

· 实验技术及其应用 ·

草甘膦农药通过改变小鼠肝脏代谢谱引起肝毒性

齐磊^{1,2}, 程宇¹, 钞虹¹, 杨晓蕾¹, 朱金峰¹, 李洪杰¹, 李刚^{1,2}

1. 齐齐哈尔医学院公共卫生学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006; 2. 齐齐哈尔医学科学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006

摘要:目的 基于代谢组学方法研究草甘膦的肝脏毒效应及毒作用机制。方法 40 只昆明雄性小鼠随机分为对照组、低剂量组[50 mg/(kg·d)]、中剂量组[250 mg/(kg·d)]和高剂量组[500 mg/(kg·d)], 草甘膦农药经口途径染毒 30 d。检测小鼠肝脏脏器系数、病理改变、肝功参数等指标。应用 UPLC-MS 检测小鼠肝代谢谱, 选择多元统计分析方法筛选差异代谢物, 基于 KEGG 平台开展差异代谢物富集分析。结果 与对照组相比较, 中剂量和/或高剂量草甘膦染毒小鼠肝细胞呈现不同程度水肿和炎症改变, 血清 ALT、TBLI、DBILI 和 GLU 水平显著升高。草甘膦降低了肝脏黄嘌呤、次黄嘌呤、嘧啶等核苷酸代谢产物含量, 胆碱、卵磷脂和鞘氨醇等细胞膜成分, 硫胺素和视黄醛等维生素含量及马尿酸和 4-氨基丁醛等氨基酸代谢物含量; 提升了葡萄糖-6-磷酸、果糖-1-磷酸、核糖-1-磷酸等糖代谢产物含量。此外, 肝功指标 ALT、TBLI、DBILI 水平与上述代谢物存在相关性。结论 草甘膦染毒可以通过影响小鼠肝脏核苷酸代谢、糖代谢、氨基酸代谢、磷脂代谢和维生素代谢等途径损伤肝脏细胞结构与功能。

关键词: 草甘膦农药; 肝脏; 代谢组学; 毒效应

中图分类号: R114; R575.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)05-905-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202410143

Glyphosate pesticide induces hepatotoxicity in mice by altering liver metabolic profiles

QI Lei*, CHENG Yu, CHAO Hong, YANG Xiao-lei, ZHU Jin-feng, LI Hong-jie, LI Gang

School of Public Health, Qiqihar Medical University, Qiqihar, Heilongjiang 161006, China

Abstract: Objective To investigate the hepatotoxic effects and mechanisms of glyphosate using metabolomics approaches. **Methods** Forty male Kunming mice were randomly divided into control, low-dose (50 mg/kg·d), medium-dose (250 mg/kg·d), and high-dose (500 mg/kg·d) groups, with glyphosate administered orally for 30 days. The liver organ coefficients, pathological changes, and liver function parameters were measured. UPLC-MS was employed to analyze the liver metabolic profiles, and multivariate statistical methods were utilized to identify differential metabolites, followed by enrichment analysis based on the KEGG platform. **Results** Compared to the control group, mice exposed to medium and/or high doses of glyphosate exhibited varying degrees of edema and inflammation in liver cells, along with significantly elevated serum levels of ALT, TBILL, DBILL, and GLU. Glyphosate exposure reduced the levels of nucleotide metabolites such as hypoxanthine, xanthine, and pyrimidine, as well as cellular membrane components like choline, phosphatidylcholine, and sphingosine. It also decreased the levels of vitamins such as thiamine and retinal, and amino acid metabolites including Hom vanillic acid and 4-aminobutyraldehyde. Conversely, it increased the levels of carbohydrate metabolites such as glucose-6-phosphate, fructose-1-phosphate, and ribose-1-phosphate. Furthermore, liver function indicators ALT, TBILL, and DBILL were correlated with the aforementioned metabolites. **Conclusion** Glyphosate exposure can damage the structure and function of liver cells in mice by affecting nucleotide metabolism, carbohydrate metabolism, amino acid metabolism, phospholipid metabolism, and vitamin metabolism.

