoyl-3-Chloropropanediol Exposure on Urinary Metabolites in Rats Based on Untargeted Metabolomics

HU Chuanqin[1], WU Wei[1], WANG Jing[2,*]
（1.School of Light Industry Science and Engineering, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China;
2.Key Laboratory of Geriatric Nutrition and Health, Beijing Technology and Business University, Ministry of Education, Beijing 100048, China）

Abstract: Purposes: This study investigated the effects of 1-linoleoyl-3-chloropropanediol ($C_{18:2}$-Me) exposure on urinary metabolites in rats using untargeted metabolomics. Methods: Twenty-four male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into a normal group (ND), a low-dose group (LD, 7 mg/kg·BW), and a high-dose group (HD, 70 mg/kg·BW). The LD and HD groups received daily intraperitoneal injections for two consecutive days. Untargeted metabolomics analysis based on gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) was performed to analyze rat urine before and after $C_{18:2}$-Me exposure. Additionally, histopathological examination of kidney tissue was performed. Results: A total of 33 differential metabolites were screened out between the ND and HD groups, including 25 upregulated and 8 downregulated metabolites. Pathway analysis revealed that $C_{18:2}$-Me exposure primarily perturbed β-alanine metabolism, sulfur metabolism, glycine, serine, and threonine metabolism, retinol metabolism, glyoxylate and dicarboxylic acid metabolism, and starch and sucrose

收稿日期: 2025−03−03
基金项目: 国家自然科学基金（31901808, 31972111）。
作者简介: 胡传芹（1980−）, 女, 博士, 副教授, 研究方向: 食品营养与安全, E-mail: huchuanqin@btbu.edu.cn。
*** 通信作者:** 王静（1976−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品营养与安全, E-mail: wangjing@th.btbu.edu.cn。

metabolism. Histopathological examination showed separation of tubular epithelial cells from the basement membrane and luminal enlargement in the exposed groups. Conclusions: Exposure to $C_{18:2}$-Me induced alterations in urinary metabolites and exerted toxic effects on rat kidneys by disrupting several metabolic pathways. Histopathological findings were consistent with the metabolomics results.

Key words: 1-linoleoyl-3-chloropropanediol; gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS); metabolomics; 3-chloro-1,2-propanediol fatty acid esters; food safety

3-氯-1,2-丙二醇脂肪酸酯(3-Chloro-1,2-propanediol fatty acid esters, 3-MCPDEs)是食品加工过程中产生的有害物质,在许多食物中均被检测出,特别是在精制食用油和婴儿配方奶粉中[1-2]。国际癌症研究机构根据毒理学报告将 3-MCPDE 列为 2B 类致癌物。2018 年,欧洲食品安全局(EFSA)将 3-MCPD 及其酯的每日可耐受摄入量(TDI)设定为每天 2 μg/kg 体重(BW)[3]。3-MCPDEs 的毒性作用,包括肾毒性、肝毒性、睾丸毒性等[4-5]。考虑到人体暴露于 3-MCPDEs 可能存在的风险,3-MCPDEs 的研究近年来受到关注。

目前对于 3-MCPDEs 的研究主要集中在形成机理、检测方法、影响因素、控制含量等方面。对 3-MCPDEs 的毒性研究相对较少,且主要集中在棕榈酸酯的研究上,通过观察实验动物的体重、脏器重量、中毒症状、组织病理学等手段进行,而对 3-MCPDEs 所引起的内源性代谢物变化的研究较为匮乏。3-氯-1,2-丙二醇亚油酸酯(1-Linoleoyl-3-chloropropanediol, $C_{18:2}$-Me)是 3-MCPDEs 中常见的一种。已有研究测得 $C_{18:2}$-Me 对小鼠口服的半数致死量(LD_{50})为 2016.3 mg/kg·BW,观察到其肾、神经、胸腺等毒性[6],但其具体代谢机制尚不清楚,这造成了对其进行暴露风险评估的困难。

代谢组学是对生物系统内小分子代谢物的大规模研究[7],可以从整体水平定性和定量地反映内外部因素对生物体代谢的影响[8]。基于质谱的代谢组学具有高灵敏度、高选择性的特点[9],对于生物样本的检测分析,能同时覆盖成百上千种小分子代谢物[10]。尿液代谢组学是代谢组学的重要分支,有很大的潜力评估肾脏功能,尿液中的分子含量在生理上与肾小球滤过和肾脏中的分子重吸收过程有关,并反映了与心脏代谢状况、肠道微生物代谢活动和饮食特征相关的多个关键生化途径[11]。目前为止,还没有利用代谢组学方法对暴露于 $C_{18:2}$-Me 的大鼠尿液进行分析的研究。

本研究采用基于 GC-MS 的非靶向代谢组学方法检测 $C_{18:2}$-Me 暴露前后大鼠尿液中的代谢物变化,筛选鉴定差异代谢物,分析代谢网络。此外,通过肾脏组织病理学观察来考查 $C_{18:2}$-Me 暴露导致的肾毒性。本研究结果将为 $C_{18:2}$-Me 的毒性机制奠定坚实的基础,为 $C_{18:2}$-Me 暴露的安全性评估提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

3-氯-1,2-丙二醇亚油酸酯 纯度≥99%,北京曼哈格生物科技有限公司;4-氯-DL-苯丙氨酸 美国 Sigma-Aldrich 公司;脲酶 酶活 2000 U/mg,百灵威科技有限公司;甲醇(色谱纯) 美国 Fisher Chemical 公司;N-甲基-N-三甲基三氟乙酰胺(N-Methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamide, MSTFA) 赛默飞世尔科技公司;三氯甲烷 国药集团化学试剂有限公司;乙酸乙酯(分析纯) 福晨化学试剂有限公司;5 周龄雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠(生产许可证号:SCXK(京)2024-0001)、大小鼠维持饲料、玉米芯垫料 斯贝福生物技术有限公司。

Agilent 5975C-7890A 气相色谱质谱联用仪 美国 Agilent 公司;QL-901 漩涡混合器 Kylin-Bell 公司;CR22N 冷冻离心机 日本株式会社日立制作所;Alpha1-4 LSCbasic 冷冻干燥机 德国 Marin Christ 公司;BSA224S-CW 电子天平 德国 Sartorius 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 动物实验与样品采集 动物实验在北京大学医学部实验动物中心 SPF 级动物实验室进行,实验室温度 23±1 ℃,相对湿度 60%±5%,12 h 光/暗循环,所有大鼠进行为期一周的适应性喂养,自由获取食物和水。动物实验获北京大学实验动物福利伦理委员会批准。适应性喂养结束后,24 只 SD 雄性大鼠随机分为三组:正常组(Normal Diet, ND)、低剂量组(Low-dose Diet, LD)和高剂量组(High-dose Diet, HD),每组 8 只。将 $C_{18:2}$-Me 溶于橄榄油中每日对大鼠进行腹腔注射给药,ND 组给予等体积(0.5 mL)纯橄榄油,LD 组和 HD 组分别给予 7 mg/kg·BW 和 70 mg/kg·BW 的 $C_{18:2}$-Me。大鼠采食和饮水不受限制。2 d 后,用代谢笼收集尿液,快速处死大鼠,收集肾脏组织。尿液用于代谢组学分析,肾脏用于组织病理学观察。

1.2.2 组织病理学观察 将大鼠肾脏组织保存在 10% 的中性福尔马林溶液中并进行石蜡包埋。切取 5 μm 厚的样品固定在载玻片上,用苏木精和伊红(H&E)染色用于组织学分析。

1.2.3 样品处理 尿液样品从−80 ℃ 冰箱中取出,在 4 ℃ 下解冻。将解冻后的样品在 4 ℃,5000 r/min 的条件下离心 15 min,取 100 μL 上清液到 1.5 mL 离心管中。将 15 μL 配好的 5 mg/mL 的脲酶水溶液

