

# 基于非靶向代谢组学探讨镍钴锰酸锂 对人支气管上皮细胞损伤的作用机制

洗思敏<sup>1,2</sup>, 邓耀棠<sup>2</sup>, 李国樑<sup>2</sup>, 吴幼仪<sup>2</sup>, 周家圳<sup>2</sup>, 赵志强<sup>2</sup>, 易沐诗<sup>2</sup>, 胡悦<sup>2</sup>, 刘莉莉<sup>1,2</sup>

1. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510080; 2. 广东省职业病防治院毒理实验所, 广东 广州 510300

**摘要:**目的 探究镍钴锰酸锂(NCM)对人支气管上皮细胞(BEAS-2B)代谢途径的影响。方法 采用 MTS 法检测 NCM 对 BEAS-2B 细胞活力的影响, 确定染毒浓度为 0、50、100 和 200  $\mu\text{g/ml}$ 。染毒 48 h 后收集细胞样本。采用超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱技术(UPLC-Q-TOF-MS)检测各剂量组胞内代谢物, 采用偏最小二乘判别分析(PLS-DA)研究代谢谱变化。以变量投影重要度值(VIP) $>1$  为标准筛选差异代谢物, 并对其进行通路富集分析。采用透射电镜、JC-1 荧光探针检测 NCM 对细胞超微结构、线粒体膜电位(MMP)的影响。结果 与对照组相比, 不同浓度 NCM 染毒 BEAS-2B 细胞活力呈剂量依赖性降低; 代谢组样品中总共检测到 788 种物质; 在 50、100 和 200  $\mu\text{g/ml}$  染毒浓度下分别筛选到 281、284、274 个差异代谢物; 三个染毒组共同的差异代谢物有 82 个, 脂类代谢物占比最高; 各组差异代谢物共同富集在辅酶 Q 生物合成、核黄素代谢、超长链脂肪酸氧化等代谢途径; NCM 暴露可引起 BEAS-2B 细胞线粒体肿胀、嵴减少和断裂, 并显著降低 MMP 水平。结论 NCM 暴露对 BEAS-2B 细胞代谢谱产生明显影响, 并引起线粒体损伤, 毒作用通路主要涉及辅酶 Q 生物合成。

**关键词:** 镍钴锰酸锂; BEAS-2B 细胞; 代谢组学

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)07-1210-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202411564

## Investigating the mechanism of nickel cobalt manganese lithium's effects on human bronchial epithelial cell damage based on non-targeted metabolomics

XIAN Si-min\*, DENG Yao-tang, LI Guo-liang, WU You-yi, ZHOU Jia-zhen, ZHAO Zhi-qiang, YI Mu-shi, HU Yue, LIU Li-li

\*School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of nickel cobalt manganese lithium (NCM) on the metabolic pathways of human bronchial epithelial cells (BEAS-2B). **Methods** The MTS assay was employed to assess the impact of NCM on the viability of BEAS-2B cells, determining exposure concentrations of 0, 50, 100, and 200  $\mu\text{g/ml}$ . Cell samples were collected after 48 hours of exposure. Intracellular metabolites were analyzed using ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS), and partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) was utilized to investigate changes in the metabolic profile. Differential metabolites were selected based on a variable importance in projection (VIP) value  $>1$ , followed by pathway enrichment analysis. Transmission electron microscopy and JC-1 fluorescence probes were used to assess the effects of NCM on cellular ultrastructure and mitochondrial membrane potential (MMP). **Results** Compared to the control group, exposure to different concentrations of NCM resulted in a dose-dependent decrease in the viability of BEAS-2B cells. A total of 788 substances were detected in the metabolomic samples; 281, 284, and 274 differential metabolites were identified at exposure concentrations of 50, 100, and 200  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. Among these, 82 differential metabolites were common across all exposure groups, with the highest proportion being lipid metabolites. The differential metabolites were significantly enriched in metabolic pathways such as coenzyme Q biosynthesis, riboflavin metabolism, and very long-chain fatty acid oxidation. NCM exposure led to mitochondrial swelling, reduced cristae, and fragmentation in BEAS-2B cells, significantly decreasing MMP levels. **Conclusion** NCM exposure has a pronounced impact on the metabolic profile of BEAS-2B cells and induces mitochondrial damage, with the toxicological pathways primarily involving coenzyme Q biosynthesis.

**Keywords:** Nickel cobalt manganese lithium; BEAS-2B cells; Metabolomics

基金项目: 国家自然科学基金项目(81972990); 广东省自然科学基金面上项目(2024A1515012530)

作者简介: 洗思敏(1997—), 女, 硕士在读, 研究方向: 环境与劳动卫生方向

通信作者: 刘莉莉, E-mail: lli257@163.com

2020 年中国明确提出“双碳”目标,在此背景下,我国储能电池产业发展迅猛。锂电池因其特有优势,已成为当前市场占比最高的储能电池产业<sup>[1]</sup>。镍钴锰酸锂(lithium nickel cobalt manganese oxide, NCM)是一种新型多金属复合物,是锂电池生产常用的材料之一,粒径大多在 1.5 ~ 11.5  $\mu\text{m}$  之间<sup>[2-3]</sup>,属于可吸入颗粒,生产环境中主要通过呼吸道进入人体。此外,在充电和放电过程中 NCM 还会断裂成为更小的纳米颗粒<sup>[4]</sup>。已有大量的研究表明,多种微纳米颗粒如  $\text{PM}_{2.5}$ <sup>[5]</sup>、二氧化硅<sup>[6]</sup>、碳纳米管<sup>[7]</sup>、微塑料<sup>[8]</sup>等均可通过呼吸道暴露影响肺脏系统,造成不良健康效应。然而目前,关于 NCM 颗粒物的健康效应和毒作用研究仍然欠缺。仅有少量的动物和细胞研究显示<sup>[9]</sup>,NCM 暴露可以导致小鼠肺部炎症细胞浸润,并伴有明显的纤维化和低氧诱导因子  $-1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ) 呈剂量依赖性升高,但具体毒作用机制不明。