Keywords: Glyphosate pesticide; Liver; Metabolomics; Toxic effects

草甘膦农药 (glyphosate-based herbicides, GBH)

基金项目: 齐齐哈尔市科技计划联合引导项目 (LSFGG-2024100); 国家自然科学基金项目 (82103869); 齐齐哈尔医学科学院科研项目 (QMSI2019M-23, QMSI2023B-13, 2024-ZDPY-003, QMSI2019M-05)

作者简介: 齐磊 (1990—), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 食品污染物的毒效应及其毒作用机制

通信作者: 李刚, E-mail: ligang_xl@sina.com

是农业中使用最多的除草剂, 约占全球总使用量的 20%^[1]。近年来, 研究表明草甘膦暴露能够产生神经毒性、生殖毒性和内分泌毒性等损伤作用^[2-3]。因此, 随着 GBH 的大量使用, 其造成人群健康损害已引起全球范围的广泛关注。

肝脏是机体的重要代谢器官, 也是草甘膦毒作用的靶器官。研究发现草甘膦暴露能够引起肝脏组织病

理改变,并增加血清肝功生化标志物的水平^[4-5]。证据表明草甘膦可能是通过诱发过量活性氧,抑制抗氧化酶活性,破坏肝内氧化-抗氧化平衡而诱发肝毒性作用^[6]。然而,任何外源化合物的毒作用都是一个错综复杂的过程,当前研究尚不能全面揭示草甘膦农药暴露对机体代谢产物的改变及其相应的生理机制,因此,需要更多的实验予以补充和论证。

代谢组学能够以代谢物变化的特征作为一种特定指纹来判断外源化合物对机体的作用,具有高分辨率和灵敏度的优势,容易与传统检测结果相联系,发现环境污染物对机体作用的生物化学物质基础和作用机制,可以弥补当前研究方法的不足。Jia 等^[7]基于代谢组学方法发现双酚类化合物通过影响关键代谢物的合成与分解而抑制肝细胞糖酵解、细胞增殖和核苷酸合成,导致肝脏毒性损伤。可见,代谢组学能够系统描述生物体特定组织和细胞中已经发生了哪些代谢产物变化及其可能影响的生理通路,构建毒物代谢过程中的调控网络,有利于生物体病理生理改变的系统认识。然而,当前关于草甘膦所引起的肝毒性及其作用机制的代谢组学研究仍然有限。在本研究中,我们通过代谢组学系统地研究了草甘膦暴露对小鼠肝脏的毒作用及其代谢调控机制,这有利于阐明有机磷农药的肝脏毒性和毒作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料 40 只雄性昆明小鼠(7 周龄,27~34 g)购买于北京维通利华实验动物技术有限公司。动物饲养环境简介如下:SPF 级动物饲养室;温度(21±2)°C;湿度(50±10)%;光暗循环为 12:12。实验符合实验动物伦理委员会要求并获得批准(QMU-ACEE-2022-137)。

1.2 实验设计 小鼠按体重随机分为四组(10 只/组):对照组[NC, 0 mg/(kg·d)]、低剂量组[LG, 50 mg/(kg·d)]、中剂量组[MG, 250 mg/(kg·d)]和高剂量组[HG, 500 mg/(kg·d)]。HG 组剂量选择依据一项慢性和亚慢性草甘膦毒性研究,该研究发现 500 mg/(kg·d)的草甘膦农药导致明显的脏器损伤^[8]。小鼠每日上午灌胃草甘膦生理盐水和不同剂量的草甘膦农药,染毒 30 d,自由进食和饮水。体重每两天记录一次,并根据体重调整草甘膦灌胃量。实验结束时,采集血液和肝脏,称量后分割部分组织贮存于 10%福尔马林中,余下组织冻存处理。

1.3 肝脏系数的计算 小鼠肝脏系数(liver coefficient, LV)的计算公式为:LV=(小鼠肝脏湿重/小鼠体重)×100%。

1.4 肝脏病理观察 肝脏组织经包埋、切片、展片、

烘干、脱蜡和脱水等处理后,采用苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色。光学显微镜下观察肝组织病理改变。

1.5 肝功指标检测 应用试剂盒检测谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBLI)、直接胆红素(direct bilirubin, DBILI)、葡萄糖(glucose, GLU)和甘油三酯(triglyceride, TG)。试剂盒均购自南京建诚生物科技有限公司(中国南京)。

1.6 肝脏代谢组学检测与分析 从 NC 组和 HG 量组各随机抽取 6 份肝脏样品开展非靶代谢组学检测,相关检测工作委托上海百趣生物公司完成(中国,上海)。主要步骤如下:样品前处理后应用 Vanquish 超高效液相色谱仪检测。色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC BEH Amide (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm)。流动相 A 液为乙酸铵(25 mmol/L)和氨水(pH=9.75, 25 mmol/L)混合液,流动相 B 液为乙腈。应用 Q Exactive HFX 质谱仪采集代谢物质谱信息。数据前处理后,应用 BiotreeDB-V2.1 数据库注释代谢物。通过正交偏最小二乘法-判别分析(orthogonal projections to latent structures discriminant analysis, OPLS-DA)描述组间分布差异。两组间代谢物 *t* 检验结果 $P < 0.05$ 且变量投影重要度(variable importance in projection, VIP)大于 1 判定为差异代谢物(differentially change metabolites, DCMs)。基于京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)数据库筛选差异代谢通路。