加入离心管中，涡旋 2 min，充分混匀。混匀后的样品在 37 ℃ 下水浴加热 30 min[12]。之后加入 400 μL 甲醇溶液，涡旋 3 min，使样品充分混匀，在 4 ℃ 下 13000 r/min 离心 15 min 后，取 400 μL 上清液于 1.5 mL 离心管中，用氮气将样品吹干。然后加入 10 μL 4-氯-DL-苯丙氨酸溶液冷冻干燥。冻干后样品加入 100 μL MSTFA，涡旋 2 min，超声处理 3 min 使其充分混匀，然后在 70 ℃ 下水浴衍生化 3 h[13]，水浴结束后向离心管中加入 35 μL 氯仿和 35 μL 乙酸乙酯，涡旋 3 min，超声波处理 5 min，保证样品充分反应。之后将离心管在 4 ℃，13000 r/min 条件下离心 10 min，取 100 μL 上清液转至 GC-MS 进样瓶中等待进样分析。通过汇集相等体积(20 μL)的 24 个样品制备五个质量控制样品(QC)。在检测过程中每运行 5 个样品插入一个 QC 样品以评估分析方法和系统的稳定性以及样品的可重复性。

1.2.4　GC-MS 分析条件　使用 Agilent 5975C-7890A 气相色谱质谱联用仪，色谱柱为 HP-5 毛细管柱(30 m×250 mm×0.25 μm)，载气为色谱级氦气，设置恒定流速为 1.0 mL/min[14]。色谱柱升温程序设置为：初始温度 70 ℃，维持 4 min，以 12 ℃/min 的速率升温至 100 ℃，维持 2 min，以 10 ℃/min 的速率升至 119 ℃，维持 1 min，以 4 ℃/min 的速率升温至 180 ℃，维持 2 min，以 2 ℃/min 的速率升温至 190 ℃，维持 2 min，以 10 ℃/min 的速率升温至 235 ℃，维持 2 min，以 5 ℃/min 的速率升温至 280 ℃，维持 2 min。进样口温度：280 ℃，溶剂延迟：4 min，采用不分流的进样模式。采用电子轰击电离(EI)(70 eV)，全扫描模式下的质量范围为 50~600 m/z。

1.2.5　受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic，ROC)曲线分析　采用SPSS 26.0 软件计算 ROC 曲线下面积(AUC)，用于评估差异代谢物区分 $C_{18:2}$-Me 暴露组与正常组的能力。AUC 值范围从 0 到 1，AUC 值越高，表明模型的分类性能越好。当 AUC 值大于 0.8 时，表明差异代谢物具有高度判别能力。

1.3　数据处理

使用 Agilent 的数据处理软件对原始数据进行标准化，峰面积积分后，消除噪音，对导出的数据进行峰对齐和识别，鉴定代谢物。对数据归一化后导入 SIMCA 14.1 软件进行多元统计分析。绘制 PCA 和 PLS-DA 模型图。采用 SPSS 26.0 软件进行 Mann-Whitney U 检验获得 P 值，并根据 PLS-DA 得出的 VIP>1 和 P<0.05 筛选 $C_{18:2}$-Me 暴露下 SD 大鼠尿液中的差异代谢物。GraphPad Prism 9.0 绘制箱线图，利用 Metaboanalyst 6.0(https://www.metaboanalyst.ca/)和 Cytoscape v3.7.2 软件进行代谢途径分析。通过对 KEGG 数据库中代谢物代谢途径的搜索和代谢通路分析结果，用 Adobe Illustrator 2023 软件绘制受干扰的代谢通路图并分析。

2　结果与分析

2.1　肾脏组织病理学分析

肾脏组织经 HE 染色后，细胞核呈现深蓝色，细胞质呈现出不同程度的紫红色。图 1A、B 显示，ND 组肾脏组织皮质中肾小球分布均匀，肾小球内细胞数量与基质均匀；肾小管上皮细胞圆润、饱满；泌尿小管之间结缔组织为肾间质，间质无明显增生；未见明显的坏死，未见明显的炎性细胞浸润。图 1C、D 显示，LD 组肾脏组织偶见肾小管囊性扩张，管腔增大，上皮细胞扁平化，少量肾小管腔内可见少量嗜酸性物质与脱落的上皮细胞(绿色箭头)；少量间质血管淤血(橙色箭头)。图 1E、F 显示，HD 组肾脏组织肾小囊扩张(灰色箭头)；较多肾小管上皮细胞与基底膜分离(绿色箭头)；较多肾小管轻度扩张，管腔增大，上皮细胞扁平化。从组织学变化可以看出，$C_{18:2}$-Me 对大鼠肾脏组织具有毒性作用，造成了肾损伤，与先前研究[6,15] 结果一致。

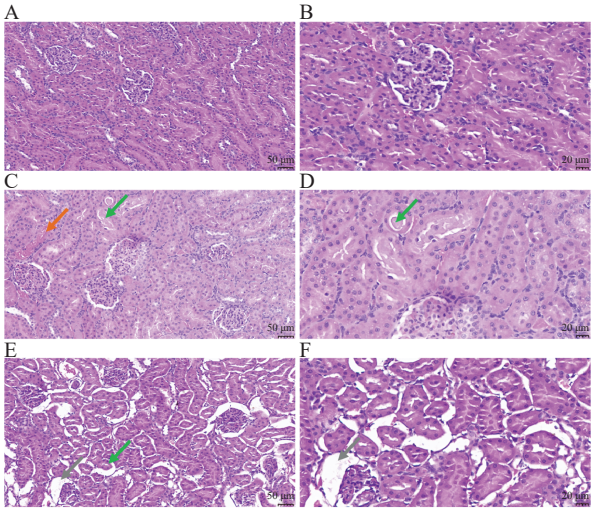


图 1　$C_{18:2}$-Me 对大鼠肾脏组织的影响

Fig.1　Effect of $C_{18:2}$-Me on rat kidney tissue

注：苏木精伊红染色(H&E)，(A)ND 组，200×；(B)ND 组，400×；(C)LD 组，200×；(D)LD 组，400×；(E)HD 组，200×；(F)HD 组，400×；橙色箭头：间质血管淤血；绿色箭头：嗜酸性物质与肾小管脱落的上皮细胞；灰色箭头：肾小囊扩张。

2.2　多变量统计分析

将 GC-MS 获得的原始数据经过处理后导入 Simca-P 14.1 软件进行多变量统计分析，结果如图 2 所示，其中图 2A、B 分别为无监督主成分分析(PCA)图、有监督偏最小二乘判别分析(PLS-DA)图。PCA 和 PLS-DA 图中 QC 样本紧密聚集在一起，表明设备稳定性高，应用方法可靠，获得的数据可靠。此外，PCA 图显示 ND、LD、HD 三组之间明显分离，模型参数为 R^2X=0.649，Q^2=0.45，PCA 模型预测能力较好，表明 $C_{18:2}$-Me 暴露对大鼠尿液的代谢谱有显著影响。PLS-DA 图中三组之间也得到了明显的分离，模型参数为 R^2X=0.641，R^2Y=0.937，Q^2=0.895。图 2C 是交叉验证检验模型(排列次数 n=999)，该模型参数为 R^2=(0.0，0.467)，Q^2=(0.0，−0.419)，