代谢组学常用于检测相对分子量在 1 000Da 以内的小分子代谢物的动态变化<sup>[10]</sup>。可反映人体最终代谢物的改变,全面系统地表征生物体或细胞受到刺激后代谢水平的变化,从而揭示这些变化与疾病之间的关联<sup>[11-12]</sup>,已被广泛用于机制研究、临床研究等多个领域。代谢组学分为靶向和非靶向,前者针对一类物质进行研究,能够对代谢物进行准确定量,但对代谢物覆盖率有限,后者是一种无偏向的组学分析,能够对代谢物进行全面检测,获得大量代谢物信息,但只能对代谢物进行相对定量。由于 NCM 对代谢的影响尚无相关报道,其暴露对影响的代谢物种类尚无研究,因此,为了更全面地了解 NCM 对代谢的影响,本研究采用非靶向代谢组学技术研究 NCM 引起 BEAS-2B 细胞代谢谱的改变,筛选差异代谢物并分析其参与的代谢通路,为进一步探索 NCM 引起呼吸系统毒性机制奠定基础。

## 1 材料与方法

**1.1 细胞** 人支气管上皮细胞 BEAS-2B,置于 5%  $\text{CO}_2$ 、37 $^{\circ}\text{C}$  的恒温箱培养,2 ~ 3 d 后传代 1 次。

**1.2 仪器** 超净工作台(拜艾斯),培养箱(捷美),荧光显微镜(尼康),酶标仪(闪谱生物),1290 Infinity II-6545 型超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱仪(UPLC-Q-TOF-MS),Cosmosil Hilich 和 Poroshell 120 EC-C18 色谱柱(Cosmosil,安捷伦),透射电子显微镜(TEM,Hitachi)。

**1.3 材料与试剂** NCM 购自于东莞某有限公司(货号 MA-EN-CA-002002),该材料为黑色粉末,纯度 > 98%,微溶于水,粒径中值为 4.42  $\mu\text{m}$ ,其余相关理化特性参考本课题组前期发表文章<sup>[13]</sup>。使用前加生理盐

水配置成悬浊液并高压蒸汽灭菌。

DMEM/F12 培养基、青 / 链霉素、胰蛋白酶(Gibco),胎牛血清(BI),CellTiter 96<sup>®</sup> Aqueous OneSolution Cell Proliferation Assay (MTS 试剂盒, Promega),80%甲醇、甲酸、甲酸铵、乙腈(Sigma),线粒体膜电位检测盒(JC-1,晶欣)。

### 1.4 方法

**1.4.1 MTS 法检测细胞活力** 将细胞接种于 96 孔板,贴壁后,使用含 NCM 培养基进行染毒,NCM 浓度分别为 6.25、12.5、25、50、100、200 和 400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,染毒组为不同 NCM 浓度染毒的 BEAS-2B 细胞,对照组为未经染毒的 BEAS-2B 细胞,颗粒组为不含细胞的不同浓度 NCM,空白孔不含细胞和 NCM。48 h 后加入 20  $\mu\text{l}$  MTS,在 5%  $\text{CO}_2$ 、37 $^{\circ}\text{C}$  的培养箱中孵育 2 h,检测光密度值(OD)。细胞活力计算公式为 $[(\text{OD}_{\text{染毒}} - \text{OD}_{\text{空白}}) / (\text{OD}_{\text{对照}} - \text{OD}_{\text{空白}})] \times 100\%$ (将 NCM 颗粒 OD 从相应染毒组 OD 中减去以消除颗粒的背景效应)<sup>[14]</sup>。

**1.4.2 代谢组样品分组和染毒处理** 根据 MTS 结果,设置对照组、低、中和高剂量组(0、50、100 和 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ),染毒 48 h 后收样。

**1.4.3 胞内代谢物提取** 染毒后,用预冷 PBS 洗细胞 2 次,加入 -80 $^{\circ}\text{C}$  预冷 80%甲醇淬灭细胞,收集细胞至 1.5 ml EP 管中,冰上超声破碎 1 min,离心取上清并用 0.22  $\mu\text{m}$  过滤器过滤后待测。质控样品从待测样本中各取 30  $\mu\text{l}$  混匀得到<sup>[15]</sup>。

**1.4.4 代谢物检测和鉴定** 使用 UPLC-Q-TOF-MS 仪检测各组代谢物。色谱条件:色谱柱温 35 $^{\circ}\text{C}$ ;进样量 3  $\mu\text{l}$ ;流动相流速 0.4 ml/min;流动相 A 为含 20 mmol/L 甲酸铵的 0.1%甲酸水溶液;流动相 B 为乙腈(含 0.1%甲酸);洗脱条件为 0 ~ 1 min,98.0% A, > 1 ~ 5 min,98.0% ~ 60.0% A, > 5 ~ 12 min,60.0% ~ 30.0% A, > 12 ~ 15 min,30.0% ~ 5.0% A, > 15 ~ 20 min,5.0% A, > 20 ~ 21 min,5.0% ~ 98.0% A, > 21 ~ 26 min,98.0% A。质谱条件:采用电喷雾电离,在正、负离子模式下进行质谱信号采集;采集速度为 3 spectra/s;毛细管温度 320 $^{\circ}\text{C}$ ;辅助气体流速 8 L/min;鞘气流速 12 L/min;加热温度 350 $^{\circ}\text{C}$ 。在 Profinder B. 08.00 软件(Agilent 公司)中将所采集的原始数据进行基线过滤、峰识别、峰匹配等预处理。代谢物的鉴定基于相对分子质量、母离子和二级碎片等信息,使用 METLIN 数据库进行比对。

