

基于脂质组学探究特发性肺纤维化小鼠的血浆脂质分子差异

吴青霜¹, 戚荣², 郑春潮¹, 孙亚楠¹, 刘和亮^{1,3,4}, 王宏丽^{1,3}, 何海兰^{1,3}

(¹ 华北理工大学公共卫生学院, 唐山 063210; ² 新疆生产建设兵团第九师医院泌尿外科, 白杨 834600; ³ 河北省器官纤维化重点实验室, 唐山 063210; ⁴ 唐山职业技术学院医学系, 唐山 063210)

摘要 **目的** 挖掘特发性肺纤维化(IPF)小鼠血浆中的差异脂质代谢物。**方法** 将30只SPF级C57BL/6雄性小鼠随机分为2组,每组15只,实验分组为对照组和博来霉素(BLM)组。通过一次性气管灌注BLM(1 mg/kg)诱导IPF小鼠模型。采用苏木精-伊红(HE)染色观察肺组织病理学形态;采用天狼星红(Sirius red)染色观察肺组织胶原纤维沉积;采用脂质组学筛选IPF小鼠血浆中差异脂质代谢物并进行富集分析。**结果** HE染色结果显示BLM组肺组织结构紊乱、肺泡间隔断裂、肺泡壁被破坏;Sirius red染色显示BLM组中小鼠的肺间质出现大量胶原纤维沉积;脂质组学分析结果显示BLM组小鼠脂质代谢谱发生改变,筛选出15个差异脂质代谢物,其中11个差异脂质代谢物上调,4个差异脂质代谢物下调,主要富集在甘油磷酸甘油磷酸酯、甘油磷酸胆碱、类固醇内酯等。**结论** BLM组小鼠脂质代谢谱发生改变,磷酸乙醇酸磷酸酶(PGP)(18:0/18:0)、PGP(i-12:0/i-24:0)、PGP(i-13:0/a-25:0)以及磷脂酰胆碱(PC)(18:0/14:0)、PC(18:3/16:0)、溶血磷脂酰胆碱(LPC)(16:1)和LPC(18:3)等差异性脂质代谢物可能在IPF的进展中发挥重要作用。

关键词 特发性肺纤维化;血浆;脂质组学;磷脂酰胆碱;溶血磷脂酰胆碱

中图分类号 R 135.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)04-0642-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.04.008

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种病因不明的慢性进行性肺部疾病,其特征是肺结构不可逆的纤维化破坏^[1]。近年来IPF发病率和患病率呈上升趋势,目前影响全球约300万人,严重影响患者的生存质量^[2]。然而,由于IPF发病机制复杂,且已有的抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布虽然能降低IPF的进展速度、延长其生存时间,但不能根治性治疗^[3]。因此,挖掘IPF的潜在治疗靶点至关重要。目前,已有研究报道脂质代谢在IPF的发病机制中发挥重要作用,脂肪酸、胆固醇和磷脂等脂质通过诱导内质网应激、促进细胞凋亡和增强纤维化加剧IPF的进展^[4]。脂质组学是研究样本脂质组代谢和识别疾病脂质生物标志物的有效办法,其中血浆脂质组学在多种疾病的诊断中表现出预测能力^[5]。因此,血浆脂质组学可以为IPF提供一种潜在的治疗策略。

该研究构建博来霉素(bleomycin, BLM)诱导的特发性肺纤维化小鼠模型,基于高效液相色谱-离子淌度-四极杆飞行时间质谱仪(UPLC-IMS-QTOF)挖掘IPF血浆脂质组学差异,为IPF分子机制的探究及治疗提供潜在的脂质靶标。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 30只6~8周龄SPF级雄性C57BL/6小鼠(平均体质量为16~18 g),购自中国食品药品检定研究院[SCXK(京)2022-0002],饲养于华北理工大学实验动物中心屏障实验室[SYXK(冀)2020-007],饲养温度为(22±2)℃,昼夜交替,自由饮水。该实验经华北理工大学动物伦理委员会审批(2023-SY-040),符合动物伦理学要求。

1.1.2 主要仪器与试剂 UPLC-IMS-QTOF(美国Waters公司)、Olympus DP80光学显微镜(日本Olympus公司)、苏木精-伊红(hematoxylin eosin, HE)染液(珠海贝索生物科技有限公司)、天狼星红(Sirius red)染液(北京雷根生物技术有限公司)、BLM(英国Cayman公司)、甲醇、乙腈、甲酸(美国Fisher公司)。