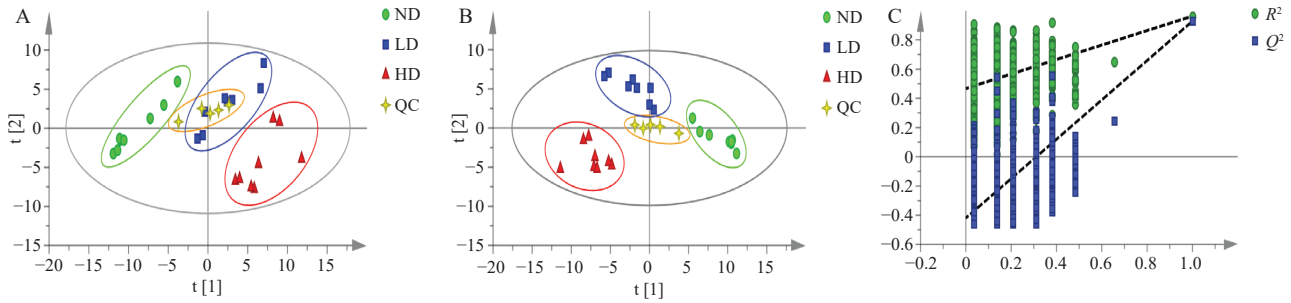


图 2　$C_{18:2}$-Me 暴露大鼠尿液的多变量分析

Fig.2　Multivariate analysis of $C_{18:2}$-Me exposed rat urine

注: A. PCA 模型评分图(R^2X=0.649, Q^2=0.45); B. PLS-DA 模型评分图(R^2X=0.641, R^2Y=0.937, Q^2=0.895); C. 999 次置换检验交叉验证结果(R^2=(0.0, 0.467), Q^2=(0.0, −0.419))。

左边生成的置换 R^2 和 Q^2 值低于右边原始 R^2 和 Q^2 值, 且 Q^2 回归线通过纵轴时为负值, 表明 PLS-DA 模型具有很好的拟合和预测能力。结果表明, $C_{18:2}$-Me 暴露显著改变了大鼠尿液的代谢谱。

2.3　差异代谢物的筛选和鉴定

通过 GC-MS 对样品进行检测和分析, 将获取的数据处理后, 根据 VIP>1 和 P<0.05 筛选大鼠尿液中具有显著差异的代谢物, 汇总至表 1, 代谢物的相对水平表示为倍数变化。与正常组相比, 共筛选出 33 种差异代谢物, 其中 25 种上调差异代谢物, 8 种下调差异代谢物。

根据 VIP>1、P<0.05 筛选差异代谢物, 箱线图可以直观地看出三组大鼠尿液中差异代谢物的含量变化。如图 3 所示为四种代表性差异代谢物的箱线图, 图中可以看出 $C_{18:2}$-Me 暴露组的 L-鼠李糖和硬脂酸含量升高, D-松醇和蔗糖含量下降。

表 1　大鼠尿液中代谢物的差异表达

Table 1　Differential metabolite expression in rat urine

序号	代谢物	RT(min)	P值	VIP	Fold Change (HD-ND)	错误发现率	趋势
1	L-乳酸	7.402	0.00078	1.13	0.31	0.0043	↓
2	甘氨酸	8.872	0.02697	1.32	0.62	0.0287	↓
3	3-羟基丁酸	9.823	0.00160	1.54	1.55	0.0028	↑
4	β-丙氨酸	10.486	0.00078	1.16	3.20	0.0037	↑
5	3-羟基异戊酸	10.924	0.00108	1.16	1.63	0.0028	↑
6	L-缬氨酸	11.099	0.00055	1.03	2.57	0.0061	↑
7	琥珀酸酐	11.662	0.00153	1.11	1.99	0.0028	↑
8	丙二酸	13.983	0.00065	1.16	2.48	0.0053	↑
9	甘油酸	14.902	0.00046	1.21	2.90	0.0150	↑
10	哌啶酸	14.99	0.02077	1.31	0.68	0.0228	↓
11	L-苏氨酸	15.828	0.00177	1.14	1.57	0.0025	↑
12	酒石酸	15.966	0.00046	1.17	2.69	0.0075	↑
13	亚硫酸	18.499	0.00163	1.39	1.87	0.0024	↑
14	二氢尿嘧啶	18.624	0.00162	1.27	2.05	0.0027	↑
15	庚二酸	21.789	0.01571	1.21	1.90	0.0179	↑
16	L-鼠李糖	23.96	0.04600	1.08	1.28	0.0460	↑
17	辛二酸	24.41	0.00150	1.06	1.93	0.0029	↑
18	磷酸	26.531	0.00305	1.14	2.06	0.0040	↑
19	柠檬酸	28.101	0.03569	1.01	1.39	0.0368	↑
20	D-松醇	28.364	0.00113	1.19	0.53	0.0027	↓
21	半乳糖酸	30.309	0.01111	1.54	2.85	0.0136	↑
22	癸二酸	31.441	0.00162	1.08	2.00	0.0025	↑
23	葡萄糖酸	32.93	0.00078	1.02	1.85	0.0032	↑
24	D-葡萄糖醛酸	33.524	0.00122	1.33	1.36	0.0025	↑
25	泛酸	33.743	0.01147	1.25	0.62	0.0135	↓
26	莽草酸	34.575	0.00071	1.32	2.73	0.0047	↑
27	β-D-吡喃葡萄糖醛酸	35.857	0.00078	1.02	2.83	0.0029	↑
28	视黄酸	39.83	0.00328	1.06	1.48	0.0042	↑
29	5-羟吲哚乙酸	39.974	0.00214	1.00	1.87	0.0029	↑

续表 1

序号	代谢物	RT(min)	*P*值	VIP	Fold Change (HD-ND)	错误发现率	趋势
30	硬脂酸	40.149	0.00113	1.04	1.76	0.0025	↑
31	蔗糖	47.505	0.00078	1.17	0.10	0.0026	↓
32	麦芽糖	48.193	0.00078	1.03	0.11	0.0023	↓
33	纤维二糖	48.912	0.00078	1.03	0.04	0.0021	↓

注: RT: 保留时间, “↑”表示与ND组相比, HD组代谢物含量上调; “↓”表示与ND组相比, HD组代谢物含量下调。Fold Change(FC): 倍数变化, 根据高剂量组和正常组的平均峰面积值计算, 其中大于1表示高剂量组代谢物的平均峰面积高于正常组, 小于1表示其平均值相对于正常组较低。

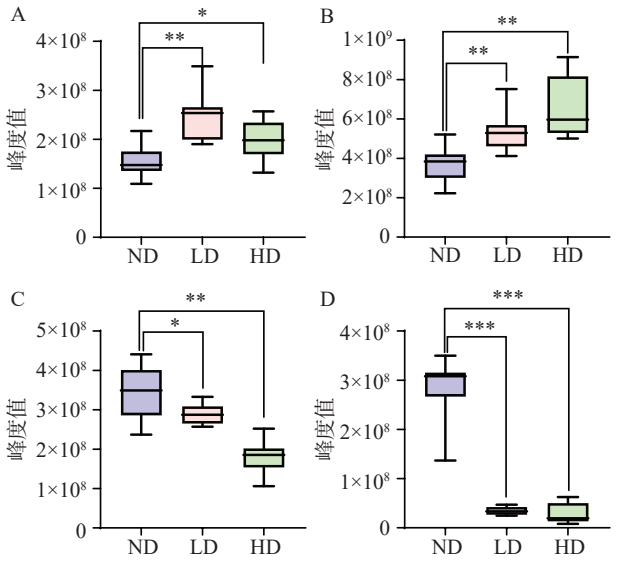


图 3　ND、LD、HD 组大鼠尿液代表性差异代谢物箱线图

Fig.3　Representative differential metabolite box plots in the urine of ND, LD, and HD groups rats

注: A. L-鼠李糖; B. 硬脂酸; C. D-松醇; D. 蔗糖。“*”P<0.05, “**”P<0.01, “***”P<0.001。

对 33 种差异代谢物进行 ROC 分析, 其结果如表 2 所示。33 种差异代谢物的 AUC 值均大于 0.8, 具有良好的诊断能力, 可以将正常组和 $C_{18:2}$-Me 暴露组进行区分。