1.7 统计分析方法 应用 SPSS 17.0(北京统计数据挖掘有限公司,中国北京)分析实验数据。所有定量数据均以(均值±标准差)的形式呈现。应用方差分析比较多组间均数差异, Dunnett-*t* 检验分析各实验组与对照组间的差异。Spearman 相关分析用于检验肝功指标与代谢物强度的相关性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

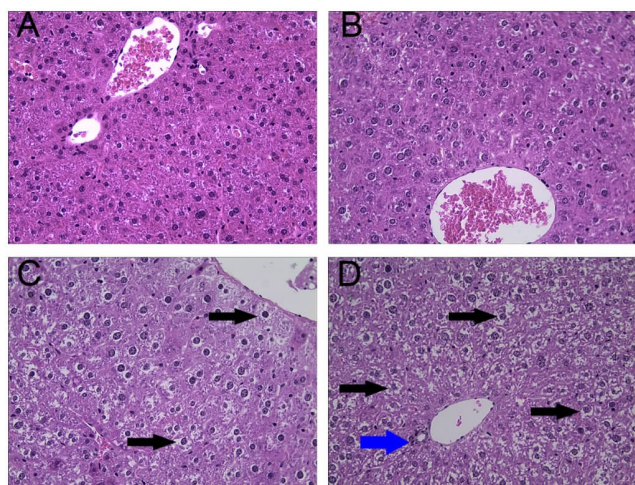
2 结果

2.1 小鼠肝脏重量和功能的变化 如表 1 所示,各组小鼠 LV、血清 AST 和 TG 水平无统计学差异。与 NC 组相比较, HG 组和 MG 组小鼠血清 ALT 和 TBIL 水平升高($P < 0.05$),其余组间未见显著差异。与 NC 组相比较, HG 组小鼠血清 DBIL 和血糖水平升高($P < 0.05$),其余组间未见显著差异。

2.2 小鼠肝脏病理改变 NC 组和 LG 组肝脏 HE 染色显示肝小叶形态清晰完好,细胞排列整齐,无堆积和空泡化改变。MG 组肝小叶结构轻度紊乱,肝索排列不规则,轻度肿大。HG 组肝脏细胞排列紊乱,呈现明显的水样变和肿胀,炎症细胞浸润。见图 1。

表 1 草甘膦对小鼠肝脏系数和肝功能指标的影响 $[(\bar{x} \pm s), n=10]$ Table 1 The effect of glyphosate on liver coefficient and function indicators of mice $[(\bar{x} \pm s), n=10]$

指标	NC	LG	MG	HG	F 值	P 值
LV × 10	0.48 ± 0.01	0.49 ± 0.02	0.51 ± 0.03	0.52 ± 0.03	2.57	0.069
ALT (U/L)	13.00 ± 3.07	14.36 ± 2.75	21.04 ± 6.91 ^a	24.3 ± 10.45 ^b	6.67	0.001
AST (U/L)	149.7 ± 1.8	148.5 ± 1.2	153.5 ± 5.0	157.7 ± 16.7	2.22	0.102
DBIL (mmol/L)	4.30 ± 2.33	6.58 ± 3.84	8.19 ± 3.92	9.99 ± 4.19 ^b	4.4	0.01
TBIL (mmol/L)	17.47 ± 5.43	18.96 ± 5.77	40.57 ± 23.98 ^a	52.94 ± 30.37 ^b	7.62	<0.001
GLU (mmol/L)	7.54 ± 1.02	7.63 ± 1.02	8.75 ± 1.51	9.34 ± 1.22 ^a	5.28	0.004
TG (U/L)	1.82 ± 0.41	1.71 ± 0.34	2.15 ± 0.62	2.23 ± 0.47	2.83	0.052

注:与 NC 组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

注:图 A、B、C、D 分别为 NC 组、LG 组、MG 组、HG 组;黑色箭头,肿胀细胞;蓝色箭头,炎症细胞。

图 1 草甘膦暴露引起小鼠肝脏病理损伤(HE 染色,目镜 × 物镜倍数为 10 × 40)

Figure 1 Pathological damage in mice liver caused by glyphosate (HE staining, objective magnification 10 × 40)