1.2 方法

2024-12-18接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:U21A20334);河北省自然科学基金项目(编号:H2022209021、H2022209039);大学生创新训练计划项目(编号:202410081004)

作者简介:吴青霜,女,本科生;

王宏丽,女,高级实验师,通信作者, E-mail: whllhl@163.com;

何海兰,女,讲师,通信作者, E-mail: hh1hh2ll3@163.com

1.2.1 动物分组与处理 将 C57BL/6 小鼠随机分为 2 组:对照组(C)和博来霉素刺激组(BLM),每组各 15 只。BLM 组小鼠予以一次性气管滴注 50 μL 的 0.5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 的 BLM 生理盐水混合液(每只小鼠 BLM 剂量为 1 mg/kg),对照组滴注等体积的生理盐水。造模第 21 天。21 d 后,戊巴比妥麻醉小鼠,取小鼠肺脏,左侧肺叶用于形态学观察,其余肺叶存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱用于后续实验。

1.2.2 HE 染色观察肺组织病理形态 将石蜡切片置于 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 烤箱中 6 h,依次置于二甲苯 I 和 II 各 15 min,无水乙醇 I 和 II 各 10 min,90%、80%、70% 乙醇各 5 min,自来水中浸泡 15 min,随后苏木精染色组织 5 min,2% 盐酸酒精分化 2 s,自来水返蓝 15 min,伊红染色组织 1 min,并依次置于 70%、80%、90% 乙醇中各 5 min,无水乙醇 I 和 II 各 10 min,二甲苯 I 和 II 各 15 min,最后中性树胶封片,观察肺组织病理形态。

1.2.3 Sirius red 染色观察肺组织胶原沉积 将石蜡切片置于 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 烤箱中 6 h,依次置于二甲苯 I 和 II 各 15 min,无水乙醇 I 和 II 各 10 min,90%、80%、70% 乙醇各 5 min,自来水中浸泡 15 min,随后铁苏木精染色 5 min,2% 盐酸酒精分化 2 s,自来水返蓝 5 min,Sirius red 染液染色肺组织 30 min,并依次置于 70%、80%、90% 乙醇中各 5 min,无水乙醇 I 和 II 各 10 min,二甲苯 I 和 II 各 15 min,最后中性树胶封片,观察肺组织胶原沉积。

1.2.4 血浆代谢组学样本的提取与处理 取 50 μL 血浆与 200 μL 提取液(甲醇:乙腈 = 1:1),剧烈振荡 10 s,在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中放置过夜,4 $^{\circ}\text{C}$,11 304 r/min 离心 20 min 取上清液,再次 4 $^{\circ}\text{C}$,11 304 r/min 离心 5 min 取上清液,即提取完毕。此外,从每个样品中取出 10 μL 混匀作为质量控制(quality control, QC)样品,以监测分析过程中的系统稳定性和数据一致性。

将样本与 QC 进行脂质的 UPLC-IMS-QTOF 分析检测。液相及质谱条件:流动相 A 由 0.1% 甲酸组成,流动相 B 由酸性乙腈和甲醇(1:1, V/V)与 0.1% 甲酸组成。梯度洗脱程序如下:0 ~ 1 min, 99% ~ 70% A;2.5 ~ 6.5 min, 40% ~ 10% A;7 ~ 10 min, 0% A。柱温保持在 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$,流速为 0.4 mL/min。

1.2.5 潜在生物标志物的多元统计分析与鉴定 Progenesis QI 软件对数据进行审查对齐、峰检测、峰识别、去卷积归一化,从而得到重要的保留时间(retention time, RT)和质荷比(m/z)数据对的峰强度。

利用 SIMCA14.1 软件作图,用于主成分分析法(principal component analysis, PCA)及正交偏最小二乘判别分析法(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA),候选代谢物的 VIP > 1,方差分析 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。随后,选择 LIPID MAPS(<https://www.lipidmaps.org/>)、人类代谢组数据库(Human Metabolome Database, HMDB)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)数据源及插件 LipidBlast 数据库进行脂质代谢物的识别与鉴定。此外,利用 HMDB、LipidCCS(www.metabolomics-shanghai.org/LipidCCS)匹配差异代谢物碰撞截面(collision cross-section, CCS),CCS 值误差容错 $\pm 5\%$ 的代谢物最终被确定为潜在的显著差异代谢物。利用 MetaboAnalyst 5.0(<http://www.metaboanalyst.ca>)在线代谢分析软件生成层次聚类分析热图和富集分析图。