**1.4.5 超微结构观察** 染毒后收集细胞,加入电镜固定液固定,再用 1%锇酸固定,后脱水、渗透、包埋、切片、铀铅染色,最后使用 TEM 采集图像观察。

**1.4.6 线粒体膜电位(MMP)检测** 染毒后弃去培养

基,加入 2 ml 细胞培养基和 JC-1 染色混合液,37℃ 孵育 20 min,后用染色缓冲液(1×)洗细胞 2 次,采用荧光显微镜进行拍摄。通过红/绿荧光比率来评估相对 MMP 水平<sup>[16]</sup>。

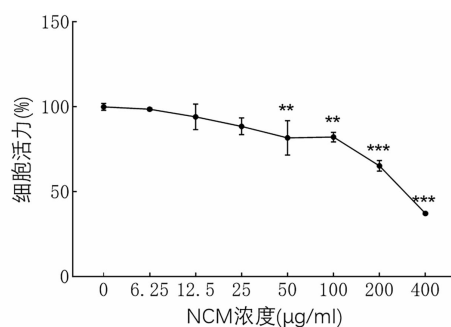
**1.4.7 统计学分析** (1) 细胞活力比较。使用 IBM SPSS 23.0 软件进行数据统计分析和 GraphPad Prism 8.0 软件进行作图,数据以(平均值±标准差)表示。多组间的差异比较采用单因素方差分析,多个染毒组和对照组两两比较使用 Dunnett-*t* 法。差异具有统计学意义的判别标准为  $P<0.05$  (双侧检验)。(2) 代谢物分析。使用 MetaboAnalyst 6.0 平台,采用偏最小二乘判别分析(PLS-DA)呈现总体代谢差异。PLS-DA 模型质量评价是通过 SIMCA 14.1 软件,采用 7 倍交叉验证和 200 次响应排列测试进行。以变量投影重要度(VIP)>1 为条件进行差异代谢物筛选<sup>[17-18]</sup>。根据代谢组学工作平台和人类代谢组数据库中的 Super Class 注释对差异代谢物归类。(3) 荧光强度分析。荧光图像定量应用 Image J 软件进行。

## 2 结果

**2.1 NCM 对细胞活力的影响** 如图 1 所示,与对照

组比,不同浓度 NCM 染毒细胞活力呈剂量依赖性降低,浓度到达 50  $\mu\text{g/ml}$  时出现统计学意义( $F=50.91$ ,  $P<0.01$ )。后续细胞实验选择 NCM 染毒浓度为 50、100 和 200  $\mu\text{g/ml}$ 。

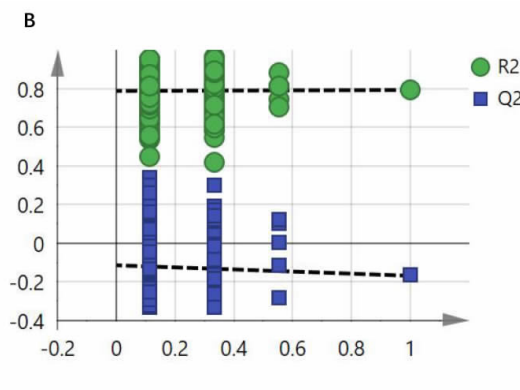
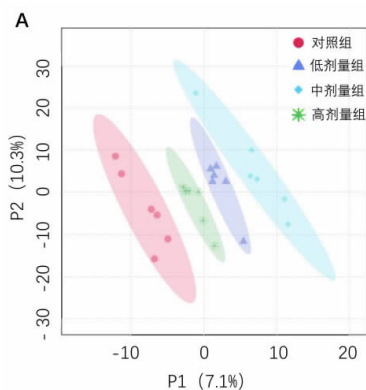
**2.2 非靶向代谢组学分析** 总共检测到 788 种代谢物,通过 PLS-DA 模型进行分析,如图 2A,NCM 处理显著影响细胞代谢,各组代谢物均聚集良好。置换检验图显示, $Q^2$  的回归线与纵坐标交点位于纵坐标的负半轴,证明模型未存在过度拟合现象,见图 2B,说明模型可靠,可用于后续深入分析。