2.3 小鼠肝脏代谢谱变化 如图 2A、B 所示,两组样品在 OPLS-DA 得分图中各自聚集,分离较好。原模型 R²_Y 非常接近 1,说明建立的模型符合样本数据的真实情况;置换检验随机模型的 Q² 值均小于原模型的 Q² 值;Q² 的回归线与纵轴的截距小于零;同时随着置换保留度逐渐降低,置换的 Y 变量比例增大,随机模型的 Q² 逐渐下降。该模型置换检验结果表明模型符合样本数据的真实情况,具有良好的稳健性,不存在过拟合现象,见图 2C、D。

正离子模式下共筛选出差异代谢物 51 个,其中 22 个代谢物拥有 KEGG ID 信息,见图 3A、表 1。PC [20:2(11Z,14Z)/15:0], PC [22:2(13Z,16Z)/15:0] 和 LysoPC (17:0) 是正离子模式 VIP 值最高的 3 种代谢产物 (2.58, 2.31, 2.29)。负离子模式下共筛选出差异代谢物 14 个,其中 12 个代谢物拥有 KEGG ID 信息,见图 3B。马尿酸, 5,6-DHET 和次黄嘌呤是 VIP 值最高的 3 种代谢产物 (2.40, 1.90, 1.85)。如图 3C 和 D 所示,KEGG 富集分析显示正离子模式共富集 17 条代谢通

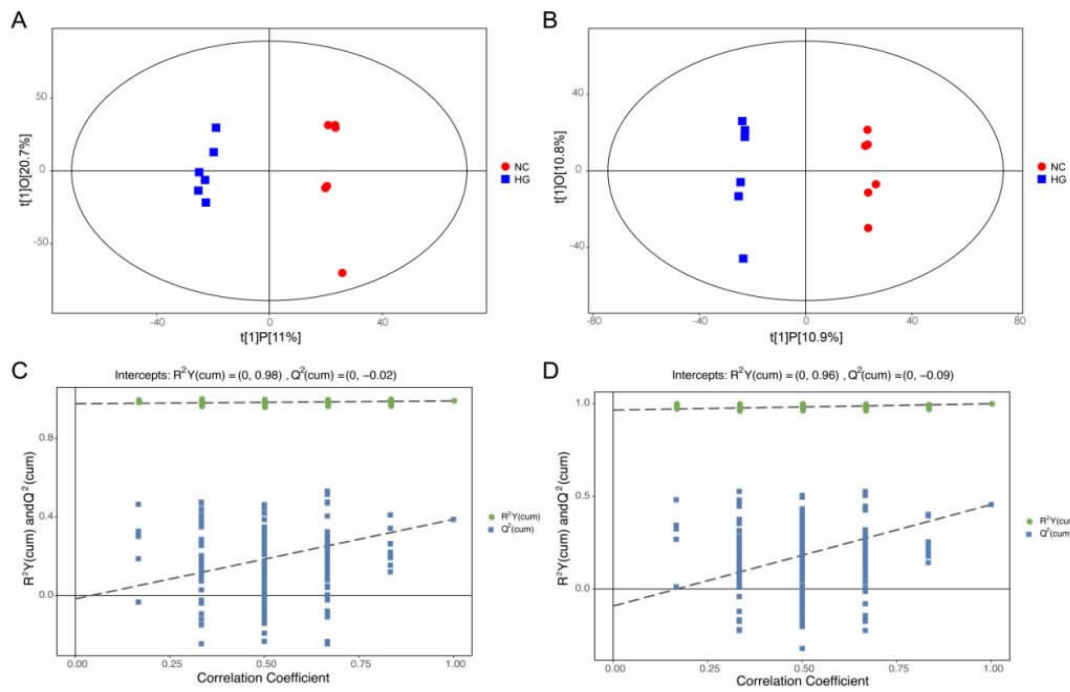
路,其中磷酸戊糖途径,淀粉和蔗糖代谢,糖酵解/糖异生, 硫胺素代谢和泛酸与 CoA 生物合成等能量代谢相关通路变化明显。负离子模式共富集 4 条代谢通路,分别是嘌呤代谢、磷酸戊糖途径、淀粉和蔗糖代谢、花生四烯酸代谢。

2.4 小鼠肝脏损伤指标与 DCMs 存在相关关系 对差异通路上的差异代谢物与肝功指标进行相关分析,结果表明血清 DBIL 水平与黄嘌呤、次黄嘌呤、嘧啶、鞘氨醇、5,6-DHET、4-氨基丁醛、胆碱、马尿酸、视黄醛和硫胺素相对强度负相关,与核糖-1-磷酸、葡萄糖-6-磷酸、果糖-1-磷酸和 CMP-N-糖基尿苷酸正相关;TBIL 水平与代谢物嘧啶、鞘氨醇、5,6-DHET、4-氨基丁醛和马尿酸相对强度负相关,与 L-组氨酸、葡萄糖-6-磷酸、果糖-1-磷酸和 CMP-N-糖基尿苷酸正相关;ALT 水平与代谢物 4-氨基丁醛相对强度负相关,与 L-组氨酸、果糖-1-磷酸和 CMP-N-糖基尿苷酸正相关。见图 4。