2 结果

2.1 HE 染色结果 如图 1 所示,C 组小鼠肺组织肺泡结构清晰、连接紧密,未见异常;BLM 组小鼠肺组织结构紊乱、肺泡间隔断裂、肺泡壁被破坏,伴随着大量的成纤维细胞和胶原沉积,部分区域肺组织融合实变。

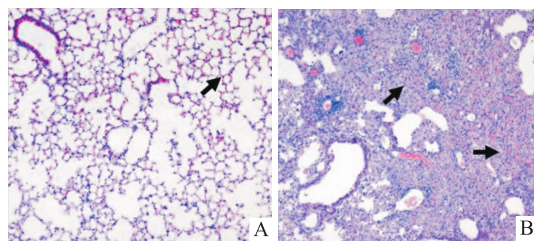


图 1 小鼠肺组织 HE 染色结果 $\times 100$

Fig.1 HE staining results of mouse lung tissue $\times 100$

A: C group; B: BLM group.

2.2 Sirius red 染色结果 如图 2 所示,Sirius red 染色可以评估肺组织的纤维化。与 C 组相比,BLM 组中小鼠的肺组织中胶原丝增粗,胶原蛋白沉积面积增大。

2.3 多元统计分析的结果 如图 3 所示,不同组别的离子强度图具有相似的离子分布。PCA 结果显示 C 组和 BLM 组具有清晰的样本簇(正离子: $R^2X = 0.368$, $Q^2 = 0.0255$;负离子: $R^2X = 0.384$, $Q^2 = -0.1$),OPLS-DA 和 S-plot 分析显示 C 组和 BLM 组

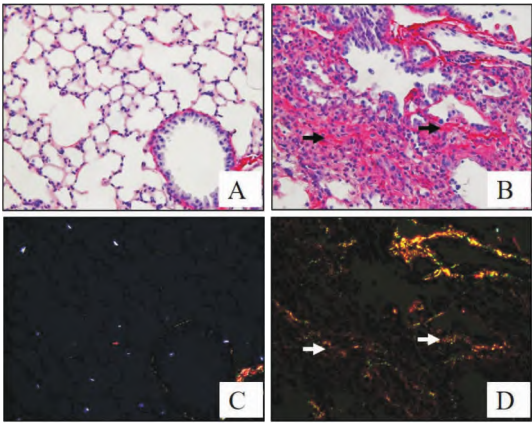


图2 小鼠肺组织 Sirius red 染色结果 ×400

Fig.2 Sirius red staining of mouse lung tissue ×400

A: Sirius red staining in C group; B: Sirius red staining in BLM group; C: Sirius red stained polarized light microscope image of C group; D: Sirius red stained polarized light microscope image of the BLM group.

血浆样本存在差异(正离子: $R^2Y = 0.93$, $Q^2 = 0.769$; 负离子: $R^2Y = 0.922$, $Q^2 = 0.698$)。此外, 200 次迭代的交叉排列检验显示, 模型未出现过拟

合。见图 4。

2.4 血浆差异脂质代谢物的筛选 如图 5 所示, 与 C 组相比, BLM 组筛选出 15 个差异脂质代谢物, 其中 11 个差异脂质代谢物上调(表 1), 包括 Heptaethylene glycol, PE(18:0/15:0), PC(18:0/14:0), 5-Hexyltetrahydro-2-oxo-3-furancarboxylic acid, Cesamet, 1, 1'-[1, 12-Dodecanediylbis(oxy)]bisbenzene, alpha-Muricholic acid, Cinobufagin, 磷酸乙醇酸磷酸酶(phosphoglycolate phosphatase, PGP)(18:0/18:0), PGP(i-13:0/a-25:0), PGP(i-12:0/i-24:0), 4 个差异脂质代谢物下调(表 1), 包括磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)(18:3/16:0), 溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)(18:3), 溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)(22:5), LPC(16:1)。

2.5 差异脂质代谢物的富集分析 如图 6A 所示, 对差异脂质代谢物富集分析后, 发现其主要富集在甘油磷酸甘油磷酸酯、甘油磷酸胆碱、类固醇内酯、胆汁酸、醇及其衍生物、甘油磷酸酯、甘油磷酸乙醇胺 6 个代谢集上。此外, 参与每条代谢集的代谢物数量如