注:\*\* $P<0.01$ ;\*\*\* $P<0.001$ 。

图 1 NCM 浓度对细胞活力的影响

Figure 1 Effects of NCM concentrations on the viability of cells



注:图 A 为 PLS-DA 图;图 B 为置换检验图;P1、P2 分别为第一、二主成分。

图 2 PLS-DA 分析及置换检验

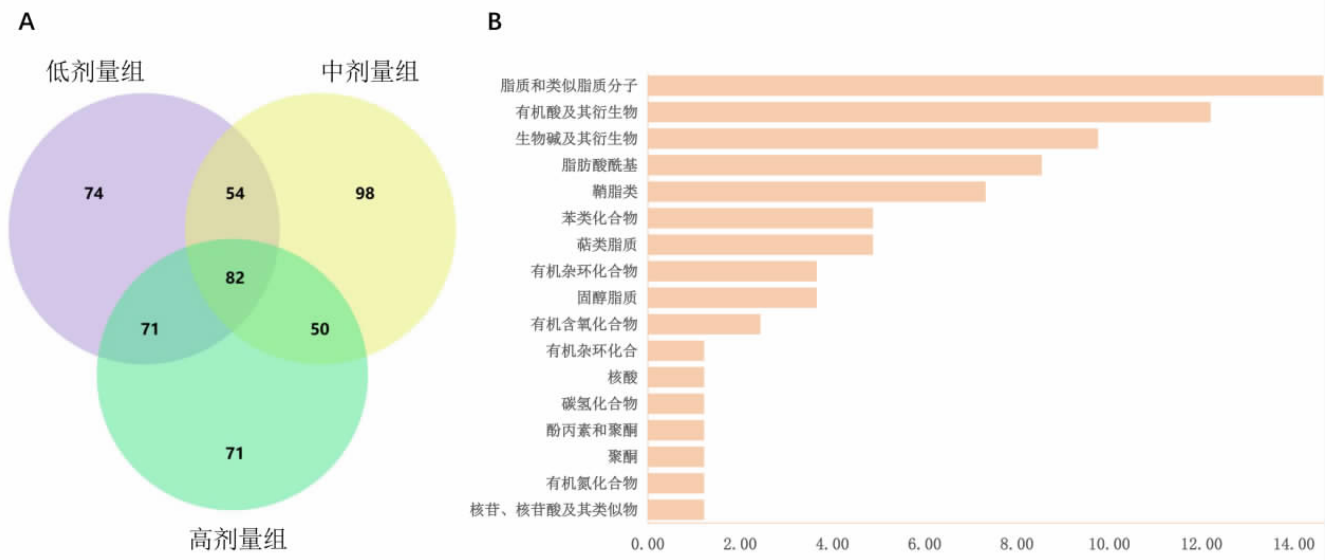
Figure 2 PLS-DA analysis and permutation test

**2.3 差异代谢物筛选与鉴定** 在 50  $\mu\text{g/ml}$  染毒组筛选到 281 个差异代谢物;在 100  $\mu\text{g/ml}$  染毒组筛选到 284 个差异代谢物;在 200  $\mu\text{g/ml}$  染毒组筛选到 274 个差异代谢物。各染毒组差异代谢物的重叠情况见图 3A,三个染毒组共同的差异代谢物共有 82 个。如图 3B 所示,对共同差异代谢物的种类进行分析发现,脂质和类似脂质分子占比最高,为 14.63%。

**2.4 代谢通路分析** 如图 4A~C 所示,不同剂量组间差异代谢物共同的富集通路为辅酶 Q 生物合成、核黄素代谢、超长链脂肪酸氧化等。在各剂量组富集通路排名前 5 的通路中,共同差异代谢物相对表达丰度差异具有统计学意义的是辅酶 Q 生物合成通路中的 2- 六异戊二烯基 -6- 甲氧基苯酚,见图 4D。

**2.5 NCM 对细胞超微结构的影响** 通路富集分析结果显示,辅酶 Q 生物合成通路最显著( $P<0.05$ )。辅酶 Q 对于线粒体正常功能的维持至关重要<sup>[19-20]</sup>。由于线粒体形态和功能密切相关,因此采用 TEM 检测 NCM 暴露后细胞超微结构的变化。如图 5 所示,NCM 处理后,线粒体发生肿胀,区域溶解,嵴断裂,而对照组线粒体基质均匀,嵴平行排列,说明 NCM 暴露可能引起 BEAS-2B 细胞线粒体形态异常。

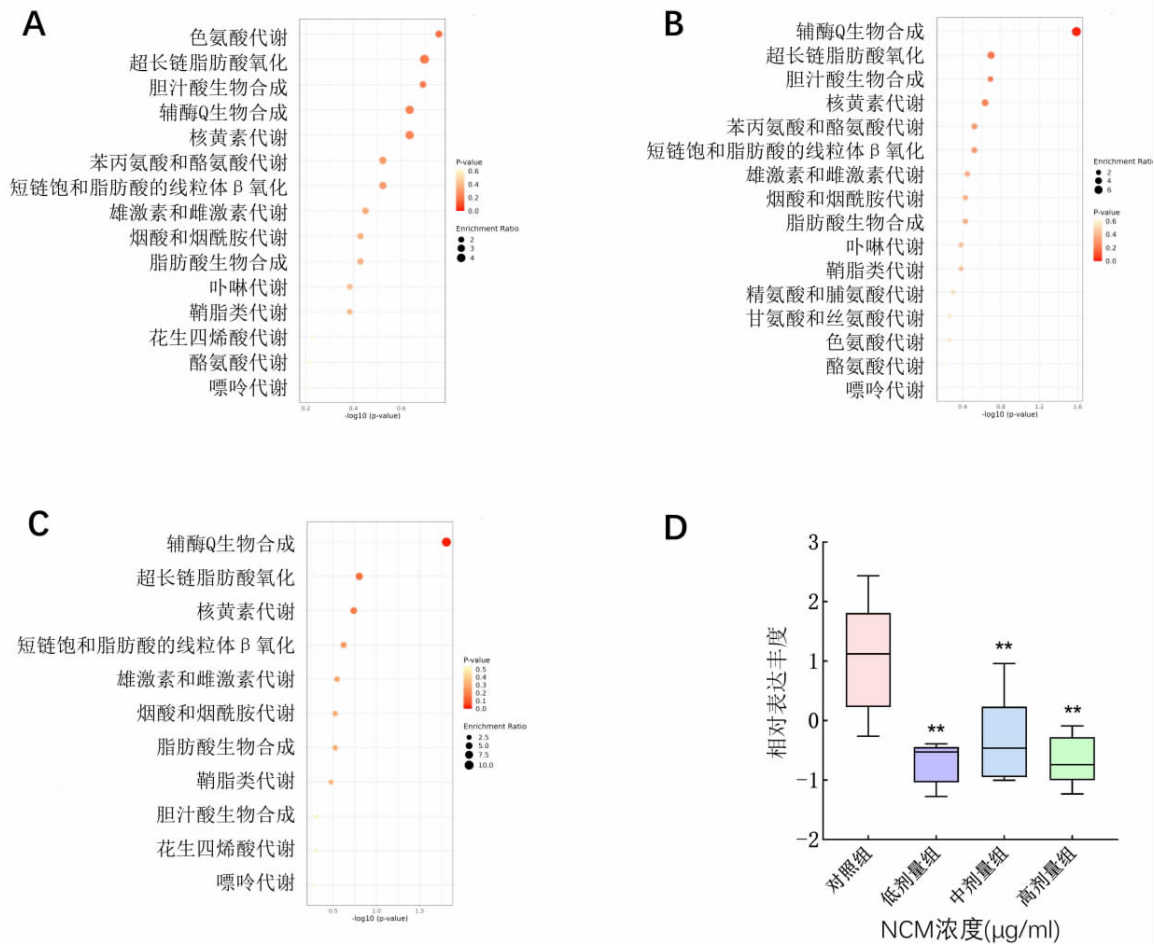
**2.6 NCM 对线粒体膜电位(MMP)的影响** 膜电位 MMP 是代表线粒体功能的重要指标。如图 6 所示,与对照组比较,随着染毒剂量的增加,MMP 逐渐降低( $F=34.59$ ,  $P<0.05$ ),说明 NCM 可能引起 BEAS-2B 细胞线粒体功能障碍。