2.4　代谢物通路分析

将筛选出的 33 种差异代谢物导入 Metaboanalyst 6.0 网站进行 Pathway Analysis 分析, 结果如图 4 和表 3 所示。从图和表中可以看出, 受 $C_{18:2}$-Me 的干扰, 大鼠尿液中代谢路径响应值大于 0.1 的有 6 条, 分别为: 1.*β*-丙氨酸代谢(*β*-Alanine metabolism)、2.硫代谢(Sulfur metabolism)、3.甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢(Glycine, serine and threonine metabolism)、4.视黄醇代谢(Retinol metabolism)、5.乙醛酸和二羧酸代谢(Glyoxylate and dicarboxylate metabolism)、6.淀粉和蔗糖代谢(Starch and sucrose metabolism)。结果表明, $C_{18:2}$-Me 对大鼠尿液的氨基酸代谢、能量代谢等多种代谢途径均产生了干扰, 其中对 *β*-丙氨酸代谢的影响最大。由图 5 可以看出该代谢通路涉及嘧啶降解通路、肌肽合成通路、泛酸合成通路、丙酸代谢通路等, 在代谢网络中起重要的桥梁作用, 连接了核苷酸代谢、能量代谢和抗氧化系统。总之, 结果表明 $C_{18:2}$-Me 的暴露引发了一些代谢途径的扰动。

表 2　差异代谢物的受试者工作特征曲线参数

Table 2　Receiver operating characteristic curve parameters of differential metabolites

代谢物名称	AUC	标准误差	Sig.	渐近95%置信区间	
				下限	上限
L-乳酸	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
甘氨酸	0.828	0.115	0.027	0.602	1.000
3-羟基丁酸	0.969	0.039	0.002	0.892	1.000
β-丙氨酸	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
3-羟基异戊酸	0.984	0.025	0.001	0.936	1.000
L-缬氨酸	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
琥珀酸酐	0.969	0.039	0.002	0.892	1.000
丙二酸	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
甘油酸	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
哌啶酸	0.844	0.100	0.021	0.648	1.000
L-苏氨酸	0.953	0.049	0.002	0.858	1.000
酒石酸	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
亚硫酸	0.969	0.039	0.002	0.892	1.000
二氢尿嘧啶	0.969	0.039	0.002	0.892	1.000
庚二酸	0.859	0.095	0.016	0.672	1.000
L-鼠李糖	0.797	0.120	0.046	0.561	1.000
辛二酸	0.969	0.039	0.002	0.892	1.000
磷酸	0.938	0.066	0.003	0.808	1.000
柠檬酸	0.813	0.118	0.036	0.581	1.000
D-松醇	0.984	0.025	0.001	0.936	1.000
半乳糖酸	0.875	0.117	0.012	0.646	1.000
癸二酸	0.969	0.039	0.002	0.892	1.000
葡萄糖酸	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
D-葡萄糖醛酸	0.969	0.039	0.002	0.892	1.000
泛酸	0.875	0.097	0.012	0.685	1.000
莽草酸	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
β-D-吡喃葡萄糖醛酸	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
视黄酸	0.938	0.066	0.003	0.808	1.000
5-羟吲哚乙酸	0.953	0.053	0.002	0.850	1.000
硬脂酸	0.984	0.025	0.001	0.936	1.000
蔗糖	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
麦芽糖	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000
纤维二糖	1.000	0.000	0.001	1.000	1.000

利用 KEGG 数据库和 MetaMapp 对差异代谢物及其相关代谢途径进行分析, 通过 CytoScape 绘制代谢路径图, 结果如图 6 所示。图中涉及氨基酸代谢、碳水化合物代谢、能量代谢、脂肪酸代谢、核苷酸代谢和其他代谢。33 种差异代谢物中有上调代谢物, 也有下调代谢物, 所有上调差异代谢物中 *β*-丙氨酸(*β*-Alanine)变化最大, 所有下调差异代谢物中纤维二糖(Cellobiose)变化最大。这表明与 *β*-丙氨酸和

表 3 使用 MetaboAnalyst 6.0 进行差异代谢物通路分析结果

Table 3 Results of differential metabolite pathway analysis using MetaboAnalyst 6.0

通路名称	通路中代谢物总数	匹配的差异代谢物数量	原始P值	-log(P)	Holm校正	错误发现率	响应值
泛酸和辅酶A生物合成	20	4	5.05×10^{-9}	8.30	1.36×10^{-7}	8.11×10^{-8}	0.0816
甘油酯代谢	16	1	6.01×10^{-9}	8.22	1.56×10^{-7}	8.11×10^{-8}	0.0935
半乳糖代谢	27	1	4.39×10^{-8}	7.36	1.10×10^{-6}	3.95×10^{-7}	0.0389
戊糖磷酸途径	22	2	2.22×10^{-7}	6.65	5.33×10^{-6}	1.50×10^{-6}	0.0484
β-丙氨酸代谢	21	2	4.92×10^{-7}	6.31	1.08×10^{-5}	1.83×10^{-6}	0.4552
嘧啶代谢	39	2	4.92×10^{-7}	6.31	1.08×10^{-5}	1.83×10^{-6}	0.0250
淀粉和蔗糖代谢	18	3	1.67×10^{-5}	4.78	2.84×10^{-4}	4.08×10^{-5}	0.1233
色氨酸代谢	41	2	1.25×10^{-4}	3.90	1.74×10^{-3}	2.40×10^{-4}	0.0159
硫代谢	8	1	1.15×10^{-3}	2.94	1.27×10^{-2}	1.79×10^{-3}	0.3192
视黄醇代谢	16	1	1.19×10^{-3}	2.92	1.27×10^{-2}	1.79×10^{-3}	0.2275
甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢	34	2	1.32×10^{-3}	2.88	1.27×10^{-2}	1.89×10^{-3}	0.3077
谷胱甘肽代谢	28	1	6.81×10^{-3}	2.17	5.45×10^{-2}	7.99×10^{-3}	0.0887
初级胆汁酸生物合成	46	1	6.81×10^{-3}	2.17	5.45×10^{-2}	7.99×10^{-3}	0.0224
硫辛酸代谢	28	1	6.81×10^{-3}	2.17	5.45×10^{-2}	7.99×10^{-3}	0.0017
乙醛酸和二羧酸代谢	32	3	2.03×10^{-2}	1.69	6.10×10^{-2}	2.05×10^{-2}	0.2169
柠檬酸循环(TCA循环)	20	1	2.04×10^{-2}	1.69	6.10×10^{-2}	2.05×10^{-2}	0.0904

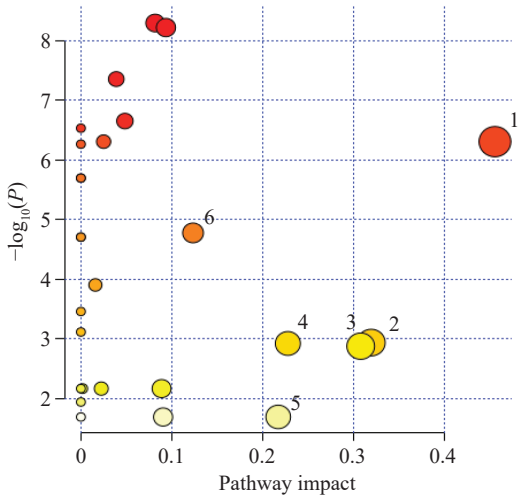


图 4 代谢途径富集分析

Fig.4 Enrichment analysis of metabolic pathways

注: 1.β-丙氨酸代谢; 2.硫代谢; 3.甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢; 4.视黄醇代谢; 5.乙醛酸和二羧酸代谢; 6.淀粉和蔗糖代谢。