3 讨论

研究发现草甘膦染毒可导致肝脏病理损伤和功能障碍,包括肝细胞水肿、排列紊乱、炎症细胞浸润和肝功指标改变等^[9-10]。与此一致,本研究发现随着 GBH 染毒剂量的增加,小鼠肝脏细胞水肿状态越明显,在 HG 组中发现少量炎症细胞浸润。同时,本研究发现与对照组相比较, MG 组和 HG 组小鼠血清肝功指标 DBIL、TBIL 和 ALT 水平显著增加,表明草甘膦引起了小鼠肝细胞结构与功能损伤。

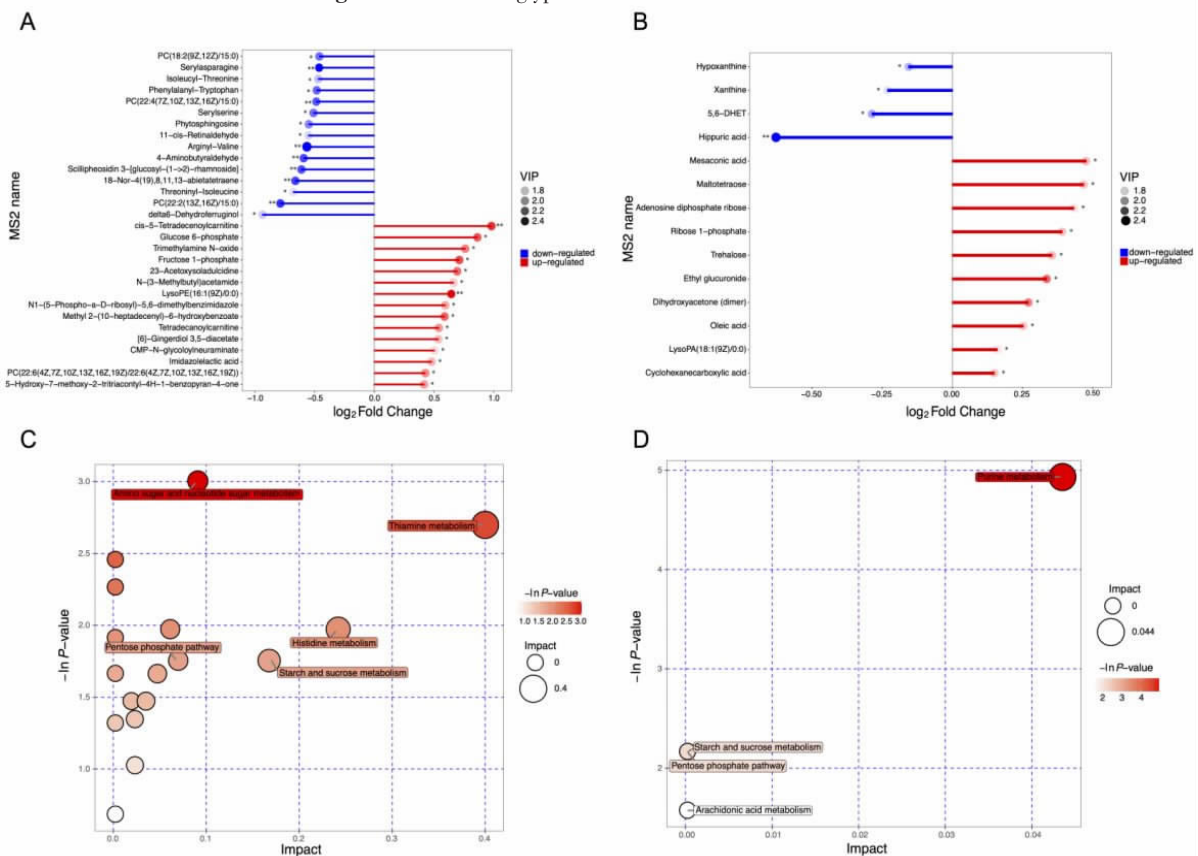
由于 HG 组小鼠在草甘膦短期染毒后出现明显的肝脏病理和功能损伤,因此,本研究对 NC 与 HG 组进行代谢组学检测与分析,以识别草甘膦产生肝脏毒性的标志物。嘌呤和嘧啶是构成核酸的基础物质,可通过磷酸戊糖途径合成而来^[11]。黄嘌呤和次黄嘌呤是肝脏内嘌呤代谢的中间产物,二者可在黄嘌呤氧化酶作用下代谢为终产物尿酸^[12]。本研究发现草甘膦提升了肝脏内参与磷酸戊糖代谢的 ADR 和 R-1-P 含量,但却降低了黄嘌呤、次黄嘌呤和嘧啶的含量,这说