注:图 A 为各组差异代谢物韦恩图;图 B 为共同差异代谢物分类图。

图 3 各组差异代谢物的重叠情况及分类

Figure 3 Overlapping and classification of differentiated metabolites in each group



注:图 A、B、C 分别为低、中、高剂量组代谢通路图;图 D 为 2- 六异戊二烯基 -6- 甲氧基苯酚的相对表达丰度; \*\* $P < 0.01$ 。

图 4 各组差异代谢物富集分析

Figure 4 Differential metabolite enrichment analysis in each group

### 3 讨论

NCM 作为一种锂电池生产材料, 市场需求量不断增加, 产业人群会在相当长的一段时间内保持较大

规模, 锂电池的大量废解和回收也增加了普通人群的暴露风险, NCM 在环境中还可以缓慢地释放锂、镍、钴、锰等离子。因此, 无论是对职业人群还是普通人

群, NCM 都有潜在的健康影响。但是, 目前人群的健康效应研究相对匮乏。课题组前期追踪 NCM 职业人群的危害因素暴露情况, 发现机体系统炎症和部分肺功能指标出现变化<sup>[13]</sup>, 但确切的健康效应还需长期追踪观察。因此, 本研究通过非靶向代谢组学方法, 探究 NCM 暴露对 BEAS-2B 细胞的代谢途径影响, 为深入探讨 NCM 的呼吸系统毒性机制提供线索。

组学结果提示, 在共同差异代谢物中, 占比最多的是脂类物质。脂类代谢异常与呼吸系统疾病密切相关。鞘脂类物质可影响细胞增殖<sup>[21]</sup>。本研究发现 NCM 可引起细胞活性呈剂量依赖性降低, 见图 1, 代谢组学提示多种鞘脂类物质代谢受到明显影响, 这表明 NCM 引起的细胞活性降低可能与鞘脂类物质代谢紊乱有关。国外动物研究和本课题组人群横断面研究均提示 NCM 可以导致机体炎症<sup>[9,13]</sup>, 脂质代谢与肺部炎症密切相关。在急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征患者的代谢组中, 脂质代谢均发生显著改变, 且代谢产物参与了炎症的发生<sup>[22]</sup>, 提示 NCM 引起的肺部炎症可能与机体脂质代谢紊乱有关。脂质代谢紊乱同样在纤维化中起重要作用。在肺纤维化模型中, 多

种脂类代谢物水平均会发生明显变化<sup>[23-24]</sup>, 提高硬脂酸水平可减轻 BEAS-2B 细胞的上皮间质转化(EMT)<sup>[25]</sup>, 因此, 脂质代谢异常可能参与 NCM 致肺纤维化的发生机制。