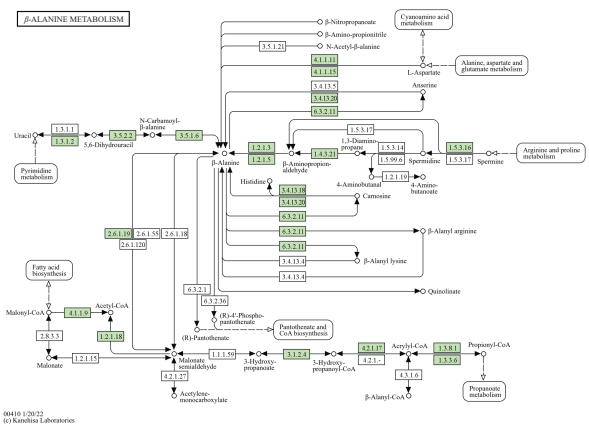


图 5 β-丙氨酸代谢路径图

Fig.5 β-Alanine metabolic pathway diagram

注: 绿色矩形框为物种特异性通路。

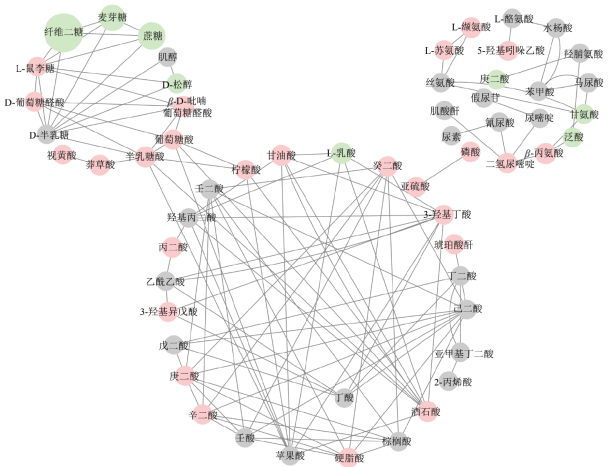


图 6 高剂量组和正常组之间差异代谢物的相关网络图

Fig.6 Correlation network diagrams of differential metabolites in high-dose group and normal group

注: 代谢通路由 MetaMapp 产生, 并由 Cytoscape 绘制。粉色表示上调, 绿色表示下调, 灰色表示没有显著变化的代谢物, 节点大小与高剂量组和正常组之间倍数变化程度(Fold Change, FC)呈正相关, 灰色线为两种代谢物之间的关系。

纤维二糖相关的途径受到较大的影响, 如 β-丙氨酸代谢和淀粉和蔗糖代谢。

此外, 为了更直观地展示 $C_{18:2}$-Me 暴露下代谢物和代谢途径的变化, 本文构建了大鼠尿液差异代谢物相互作用图(图 7)。该图系统整合了高剂量组与正常组大鼠尿液中显著改变的代谢物和代谢途径, 并展示了代谢物间的相互作用, 为阐释 $C_{18:2}$-Me 暴露的代谢机理提供了可视化依据。代谢途径信息由 KEGG 数据库获得, 显著变化的代谢物与表 1 中差异代谢物一致, 代谢路径与图 4 中响应值大于 0.1 的路径一致。

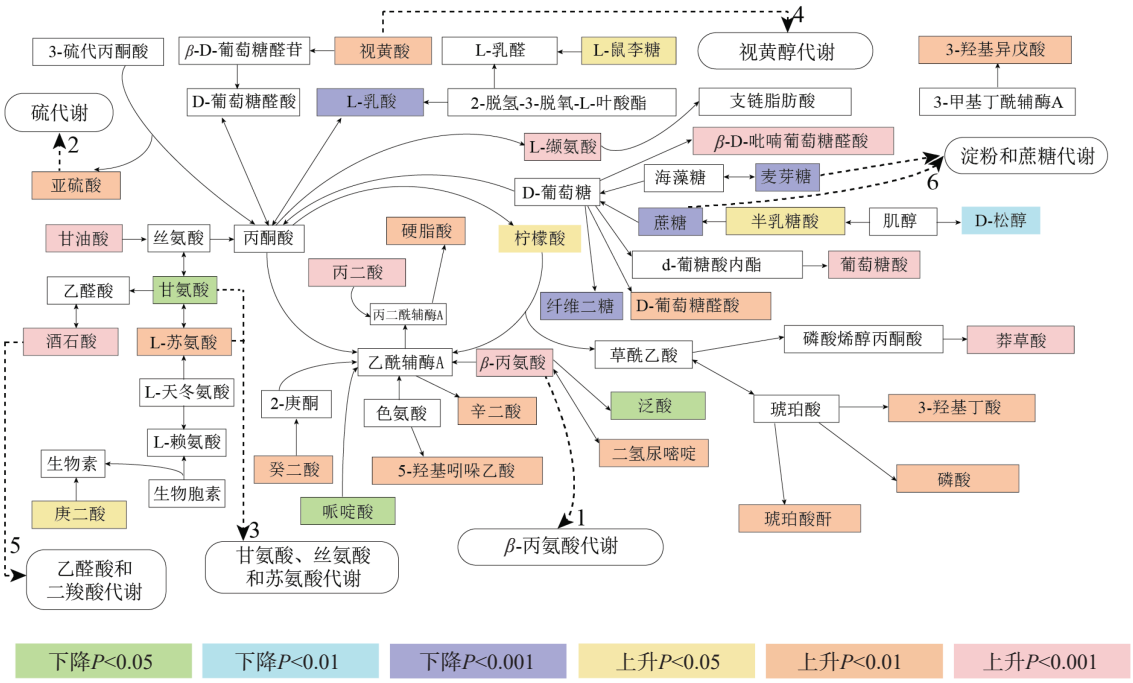


图 7　高剂量组和正常组之间大鼠尿液差异代谢物之间的相互作用

Fig.7　Interaction between differential metabolites in rat urine between high-dose group and normal group

注：带颜色的矩形框代表具有显著变化的差异代谢物，圆角带数字矩形框代表响应值大于 0.1 的重要代谢路径。

3　讨论与结论

β-丙氨酸可以由机体产生，是肌肽和其他化学物质的一部分，在体内起缓冲酸的作用。而肌肽具有抗氧化特性、免疫增强和神经递质等作用[16]。二氢尿嘧啶是尿嘧啶分解代谢的关键中间体[17]，本研究中暴露组与正常组之间嘧啶代谢路径受到影响（表 3），而且暴露组与正常组之间变化最大的代谢路径是 β-丙氨酸代谢（图 4），该代谢路径也涉及嘧啶代谢路径（图 5）。因此，暴露组中 β-丙氨酸、二氢尿嘧啶含量升高可说明 β-丙氨酸代谢、嘧啶代谢路径紊乱。L-缬氨酸是必需的支链氨基酸（BCAA），在蛋白质合成和能量代谢中起着关键作用[18]，是调节葡萄糖、脂质和蛋白质代谢的信号分子[19]。此外，BCAA 水平在器官间代谢串扰中起关键作用，其分解代谢失调可能在多种代谢疾病中起重要作用[20]。BCAA 代谢产物可以进入三羧酸循环进行氧化供能。当机体能量需求增加时，BCAA 的氧化供能作用可能会增强。因此，暴露组中 L-缬氨酸含量上升说明机体代谢紊乱，能量需求增加。

甘氨酸是生成谷胱甘肽的重要原料之一[21]，而谷胱甘肽是体内最重要的抗氧化剂，具有重要的功能，包括抗氧化保护、解毒、氧化还原稳态、细胞信号传导等[22]。当机体面临氧化应激时，谷胱甘肽的合成可能会增加，从而消耗更多的甘氨酸，导致尿液中甘氨酸含量下降。苏氨酸是一种重要的生物活性分子，对蛋白质合成、能量代谢和营养吸收具有重要的介导作用[23]。苏氨酸的代谢涉及多种酶和调控因子的参与，这些酶和调控因子共同协作，确保苏氨酸能够按照机体的需求进行代谢和利用。此外，由图 4 可知，暴露组与正常组之间变化最显著的途径之一是甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢。因此，暴露组中甘氨酸含量下降、苏氨酸含量上升也表明了甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢途径的紊乱。