注:图 A 为正离子模式 OPLS-DA 得分图;图 B 为负离子模式 OPLS-DA 得分图;图 A 和 B 中横坐标表示第一主成分的预测主成分得分,纵坐标表示正交主成分得分,每个散点代表一个样本,圆点代表 NC 组样品,正方形代表 HG 样品;图 C 为正离子模式置换检验结果;图 D 为负离子模式置换检验结果;图 C 和 D 中横坐标表示置换检验的置换保留度,纵坐标表示 R²Y 或 Q² 的取值,绿色圆点表示置换检验得到的 R²Y 值,蓝色方点表示置换检验得到的 Q² 值,两条虚线分别表示 R²Y 和 Q² 的回归线。

图 2 草甘膦对小鼠肝脏代谢的影响

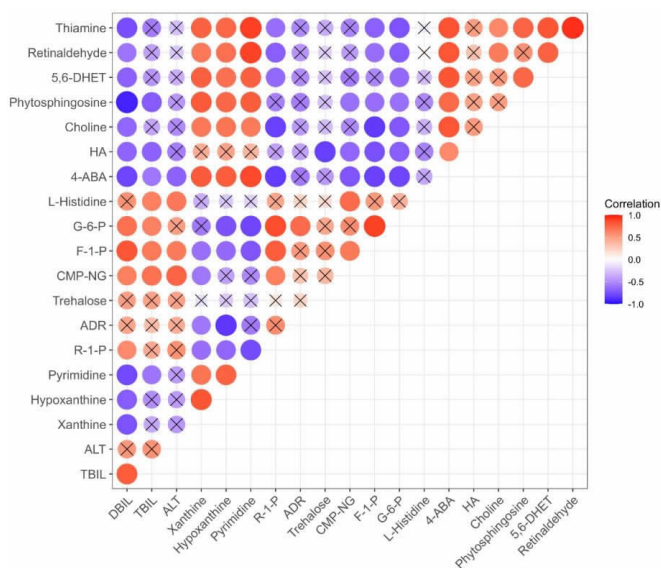
Figure 2 Effects of glyphosate on metabolite in mice liver



注:图 A 为正离子模式差异代谢物火柴杆图;图 B 为负离子模式差异代谢物火柴杆图;图 A、B 竖线右侧代表上调倍数,左侧代表下调倍数;VIP 表示变量投影重要度,黑色圆点颜色越深,代表 VIP 越大;图 C 为正离子模式代谢通路气泡图;图 D 为负离子模式代谢通路气泡图;每一个气泡代表一个代谢通路;图 C、D 横坐标表示该通路在拓扑分析中的影响因子大小,纵坐标表示富集分析的 P 值[取负自然对数,即 $-\ln(p)$]。

图 3 草甘膦对代谢物及代谢通路的影响

Figure 3 Effects of glyphosate on DCMs and metabolic pathways



注:无×的圆形点表示存在相关性,有×的圆形点表示不存在相关性;DBIL 直接胆红素;TBIL 总胆红素;ALT 谷丙转氨酶;R-1-P 核糖-1-磷酸;ADR 腺苷二磷酸核糖;CMP-NGCMP-N- 糖基尿苷酸;F-1-P 果糖-1-磷酸;G-6-P 为葡萄糖-6-磷酸;4-ABA 为 4-氨基丁醛;HA 马尿酸。

图 4 肝脏损伤指标与差异代谢物存在相关关系

Figure 4 The correlation between liver injury indicators and DCMs

明草甘膦染毒抑制了核苷酸的合成和分解代谢,导致磷酸戊糖途径代谢物的堆积,干扰了核苷酸的正常代谢,引起肝细胞更新障碍。

体内黄嘌呤和次黄嘌呤还可以由含腺嘌呤的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)转化代谢而来^[13]。ATP 是人体能量代谢的分子基础,受到糖代谢相关通路上能量物质代谢的直接调控而处于不断地合成与分解状态。当前研究不仅发现草甘膦降低了黄嘌呤和次黄嘌呤的含量,且提升 G-6-P、F-1-P、和 CMP-NG 等糖代谢重要代谢物的含量,这些结果表明草甘膦抑制了糖酵解途径,引起上述糖代谢相关代谢物代谢障碍和 ATP 合成与利用受阻,导致肝脏能量代谢障碍。