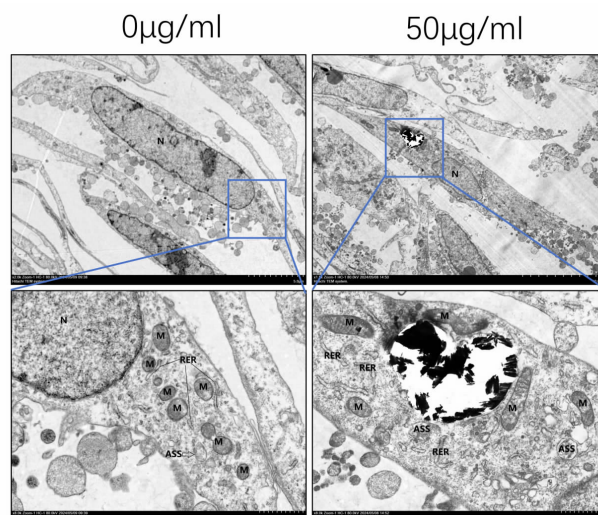
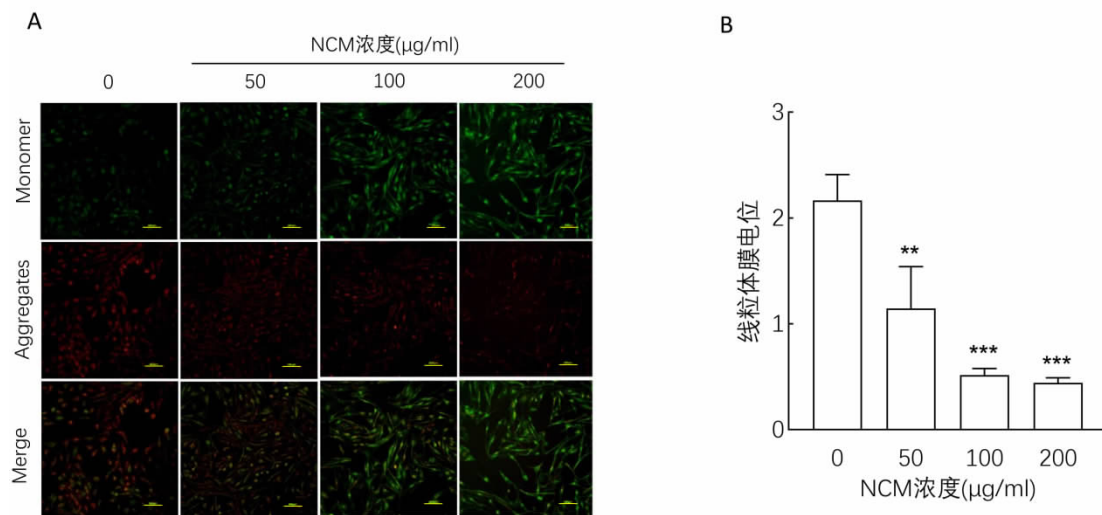


图 5 NCM 对细胞超微结构的影响

Figure 5 Effects of NCM on the ultrastructure of cells



注: 图 A 为 MMP 荧光图; 图 B 为 MMP 定量分析图(n=3); \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.001。

图 6 NCM 对 MMP 的影响

Figure 6 Effects of NCM on the MMP

本研究中, 不同剂量组共同富集的最显著的代谢途径是辅酶 Q 生物合成途径。目前已发现的辅酶 Q 类包括辅酶 Q1 ~ Q13, 人体内存在的是辅酶 Q10 (CoQ10)。CoQ10 正常代谢对于维持线粒体的正常功能至关重要, 可通过多种方式发挥抗氧化作用<sup>[26-27]</sup>, 有助于稳定 MMP, 防止蛋白质氧化和 DNA 损伤<sup>[28-29]</sup>。研究发现, CoQ10 以浓度梯度的方式减轻 LPS 引起的肺泡 II 型上皮细胞线粒体肿胀、破裂和 MMP 下降, 缓解线粒体结构损伤<sup>[30]</sup>, 还能够降低线粒体 ROS 和 Ca<sup>2+</sup> 水平, 恢复线粒体功能<sup>[31]</sup>。另一项研究也发现

CoQ10 可以阻止 MMP 下降<sup>[32]</sup>。结合本研究结果, 鉴定出的差异代谢物包括 2- 六异戊二烯基 -6- 甲氧基苯酚, 该物质是辅酶 Q 合成途径的中间体, 其水平改变可能影响 CoQ10 的合成。本研究观察到该物质在 NCM 处理后出现水平下降的趋势, 推测这可能导致 CoQ10 合成减少, 降低细胞的抗氧化能力, 最终导致线粒体功能障碍, 这可能是 NCM 关键毒性机制之一。而透射电镜和 MMP 结果显示, NCM 处理后, BEAS-2B 细胞线粒体形态遭到破坏并出现 MMP 降低, 由此可以推测, NCM 可能通过下调 CoQ10 水平引

起线粒体损伤,后续实验拟进一步验证检测。

本研究存在一定局限性。首先,本研究只关注胞内代谢物,未对胞外代谢物进行相应研究,未能了解分泌型代谢物的变化,后续可同时收集胞内外代谢物进行检测分析。其次,本研究采用非靶向代谢组学虽然能够全面检测各类代谢物,但由于非靶向组学技术的局限性,只能对代谢物进行相对定量,而靶向代谢组学可以对代谢物进行准确定量,后续应考虑结合靶向代谢组学进行研究。本研究的意义在于探讨了 NCM 对人支气管上皮细胞代谢的影响,为其呼吸系统毒性机制的探索提供线索,为更好地保护职业人群健康提供理论依据。综上所述,本研究通过非靶向代谢组学技术初步探讨 NCM 对 BEAS-2B 细胞的毒性机制,发现脂类代谢紊乱和辅酶 Q 生物合成障碍可能是 NCM 诱导细胞毒性的关键因素,线粒体可能是 NCM 的潜在毒性靶点。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