亚硫酸可增加细胞内半胱氨酸和谷胱甘肽的水平，以保护神经元免受氧化应激[24]。因此，暴露组大鼠尿液中亚硫酸含量升高，与大鼠产生氧化应激（与甘氨酸含量下降得到相互印证）及硫代谢途径紊乱（图 4）有关。哌啶酸是赖氨酸的代谢产物，是免疫的重要调节剂[25]，哌啶酸具有抑制脂肪堆积、减少氧化应激和炎症以及表现出抗肿瘤特性等优点[26]。有研究表明，糖尿病视网膜病变患者的哌啶酸水平显著降低[26]。大鼠体内哌啶酸含量显著下降可能是由于 $C_{18:2}$-Me 的暴露，其免疫能力受到损伤导致。

甘油酸是生物体内的一种重要代谢物，它参与脂肪代谢过程，是脂肪分解和合成的重要中间产物。此外，甘油酸还参与其他生物过程，如能量代谢、信号传导等。3-羟基丁酸是酮体的主要成分之一，而酮体是一种内源性代谢物，除了作为影响能量稳态的代谢产物和底物之外，还激发了许多非规范的信使功能，作为蛋白质翻译后修饰的驱动因素以及炎症和氧化应激的调节剂[27]。大鼠尿液中甘油酸、3-羟基丁酸含量上升可能是大鼠产生炎症反应以及能量代谢发生紊乱导致。丙二酸是一种二羧酸，是从头脂肪生成（脂肪酸合成）的生物标志物[28]，可以干扰三羧酸循环中琥珀酸向延胡索酸的转化过程，从而影响机体的能量代谢[29]。当大鼠机体能量需求增加时，三羧酸循环可能会加速，导致尿液中丙二酸的排泄量增加。

硬脂酸是一种饱和长链脂肪酸，可以促进脂质

合成和信号传导[30]。而长链脂肪酸的积累是脂肪分解的标志[31]。也有研究表明,脂肪酸的积累与肾功能受损有关[32]。因此,暴露组大鼠尿液中硬脂酸含量显著上升可能与其诱导的肾功能受损有关。庚二酸、辛二酸、癸二酸都是脂肪族二元酸。庚二酸、辛二酸在生物体内可以通过一系列酶促反应进行代谢,代谢过程中可能伴随着能量的释放。癸二酸可以由 C_{10} ω-氧化直接内源性产生,也可以和十二烷二酸通过生物体内长链二羧酸的 β-氧化间接形成[33]。其分解代谢也是通过脂肪酸 β-氧化途径进行,以满足细胞代谢的能量需求[34]。暴露组大鼠尿液中庚二酸、辛二酸、癸二酸水平显著升高可能是能量代谢紊乱导致的。

蔗糖、麦芽糖、纤维二糖均属于二糖,蔗糖可以在蔗糖酶的作用下水解为葡萄糖和果糖,麦芽糖和纤维二糖可以分别在麦芽糖酶、纤维二糖酶的作用下水解为两分子葡萄糖。同时葡萄糖是葡萄糖酸和葡萄糖醛酸的前体。葡萄糖醛酸具有抗炎和抗菌作用,在肝病的医学治疗中具有重要应用[35]。其代谢参与细胞解毒、细胞外基质重塑以及细胞粘附和迁移[36]。而葡萄糖是大多数哺乳动物细胞的通用燃料[37],可以参加糖酵解、柠檬酸循环(TCA 循环)、氧化磷酸化等途径[38−40]。糖酵解可分解葡萄糖以产生三磷酸腺苷(ATP)和生物质前体[41]。研究表明,在凋亡细胞的吞噬过程中以及炎症刺激激活巨噬细胞时,糖酵解速率显著增加[42]。葡萄糖进入糖酵解途径被分解为丙酮酸,它可以在乳酸脱氢酶的作用下产生乳酸,还可以通过线粒体丙酮酸转运载体的作用运输到线粒体,通过 TCA 循环氧化分解,生成二氧化碳、水和大量能量。乳酸可以以两种立体异构体存在,L-乳酸和 D-乳酸,前者是机体中的主要对映体[43],可以作为葡萄糖、脂肪酸和一些氨基酸的生物合成的基石[44],还可以在细胞信号传导中发挥作用[45],作为抗病毒免疫的天然抑制剂[46]。有研究表明,L-乳酸水平失调会导致细胞氧化应激和细胞凋亡[47],也会对认知能力产生重要影响[48]。哺乳动物大部分能量是通过 TCA 代谢产生的[49]。同时,在线粒体内膜上,通过氧化磷酸化过程,可将 TCA 循环产生的 NADH 和 FADH2 中的能量转化为 ATP。故氧化磷酸化过程能够有效调节细胞内热量和 ATP 的能量代谢[50]。与正常组相比,$C_{18:2}$-Me 暴露组中蔗糖、麦芽糖、纤维二糖、L-乳酸含量下降,而葡萄糖酸和葡萄糖醛酸含量上升可能是因为大鼠体内能量紊乱,糖酵解速率加快,进而影响 TCA 循环、氧化磷酸化等途径导致。

半乳糖酸是 D-半乳糖的醛基氧化产物。在大鼠体内,D-半乳糖主要通过半乳糖醛酸(Leloir)途径进行代谢,该途径涉及一系列酶的催化作用,包括半乳糖激酶(GalK)、半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶(GALT)、UDP-半乳糖表异构酶(UDP-galactose 4'-epimerase)等[51]。这些酶共同将 D-半乳糖转化为葡萄糖-1-磷酸,进而进入糖酵解途径进行能量代谢[52]。暴露组中半乳糖酸含量升高说明大鼠糖酵解途径异常,能量需求增加。有研究[53] 发现许多葡萄糖代谢相关蛋白受 3-MCPD 及其二棕榈酸酯调节。这一结果与本研究中多种葡萄糖相关物质含量变化相一致。

柠檬酸在 TCA 循环中起着核心作用,该循环参与将碳水化合物、脂质和蛋白质转化为二氧化碳和水的最后步骤,产生细胞生长、运动、化学合成和其他生物功能所需的能量[54]。柠檬酸含量升高表明大鼠能量需求增加。D-松醇是肌醇类活性分子,具有胰岛素调节、抗氧化、抗菌等特性[55-56],被认为是糖尿病治疗中的一种生物活性化合物,可以促进身体利用胰岛素加速葡萄糖代谢[57]。同时,D-松醇可以通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调节氧化应激,保护肾脏免受纤维化[58]。暴露组中 D-松醇含量下降可使大鼠产生氧化应激,对肾脏产生损害。磷酸盐参与骨骼的构成、能量的储存和传递以及细胞信号传导等多种生理过程,而肾脏可以调节磷酸盐平衡稳态[59]。磷酸水平不平衡可能是因为肾脏受到损伤。

泛酸是所有生物系统必不可少的代谢产物[60],是辅酶 A(CoA)生物合成的前体。泛酸激酶磷酸化泛酸是 CoA 生物合成途径的第一步也是限速步骤[61]。而 CoA 是一种必需的细胞辅因子,在关键代谢途径中携带羧酸底物,包括柠檬酸循环、甾醇生物合成、氨基酸代谢以及脂肪酸生物合成和氧化[62]。而且,由 KEGG 数据库可知,泛酸参与 β-丙氨酸代谢、泛酸和辅酶 A 生物合成通路,根据图 4 和表 3 可知两个通路均发生变化。因此,暴露组中泛酸含量下降说明大鼠体内 β-丙氨酸代谢、泛酸和辅酶 A 生物合成紊乱,代谢需求增加。生物素是一种重要的水溶性维生素,它在体内参与多种羧化酶的辅酶构成,这些酶在脂肪、蛋白质和碳水化合物的代谢中起着关键作用。当生物素缺乏时,这些酶的活性会受到影响,导致代谢过程受阻。而 3-羟基异戊酸是体内的一种代谢产物,其正常代谢需要生物素的参与。在生物素充足的情况下,3-羟基异戊酸能够被正常代谢和排泄。然而,当生物素不足时,其代谢会受到阻碍,导致其在体内的积累,并通过尿液排出。3-羟基异戊酸的尿排泄是生物素缺乏的早期和敏感指标[63]。因此,暴露组中 3-羟基异戊酸含量升高可能是生物素缺乏导致。