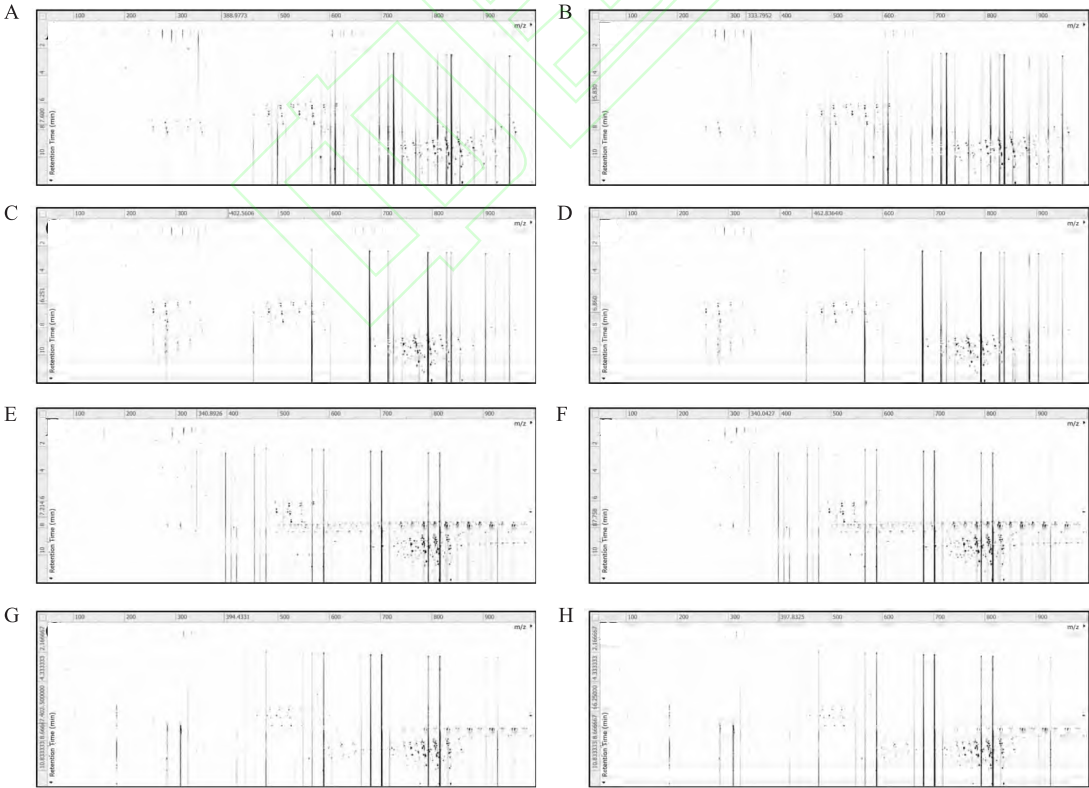


图3 二维离子强度图

Fig.3 Two-dimensional ionic strength diagram

A, B: Low energy ionic strength diagram of negative ions in C group and BLM group; C, D: High-energy ion intensity diagram of negative ions in C group and BLM group; E, F: Low energy ion strength diagram of positive ions in C group and BLM group; G, H: High-energy ion intensity diagram of positive ions in C group and BLM group.

图6B所示,代谢物数量占比最多的2条代谢集为甘油磷酸胆碱和甘油磷酸甘油磷酸酯,其中参与甘油磷酸胆碱的差异代谢物有PC(18:3/16:0), LPC(18:3), PC(18:0/14:0)和LPC(16:1),参与甘油