#### 参考文献

- [ 1 ] 梅简,张杰,刘双宇,等. 电池储能技术发展现状[J]. 浙江电力,2020,39(3):75-81.  
Mei J, Zhang J, Liu SY, et al. Development status of battery energy storage technology[J]. Zhejiang Electric Power, 2020, 39(3): 75-81. (In Chinese)
- [ 2 ] 王洪波,刘燕,孙静静,等. 单晶材料 LiNi<sub>0.5</sub>Co<sub>0.2</sub>Mn<sub>0.3</sub>O<sub>2</sub> 的合成与性能[J]. 电池,2024,54(4):482-486.  
Wang HB, Liu Y, Sun JJ, et al. Development status of battery energy storage technology[J]. Battery Bimonthly, 2024, 54(4): 482-486. (In Chinese)
- [ 3 ] 曹义平,胡苗,王静怡,等. 单晶型锂电池三元正极材料 NCM613 的制备研究[J]. 当代化工,2023,52(11):2550-2555.  
Cao YP, Hu M, Wang JY, et al. Preparation of ternary single-crystal NCM613 cathode materials for Lithium battery [J]. Contemporary Chemical Industry, 2023, 52(11): 2550-2555. (In Chinese)
- [ 4 ] Bozich J, Hang MM, Hamers R, et al. Core chemistry influences the toxicity of multicomponent metal oxide nanomaterials, Lithium Nickel Manganese Cobalt oxide, and Lithium Cobalt oxide to *Daphnia magna* [J]. Environmental Toxicology and Chemistry / SETAC, 2017, 36(9): 2493-2502.
- [ 5 ] Wang SM, Zhou QX, Tian YZ, et al. The lung microbiota affects pulmonary inflammation and oxidative stress induced by PM<sub>2.5</sub> exposure [J]. Environmental Science & Technology, 2022, 56(17): 12368-12379.
- [ 6 ] Wei YG, You YC, Zhang JR, et al. Crystalline silica-induced macrophage pyroptosis interacting with mitophagy contributes to pulmonary fibrosis via modulating mitochondria homeostasis [J]. Journal of Hazardous Materials, 2023, 454: 131562-131576.
- [ 7 ] Li X, Zhang JZ, Wang MY, et al. Pulmonary surfactant homeostasis dysfunction mediates multiwalled Carbon nanotubes induced lung fibrosis via elevating surface tension [J]. ACS Nano, 2024, 18(4): 2828-2840.
- [ 8 ] Kang HW, Huang DY, Zhang W, et al. Inhaled polystyrene microplastics impaired lung function through pulmonary flora/TLR4-mediated Iron homeostasis imbalance [J]. Science of the Total Environment, 2024, 946: 174300.
- [ 9 ] Sironval V, Palmal-Pallag M, Vanbever R, et al. HIF-1 $\alpha$  is a key mediator of the lung inflammatory potential of lithium-ion battery particles[J]. Particle and Fibre Toxicology, 2019, 16(1): 35-46.
- [ 10 ] West PR, Weir AM, Smith AM, et al. Predicting human developmental toxicity of pharmaceuticals using human embryonic stem cells and metabolomics [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2010, 247(1): 18-27.
- [ 11 ] Victor oluwatoyin A, Aduragbemi Noah O, Lydia Oluwatoyin A, et al. Metabolomics of male infertility [J]. Clinica Chimica Acta, 2024, 556: 117850.
- [ 12 ] Panner SM, Finelli R, Agarwal A, et al. Proteomics and metabolomics-Current and future perspectives in clinical andrology [J]. Andrologia, 2021, 53(2): e13711.
- [ 13 ] Deng YT, Li GL, Xie LJ, et al. Associations of occupational exposure to micro-LiNiCoMnO<sub>2</sub> particles with systemic inflammation and cardiac dysfunction in cathode material production for Lithium batteries[J]. Environmental Pollution, 2024(359): 124694-124702.
- [ 14 ] Hou SS, Li C, Wang YH, et al. Silica nanoparticles cause activation of NLRP3 inflammasome in-vitro model-using microglia [J]. International Journal of Nanomedicine, 2022, 17: 5247-5264.
- [ 15 ] Zhang RJ, Yao Y, Tu LY, et al. Non-targeted metabolomics of multiple human cells revealing differential toxic effects of perfluorooctanoic acid[J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 409: 125017-125027.
- [ 16 ] Zhou RP, Chen Y, Li SF, et al. TRPM7 Channel inhibition attenuates rheumatoid arthritis articular chondrocyte ferroptosis by suppression of the PKC $\alpha$ -NOX4 axis [J]. Redox Biology, 2022, 55: 102411-102424.
- [ 17 ] Xiong NX, Gao XF, Zhao HY, et al. Using arterial-venous analysis to characterize cancer metabolic consumption in patients [J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 3169.
- [ 18 ] C<sup>o</sup>nsolo NRB, Samuelsson LM, Barbosa LCGS, et al. Characterization of chicken muscle disorders through metabolomics, pathway analysis, and water relaxometry: a pilot study [J]. Poultry Science, 2020, 99(11): 6247-6257.
- [ 19 ] Mantle D, Hargreaves IP, Domingo JC, et al. Mitochondrial dysfunction and coenzyme Q10 supplementation in postviral fatigue syndrome: an overview [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(1): 574-589.
- [ 20 ] Testai L, Martelli A, Lorenzo FL, et al. Coenzyme Q10: clinical applications beyond cardiovascular diseases [J]. Nutrients, 2021, 13(5): 1697-1718.
- [ 21 ] 杜丽娜,单进军,谢彤,等. 呼吸系统疾病相关脂类及脂质组学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(4):219-223.  
Du LN, Shan JJ, Xie T, et al. Research progress in lipids and lipidomics associated with respiratory system diseases [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2015, 21(4): 219-223. (In Chinese)
- [ 22 ] 刘毅,李宁,耿庆. 脂质代谢在急性肺损伤中的研究进展[J]. 中华实验外科杂志,2023,40(5):999-1003.  
Liu Y, Li N, Geng Q. The progress of lipid metabolism in lung injury [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2023, 40(5): 999-1003. (In Chinese)