综上结果表明,$C_{18:2}$-Me 可影响碳水化合物、脂肪酸、氨基酸等代谢过程。与 Yang 等[64] 发现 3-MCPD-1-单油酸酯和 3-MCPD-1-单硬脂酸酯可能对内源性碳水化合物、氨基酸、脂类和脂肪酸的生物合成和代谢以及 TCA 循环产生影响的结果相一致。

采用非靶向代谢组学方法研究 $C_{18:2}$-Me 对大鼠尿液的毒性影响,共筛选出 33 种差异代谢物,其中 25 种上调差异代谢物,8 种下调差异代谢物。通过通路分析,发现了 6 条主要干扰通路,分别为 β-丙氨

酸代谢、硫代谢、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、视黄醇代谢、乙醛酸和二羧酸代谢、淀粉和蔗糖代谢。组织病理学观察表明 $C_{18:2}$-Me 具有肾毒性，验证了代谢组学的分析结果。本研究为进一步阐明 3-氯-1,2-丙二醇亚油酸酯的毒性机制奠定了基础。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] OEY S B, van der FELS-KLERX H J, FOGLIANO V, et al. Chemical refining methods effectively mitigate 2-MCPD esters, 3-MCPD esters, and glycidyl esters formation in refined vegetable oils[J]. Food Research International, 2022, 156: 111137.

[2] ZHANG M M, OLAJIDE T M, CAO W M. Automated methods for the determination of 2- and 3-monochloropropanediol (MCPD) esters and glycidyl esters in milk powder products by gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS) and risk assessment[J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2023, 116: 105084.

[3] KNUTSEN H K, ALEXANDER J, BARREGÅRD L, et al. Update of the risk assessment on 3-monochloropropane diol and its fatty acid esters[J]. EFSA Journal, 2018, 16(1): e05083.

[4] YANG Puyu, ZHANG Yaqiong, LI Yanfang, et al. Proteomic analyses of 3-monochloropropanediol 1-monooleate and 1-monostearate induced testicular toxicity in a 90 day Sprague-Dawley rats' study[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(15): 4542−4549.

[5] HUANG Guoren, XUE Jinli, SUN Xiangjun, et al. Necroptosis in 3-chloro-1, 2-propanediol (3-MCPD)-dipalmitate-induced acute kidney injury *in vivo* and its repression by miR-223-3p[J]. Toxicology, 2018, 406-407: 33-43.

[6] LIU Man, LIU Jie, WU Yizhen, et al. Preparation of five 3-MCPD fatty acid esters, and the effects of their chemical structures on acute oral toxicity in Swiss mice[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2017, 97(3): 841−848.

[7] BAI S T, GONZALEZ-VASQUEZ P, TORRES-CALZADA C, et al. Development of a point-of-care colorimetric metabolomic sensor platform[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2024, 253: 116186.

[8] WU Weihao, ZHANG Lizhu, ZHENG Xuan, et al. Emerging applications of metabolomics in food science and future trends[J]. Food Chemistry: X, 2022, 16: 100500.

[9] XU Dongyuan, DAI Xuan, ZHANG Le, et al. Mass spectrometry for biomarkers, disease mechanisms, and drug development in cerebrospinal fluid metabolomics[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2024, 173: 117626.

[10] HU Chuanqin, SONG Xinyu, WANG Jing, et al. Untargeted metabolite profiling reveals metabolic disorders in livers of rats with mepiquat exposure[J]. Journal of Food Science, 2025, 90(1): e17589.

[11] LI T Q, IHANUS A, OHUKAINEN P, et al. Clinical and biochemical associations of urinary metabolites: Quantitative epidemiological approach on renal-cardiometabolic biomarkers[J]. International Journal of Epidemiology, 2024, 53(1): dyad162.

[12] LI Guangxi, DUAN Yuanyuan, WANG Yi, et al. Potential urinary biomarkers in young adults with short-term exposure to particulate matter and bioaerosols identified using an unbiased metabolomic approach[J]. Environmental Pollution, 2022, 305: 119308.

[13] HU Chuanqin, SONG Xinyu, SHAO Zhenzhen, et al. Untargeted metabolite profiling of adipose tissue in rats exposed to mepiquat[J]. Foods, 2023, 12(4): 867.

[14] XU Min, WU Ruixia, LIANG Yuan, et al. Protective effect and mechanism of Qishiwei Zhenzhu pills on cerebral ischemia-reperfusion injury via blood-brain barrier and metabonomics[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 131: 110723.

[15] MOSSOBA M E, MAPA M S T, SPRANDO J, et al. Evaluation of transporter expression in HK-2 cells after exposure to free and ester-bound 3-MCPD[J]. Toxicology Reports, 2021, 8: 436−442.

[16] TREXLER E T, SMITH-RYAN A E, STOUT J R, et al. International society of sports nutrition position stand: Beta-alanine [J]. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2015, 12(1): 30.

[17] van den WILDENBERG S A H, STRENG A S, van den BROEK R, et al. Quantification of uracil, dihydrouracil, thymine and dihydrothymine for reliable dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) phenotyping critically depend on blood and plasma storage conditions[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2022, 221: 115027.

[18] LIANG Y S, PAN C, YIN T, et al. Branched-chain amino acid accumulation fuels the senescence-associated secretory phenotype[J]. Advanced Science, 2024, 11(2): 2303489.

[19] NIE Cunxi, HE Ting, ZHANG Wenju, et al. Branched chain amino acids: Beyond nutrition metabolism[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(4): 954.

[20] VANWEERT F, SCHRAUWEN P, PHIELIX E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes[J]. Nutrition & Diabetes, 2022, 12: 35.

[21] JIN E S, MALLOY C R, SHARMA G, et al. Glycerol as a precursor for hepatic *de novo* glutathione synthesis in human liver[J]. Redox Biology, 2023, 63: 102749.

[22] LAPENNA D. Glutathione and glutathione-dependent enzymes: From biochemistry to gerontology and successful aging[J]. Ageing Research Reviews, 2023, 92: 102066.

[23] TANG Qi, TAN Peng, MA Ning, et al. Physiological functions of threonine in animals: Beyond nutrition metabolism[J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2592.

[24] KIMURA Y, SHIBUYA N, KIMURA H. Sulfite protects neurons from oxidative stress[J]. British Journal of Pharmacology, 2019, 176(4): 571−582.

[25] LIU Yingjian, LIU Jue, HE Huafeng, et al. Characterizing the metabolic divide: Distinctive metabolites differentiating CAD-T2DM from CAD patients[J]. Cardiovascular Diabetology, 2024, 23(1): 14.

[26] LUO Liying, CAI Yuying, JIANG Yanyun, et al. Pipecolic acid mitigates ferroptosis in diabetic retinopathy by regulating GPX4-YAP signaling[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 169: 115895.

[27] NELSON A B, QUEATHEM E D, PUCHALSKA P, et al. Metabolic messengers: Ketone bodies[J]. Nature Metabolism, 2023, 5(12): 2062−2074.

[28] JALA A, DUTTA R, JOSYULA J V N, et al. Environmental phenol exposure associates with urine metabolome alteration in young Northeast Indian females[J]. Chemosphere, 2023, 317: 137830.

[29] SORBY-ADAMS A, PRIME T A, MILJKOVIC J L, et al. A model of mitochondrial superoxide production during ischaemia-reperfusion injury for therapeutic development and mechanistic understanding[J]. Redox Biology, 2024, 72: 103161.