磷酸甘油磷酸酯的差异代谢物有PGP(18:0/18:0), PGP(i-13:0/a-25:0)和PGP(i-12:0/i-24:0)(表2)。

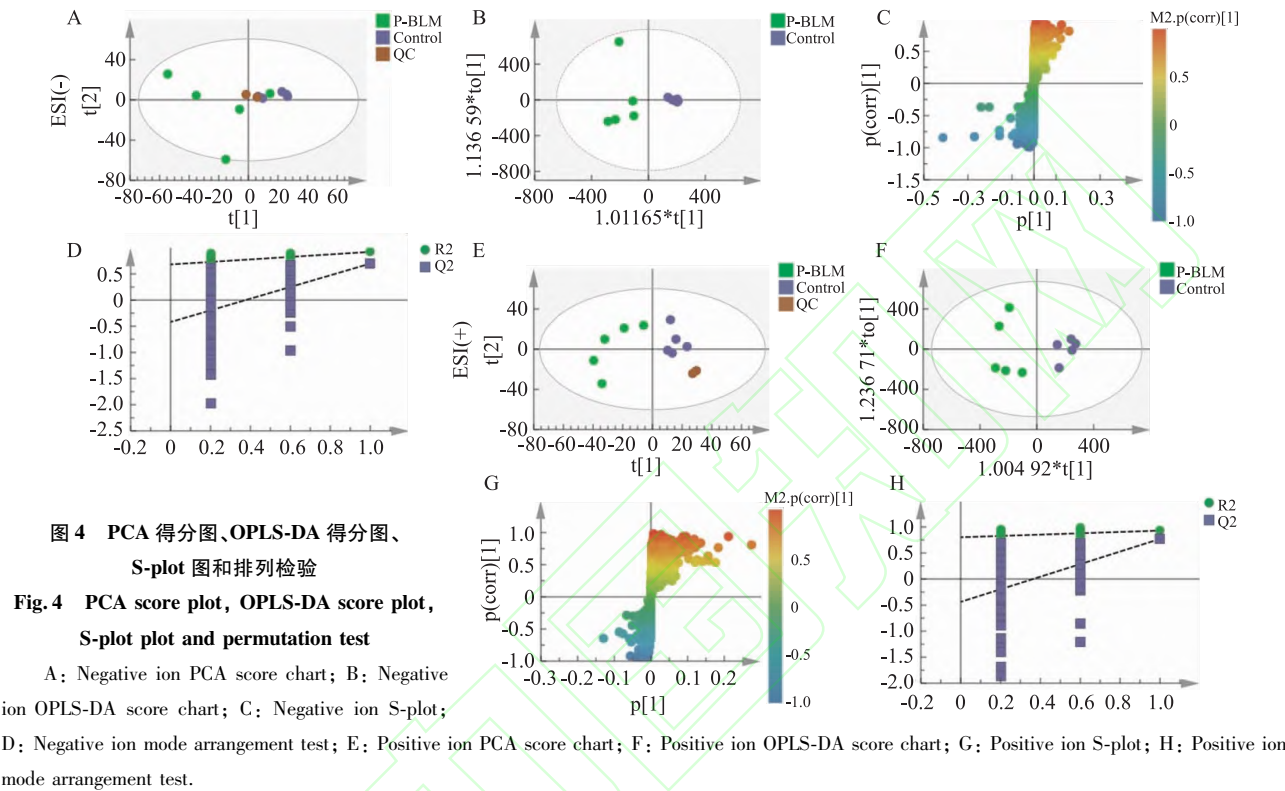


图4 PCA得分图、OPLS-DA得分图、S-plot图和排列检验

Fig.4 PCA score plot, OPLS-DA score plot, S-plot plot and permutation test

A: Negative ion PCA score chart; B: Negative ion OPLS-DA score chart; C: Negative ion S-plot; D: Negative ion mode arrangement test; E: Positive ion PCA score chart; F: Positive ion OPLS-DA score chart; G: Positive ion S-plot; H: Positive ion mode arrangement test.

表1 C组和BLM组小鼠血浆中的差异脂质代谢物

Tab.1 Differential lipid metabolites in plasma of mice in C group and BLM group								
No.	Lipid	HMDB ID	Measured	RT(min)	Measured CCS (Å ²)	VIP	Anova(p)	Trend
1	Heptaethylene glycol	HMDB0061835	349.18	1.75	176.27,167.76	2.21	0.0209	↑
2	PE(18:0/15:0)	HMDB0008988	706.54	9.14	292.45,299.48	1.47	0.0056	↑
3	PC(18:0/14:0)	HMDB0008031	734.57	9.74	301.87,306.48	4.64	0.0140	↑
4	5-Hexyltetrahydro-2-oxo-3-furancarboxylic acid	HMDB0030984	232.15	1.45	155.77	1.53	0.0422	↑
5	Cesamet	HMDB0249827	373.27	4.62	196.73	1.93	0.0298	↑
6	1,1'-[1,12-Dodecanediylbis(oxy)]bisbenzene	HMDB0039760	355.26	4.62	191.22	3.61	0.0314	↑
7	alpha-Muricholic acid	HMDB0000506	431.28	4.61	199.02	1.05	0.0360	↑
8	Cinobufagin	HMDB0250266	460.27	4.37	210.78	1.17	0.0079	↑
9	PGP(18:0/18:0)	HMDB0013504	857.53	2.85	305.97	4.13	0	↑
10	PGP(i-13:0/a-25:0)	HMDB0116553	885.56	9.49	312.28	7.20	0.0055	↑
11	PGP(i-12:0/i-24:0)	HMDB0116547	857.53	9.87	301.53	2.08	0.0001	↑
12	PC(18:3/16:0)	HMDB0008199	756.55	8.89	301.40,303.48	12.37	0.0003	↓
13	LPC(18:3)	HMDB0010388	518.32	5.71	233.19,241.63	2.15	0.0083	↓
14	LPA(22:5)	HMDB0114754	502.29	6.16	218.22,224.18	1.23	0.0444	↓
15	LPC(16:1)	HMDB0010383	494.32	6.06	229.39	4.35	0.0114	↓