胆碱通常被认为是一种维生素,是卵磷脂的重要前体。卵磷脂是细胞的重要组成部分,能够促进肝内脂质的代谢,预防脂肪肝病的发生^[14]。鞘氨醇是一种鞘脂类化合物,是其他鞘脂的构成基础,参与细胞膜的组成。本研究发现草甘膦染毒能够降低肝内胆碱、系列卵磷脂和植物鞘氨醇的含量,且血清中 ALT 水平的显著上调,提示肝细胞膜稳定性受损和肝内脂代谢紊乱的存在。

马尿酸是一种苯甲酸与甘氨酸结合产物,可以促进肝内苯甲酸解毒,通常被认为是一种健康的标志物^[15]。本研究发现草甘膦导致小鼠肝内马尿酸含量下降,且其相对强度与肝氧化损伤标志物 DBIL 和 TBIL

水平显著负相关,表明肝脏代谢解毒能力降低。L-组氨酸是一种重要的氨基酸,在机体内具有抗氧化和抗炎作用^[16]。本研究发现草甘膦染毒导致小鼠肝内 L-组氨酸含量增加,这可能是肝脏应对氧化损伤和炎症反应的应激表现。4-氨基丁醛是 γ -氨基丁酸的前体,后者能够促进脑内能量代谢、乙酰胆碱合成和激素分泌进而影响认知和寿命^[17]。本研究发现草甘膦染毒导致小鼠肝内 4-氨基丁醛含量降低,提示草甘膦可通过影响肝内物质代谢潜在影响神经系统功能。

硫酸素通常以焦磷酸硫酸素辅酶形式参与到丙酮酸代谢和磷酸戊糖途径的转酮醇酶反应。本研究发现草甘膦染毒降低了小鼠肝脏硫酸素含量,且磷酸戊糖途径和以丙酮酸为中心的糖酵解/糖异生和淀粉与蔗糖代谢等通路上的代谢物显著改变。这些结果表明草甘膦染毒导致的肝脏能量代谢障碍与硫酸素的含量密切相关。研究表明,肝视黄醛缺乏将导致维甲酸受体过度激活,从而增强肝糖异生而升高血糖^[18]。本研究发现草甘膦染毒引起肝脏视黄醛含量下降,但血糖含量增加,提示肝糖代谢紊乱可能与草甘膦导致的视黄醛代谢障碍相关。

综上所述,本研究发现草甘膦染毒可引起小鼠肝脏核酸代谢、糖代谢、氨基酸代谢、磷脂代谢及维生素代谢紊乱,进而导致肝脏病理改变和功能损伤。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Pelosi C, Bertrand C, Bretagnolle V, et al. Glyphosate, AMPA and glufosinate in soils and earthworms in a French arable landscape[J]. Chemosphere, 2022, 301: 134672.

[2] Izumi Y, O'dell KA, Zorunski CF. Glyphosate as a direct or indirect activator of pro-inflammatory signaling and cognitive impairment[J]. Neural Regeneration Research, 2024, 19(10): 2212-2218.

[3] De araujo LG, Zordan DF, Celzard A, et al. Glyphosate uses, adverse effects and alternatives: focus on the current scenario in Brazil[J]. Environmental Geochemistry and Health, 2023, 45(12): 9559-9582.

[4] Romualdo GR, Valente LC, de Souza JLH, et al. Modifying effects of 2,4-D and Glyphosate exposures on gut-liver-adipose tissue axis of diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice [J]. Ecotoxicology and Environment Safety, 2023, 268: 115688.

[5] Yan B, Sun YM, Fu KY, et al. Effects of glyphosate exposure on gut-liver axis: Metabolomic and mechanistic analysis in grass carp (Ctenopharyngodon idellus)[J]. Science of the Total Environment, 2023, 902: 166062.

[6] Abdelmagid AD, Said AM, Abd El-Gawad EA, et al. Glyphosate-induced liver and kidney dysfunction, oxidative stress, immunosuppression in Nile tilapia, but ginger showed a protection role[J]. Veterinary Research Communications, 2023, 47(2): 445-455.

[7] Jia SL, Li CX, Fang ML, et al. Non-targeted metabolomics revealing the effects of bisphenol analogues on human liver cancer cells[J]. Chemosphere, 2022, 297: 134088.