[30] YANG Xiaoru, LU Xinyue, WANG Liping, et al. Stearic acid promotes lipid synthesis through CD36/Fyn/FAK/mTORC1 axis in bovine mammary epithelial cells[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 253: 127324.

[31] ZHANG Meng, ZHOU Wanhui, CAO Yu, et al. O-GlcNAcylation regulates long-chain fatty acid metabolism by inhibiting ACOX1 ubiquitination-dependent degradation[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 266: 131151.
[32] RINALDI A, LAZARETH H, POINDESSOUS V, et al. Impaired fatty acid metabolism perpetuates lipotoxicity along the transition to chronic kidney injury[J]. JCI Insight, 2022, 7(18): e161783.
[33] RANEA-ROBLES P, VIOLANTE S, ARGMANN C, et al. Murine deficiency of peroxisomal l-bifunctional protein (EHHADH) causes medium-chain 3-hydroxydicarboxylic aciduria and perturbs hepatic cholesterol homeostasis[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2021, 78(14): 5631−5646.
[34] LIAO Z R, ALROSAN M, ALU'DATT M H, et al. 10-Hydroxy decanoic acid, trans-10-hydroxy-2-decanoic acid, and sebacic acid: Source, metabolism, and potential health functionalities and nutraceutical applications[J]. Journal of Food Science, 2024, 89(7): 3878−3893.
[35] HU Haibo, LI Jiawen, JIANG Wankui, et al. Strategies for the biological synthesis of D-glucuronic acid and its derivatives[J]. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 2024, 40(3): 94.
[36] GAO Qingzhu, CHENG Bin, CHEN Chang, et al. Dysregulated glucuronic acid metabolism exacerbates hepatocellular carcinoma progression and metastasis through the TGFβ signalling pathway[J]. Clinical and Translational Medicine, 2022, 12(8): e995.
[37] KLIP A, BOCK K D, BILAN P J, et al. Transcellular barriers to glucose delivery in the body[J]. Annual Review of Physiology, 2024, 86: 149−173.
[38] WEI Yao, MIAO Qianqian, ZHANG Qian, et al. Aerobic glycolysis is the predominant means of glucose metabolism in neuronal somata, which protects against oxidative damage[J]. Nature Neuroscience, 2023, 26(12): 2081−2089.
[39] TARANTINO R, JENSEN H M, WALDMAN S D. Elevated nutrient availability enhances chondrocyte metabolism and biosynthesis in tissue-engineered cartilage[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2024, 32(7): 895−906.
[40] WU Jie, LIU Nian, CHEN Jing, et al. The tricarboxylic acid cycle metabolites for cancer: Friend or enemy[J]. Research, 2024, 7: 0351.
[41] LAW R C, NURWONO G, PARK J O. A parallel glycolysis provides a selective advantage through rapid growth acceleration[J]. Nature Chemical Biology, 2024, 20(3): 314−322.
[42] ANGELIM M K S C, MORAES-VIEIRA P M. Glycolysis modulates efferocytosis in a noncanonical manner[J]. Nature Metabolism, 2023, 5(3): 360−361.
[43] HARIO S, LE G N T, SUGIMOTO H, et al. High-performance genetically encoded green fluorescent biosensors for intracellular L-lactate[J]. ACS Central Science, 2024, 10(2): 402−416.
[44] WANG Aoxue, ZOU Yejun, LIU Shuning, et al. Comprehensive multiscale analysis of lactate metabolic dynamics *in vitro* and *in vivo* using highly responsive biosensors[J]. Nature Protocols, 2024, 19(5): 1311−1347.
[45] MOSIENKO V, TESCHEMACHER A G, KASPAROV S. Is L-lactate a novel signaling molecule in the brain?[J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2015, 35(7): 1069−1075.
[46] ZHANG Weina, WANG Guihua, XU Zhigang, et al. Lactate is a natural suppressor of RLR signaling by targeting MAVS[J]. Cell, 2019, 178(1): 176-189. e15.
[47] DONG M J, YI Q Q, SHEN D J, et al. A combined metabolomics and molecular biology approach to reveal hepatic injury and underlying mechanisms after chronic L-lactate exposure in mice[J]. Computational and Structural Biotechnology Journal, 2022, 20: 3935−3945.
[48] XIE Jiaojiao, YAN Jiapin, JI Keru, et al. Fibroblast growth factor 21 enhances learning and memory performance in mice by regulating hippocampal L-lactate homeostasis[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 271: 132667.
[49] BARTMAN C R, WEILANDT D R, SHEN Y H, et al. Slow TCA flux and ATP production in primary solid tumours but not metastases[J]. Nature, 2023, 614(7947): 349−357.
[50] GE Haoying, DU Jianjun, ZHENG Jiazhu, et al. L-Cysteine-triggered regulation of the mitochondrial energy metabolism to enhance chemotherapy of triple-negative breast cancer[J]. ACS Materials Letters, 2024, 6(3): 1050−1058.
[51] PASQUALI M, YU C L, COFFEE B. Laboratory diagnosis of galactosemia: A technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. Genetics in Medicine, 2018, 20(1): 3−11.
[52] KAREEM B O, GAZIOGLU O, MUELLER BROWN K, et al. Environmental and genetic regulation of *Streptococcus pneumoniae* galactose catabolic pathways[J]. Nature Communications, 2024, 15: 5171.
[53] BRAEUNING A, SAWADA S, OBEREMM A, et al. Analysis of 3-MCPD- and 3-MCPD dipalmitate-induced proteomic changes in rat liver[J]. Food and Chemical Toxicology, 2015, 86: 374−384.
[54] XU H, YAN S, GERHARD E, et al. Citric acid: A nexus between cellular mechanisms and biomaterial innovations[J]. Advanced Materials, 2024, 36(32): 2402871.
[55] AZAB A. D-pinitol: Active natural product from carob with notable insulin regulation[J]. Nutrients, 2022, 14(7): 1453.
[56] PANDI A, SATTU K, KALAPPAN V M, et al. Pharmacological effects of D-pinitol-A comprehensive review[J]. Journal of Food Biochemistry, 2022, 46(10): e14282.
[57] GAO Yunfeng, ZHANG Mengna, WU Tianchen, et al. Effects of D-pinitol on insulin resistance through the PI3K/Akt signaling pathway in type 2 diabetes mellitus rats[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63(26): 6019−6026.
[58] KOH E, KIM S, KIM M, et al. D-Pinitol alleviates cyclosporine A-induced renal tubulointerstitial fibrosis via activating Sirt1 and Nrf2 antioxidant pathways[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2018, 41(4): 1826−1834.
[59] ZHOU W, SIMIC P, ZHOU I Y, et al. Kidney glycolysis serves as a mammalian phosphate sensor that maintains phosphate homeostasis[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2023, 133(8): e164610.
[60] WEBB M E, SMITH A G, ABELL C. Biosynthesis of pantothenate[J]. Natural Product Reports, 2004, 21(6): 695.
[61] SUBRAMANIAN C, YUN M K, YAO J W, et al. Allosteric regulation of mammalian pantothenate kinase[J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(42): 22302−22314.
[62] TANGALLAPALLY R, SUBRAMANIAN C, YUN M K, et al. Development of brain penetrant pyridazine pantothenate kinase activators[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2024, 67(16): 14432−14442.
[63] LIU Shu, ZHANG Ye, DENG Zhi, et al. Delayed biotin therapy in a child with atypical profound biotinidase deficiency: Late arrival of the truth and a lesson worth thinking[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(12): 10239.
[64] YANG Puyu, HU Jinyu, LIU Junchen, et al. Ninety-day nephrotoxicity evaluation of 3-MCPD 1-monooleate and 1-monostearate exposures in male Sprague Dawley rats using proteomic analysis[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(9): 2765−2772.