- [ 23 ] Chung KP, Hsu CL, Fan LC, et al. Mitofusins regulate lipid metabolism to mediate the development of lung fibrosis [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 3390.
- [ 24 ] Sunaga H, Matsui H, Ueno M, et al. Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in Elov16-deficient mice [J]. *Nature Communications*, 2013, 4(1): 2563.
- [ 25 ] Kim H, Yoo H, Lee K, et al. Stearic acid attenuates profibrotic signalling in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respirology*, 2021, 26(3): 255–263.
- [ 26 ] 王虹玲,武婷茹,战秀梅. 辅酶 Q10 抗氧化性及应用研究进展 [J]. *食品研究与开发*, 2015, 36(19): 188–190.  
Wang HL, Wu TR, Zhan XM. Recent advance on antioxidant and application of coenzyme Q10 [J]. *Food Research and Development*, 2015, 36(19): 188–190. (In Chinese)
- [ 27 ] Hussein RM, Sawy DM, Kandeil MA, et al. Chlorogenic acid, quercetin, coenzyme Q10 and silymarin modulate Keap1–Nrf2/heme oxygenase–1 signaling in thioacetamide-induced acute liver toxicity [J]. *Life Sciences*, 2021(277): 119460–119470.
- [ 28 ] Aaseth J, Alexander J, Alehagen U. Coenzyme Q10 supplementation – In ageing and disease [J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2021, 19(2): 574–594.
- [ 29 ] Arenas–Jal M, Sune–Negre JM, Garcia–Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges [J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2020, 19(2): 574–594.
- [ 30 ] 陈永平. 基于 MKP--1/Nrf2/Drp1 信号通路探究辅酶 Q10 对急性肺损伤小鼠的保护作用 [D]. 黑龙江: 东北农业大学, 2022.  
Chen YP. Protective effect of coenzyme Q10 on acute lung injury mice by regulating MKP–1/Nrf2/Drp1 signaling pathway [D]. Heilongjiang: Northeast Agricultural University, 2022. (In Chinese)
- [ 31 ] 秦文华,袁楚楚,孙玉慧,等. 琥珀酸 /GPR91 通过 DHODH/CoQ10 促血管内皮细胞线粒体损伤 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(6): 466–472.  
Qin WH, Yuan CC, Sun YH, et al. Succinate/GPR91 promotes mitochondrial damage in vascular endothelial cells through DHODH/CoQ10 [J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2024, 32(6): 466–472. (In Chinese)
- [ 32 ] Jing L, Kumari S, Mendelev N, et al. Coenzyme Q10 ameliorates ultraviolet B irradiation induced cell death through inhibition of mitochondrial intrinsic cell death pathway [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2011, 12(1): 8302–8315.

收稿日期: 2024–11–30

## (上接第 1187 页)

- 新发心房颤动的关联研究: 大样本长期随访研究 [J]. *中国全科医学*, 2024, 27(12): 1431–1437.  
Zhang Y, Hou QQ, Qi Q, et al. Relationship between cardiovascular health score of life's essential 8 and new-onset atrial fibrillation: a large sample, long-term follow-up study [J]. *Chinese General Practice*, 2024, 27(12): 1431–1437. (In Chinese)
- [ 11 ] Howard G, Cushman M, Blair J, et al. Comparative discrimination of Life's Simple 7 and Life's Essential 8 to stratify cardiovascular risk: is the added complexity worth it? [J]. *Circulation*, 2024, 149(12): 905–913.
- [ 12 ] Popkin BM, Du S, Zhai F, et al. Cohort profile: the China health and nutrition survey—monitoring and understanding socio-economic and health change in China, 1989–2011 [J]. *International Journal of Epidemiology*, 2010, 39(6): 1435–1440.
- [ 13 ] Lewey J, Beckie TM, Brown HL, et al. Opportunities in the postpartum period to reduce cardiovascular disease risk after adverse pregnancy outcomes: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2024, 149(7): e330–e346.
- [ 14 ] 温璐. 不同类型体力活动与全因死亡的关系 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.  
Wen L. The relationship between different types of physical activity and all-cause mortality [D]. Shenyang: China Medical University, 2023. (In Chinese)
- [ 15 ] Xing A, Tian X, Wang Y, et al. Life's essential 8 cardiovascular health with premature cardiovascular disease and all-cause mortality in young adults: the Kailuan prospective cohort study [J]. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2023, 30(7): 593–600.
- [ 16 ] 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会, 等. 中国居民肥胖防治专家共识 [J]. *中国预防医学杂志*, 2022, 23(5): 321–339.  
Obesity Prevention and Control Branch of Chinese Nutrition Society, Clinical Nutrition Branch of Chinese Nutrition Society, Behavioral Health Branch of Chinese Preventive Medicine Society, et al. Expert consensus on obesity prevention and treatment in China [J]. *China Preventive Medicine*, 2022, 23(5): 321–339. (In Chinese)
- [ 17 ] Herraiz–Adillo á, Higuera–Fresnillo S, Ahlqvist VH, et al. Life's essential 8 and Life's simple 7 in relation to coronary Atherosclerosis: results from the population-based SCAPIS project [J]. *Mayo Clin Proc*, 2024, 99(1): 69–80.
- [ 18 ] Hassani S, Ovbiagele B, Markovic D, et al. Association between abnormal sleep duration and stroke in the United States [J]. *Neurology*, 2024, 103(7): e209807.
- [ 19 ] Xiao X, Qin ZX, Lv XY, et al. Dietary patterns and cardiometabolic risks in diverse less-developed ethnic minority regions: results from the China Multi-Ethnic Cohort (CMC) Study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 15: 100252.
- [ 20 ] Stefan N, Häring HU, Hu FB, et al. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(2): 152–162.
- [ 21 ] Gao X, Ma X, Lin P, et al. Predictive value of cardiovascular health score for health outcomes in patients with PCI: comparison between Life's Simple 7 and Life's Essential 8 [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20(4): 3084.

收稿日期: 2024–11–02