- [8] Bali YA, Kaikai NE, Ba-M'hamed S, et al. Learning and memory impairments associated to acetylcholinesterase inhibition and oxidative stress following glyphosate based-herbicide exposure in mice[J]. *Toxicology*, 2019, 415: 18-25.
- [9] Liu JB, Dong CY, Zhai ZZ, et al. Glyphosate-induced lipid metabolism disorder contributes to hepatotoxicity in juvenile common carp[J]. *Environmental Pollution*, 2021, 269: 116186.
- [10] Djaber N, Ounaceur LS, Moubine BN, et al. Roundup-induced biochemical and histopathological changes in the liver and kidney of rats: the ameliorative effects of *Linum usitatissimum* oil [J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2020, 67(1): 53-64.
- [11] Teslaa T, Ralser M, Fan J, et al. The pentose phosphate pathway in health and disease[J]. *Nature Metabolism*, 2023, 5(8): 1275-1289.
- [12] Pareek V, Pedley AM, Benkovic SJ. Human de novo purine biosynthesis [J]. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 2021, 56(1): 1-16.
- [13] Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity [J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3307-3315.
- [14] Abousamra MM, Elgohary R, Mansy SS. Innovated pirfenidone loaded lecithin nanocapsules for targeting liver fibrosis: Formulation, characterization and in vivo study [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 631: 122539.
- [15] Briat F, Chilloux J, Nielsen T, et al. Human and preclinical studies of the host-gut microbiome co-metabolite hippurate as a marker and mediator of metabolic health[J]. *Gut*, 2021, 70(11): 2105-2114.
- [16] Chen L, Zhang LP, Ye XJ, et al. Ergothioneine and its congeners: anti-ageing mechanisms and pharmacophore biosynthesis[J]. *Protein & Cell*, 2024, 15(3): 191-206.
- [17] Novak TS, McGregor KM, Krishnamurthy LC, et al. GABA, aging and exercise: functional and intervention considerations[J]. *Neurosci Insights*, 2024, 19: 263.
- [18] Yang HY, Su MX, Liu M, et al. Hepatic retinaldehyde deficiency is involved in diabetes deterioration by enhancing PCK1- and G6PC-mediated gluconeogenesis [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 2023, 13(9): 3728-3743.

收稿日期:2024-10-10

(上接第 858 页)

- [13] Wei Z, Liu Y, Zhang LR, et al. Stages of HPV vaccine hesitancy among guardians of female secondary school students in China[J]. *Journal of Adolescent Health*, 2023, 72(1): 73-79.
- [14] Chen L, Sun X, Luo J, et al. A Case-Control study on factors of HPV vaccination for mother and daughter in China [J]. *Vaccines(Basel)*, 2023, 11(5): 26.
- [15] Zhou FZ, Zhang W, Cai HN, et al. Portrayals of 2v, 4v and 9vHPV vaccines on Chinese social media: a content analysis of hot posts on Sina Weibo [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021, 17(11): 4433-4441.
- [16] Wu DD, Liu PY, Song DH, et al. Implementing the free HPV vaccination for adolescent girls aged below 14 in Shenzhen, Guangdong Province of China: experience, challenges, and lessons [J]. *Infectious Diseases of Poverty*, 2023, 12(1): 98.
- [17] Shao XP, Lu XY, Zhou WY, et al. HPV vaccination behavior, vaccine preference, and health beliefs in Chinese female health care workers: a nationwide Cross-Sectional study [J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(8): 1367.
- [18] You TT, Zhao XL, Hu SY, et al. Optimal allocation strategies for HPV vaccination introduction and expansion in China accommodated to different supply and dose schedule scenarios: A modelling study[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 56: 101789.
- [19] Xie Y, Su LY, Wang F, et al. Awareness regarding and vaccines acceptability of human papillomavirus among parents of middle school students in Zunyi, Southwest China [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021, 17(11): 4406-4411.
- [20] Jiang WW, Lu CL, Yan XM, et al. Vaccine confidence mediates the association between a pro-social pay-it-forward intervention and improved influenza vaccine uptake in China: A mediation analysis[J]. *Vaccine*, 2024, 42(2): 362-368.
- [21] Zhang X, Liu CR, Wang ZZ, et al. Effect of a school-based educational intervention on HPV and HPV vaccine knowledge and willingness to be vaccinated among Chinese adolescents : a multi-center intervention follow-up study[J]. *Vaccine*, 2020, 38(20): 3665-3670.
- [22] Kwan TTC, Tam KF, Lee PWH, et al. The effect of school-based cervical cancer education on perceptions towards human papillomavirus vaccination among Hong Kong Chinese adolescent girls[J]. *Patient Education and Counseling*, 2011, 84(1): 118-122.

收稿日期:2024-11-24