表2 甘油磷酸胆碱和甘油磷酸甘油磷酸酯代谢集

Tab. 2 Glycerophosphocholine and glycerophosphoglycerophosphate metabolites				
Set name	FDR	Metabolites numbers	Metabolites	
Glycerophosphocholines	2.69E-4	4	PC(18:3/16:0), LPC(18:3), PC(18:0/14:0), LPC(16:1)	
Glycerophosphoglycerophosphates	2.60E-4	3	PGP(18:0/18:0), PGP(i-13:0/a-25:0), PGP(i-12:0/i-24:0)	

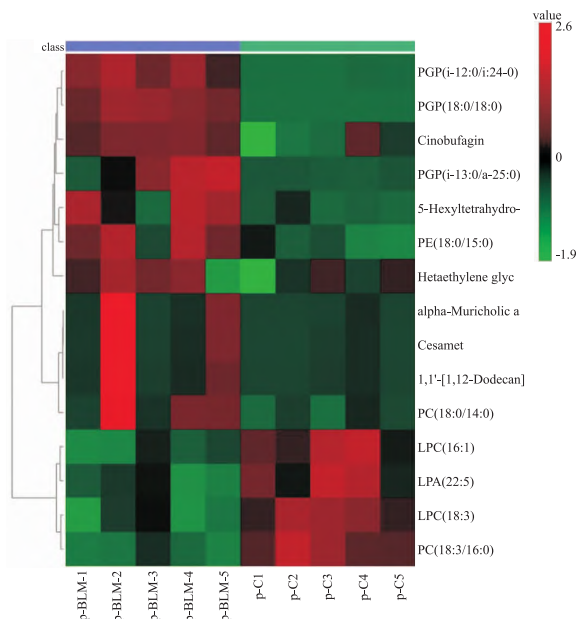


图5 血浆差异脂质代谢物热图

Fig. 5 Heat map of plasma differential lipid metabolites

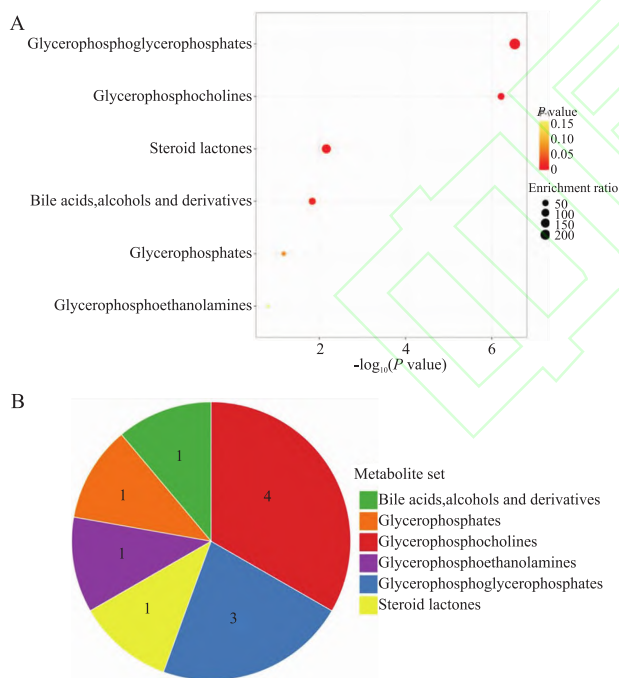


图6 血浆差异脂质代谢物富集分析气泡图及饼图

Fig. 6 Bubble map and pie chart of plasma differential lipid metabolite enrichment analysis

A: Bubble map of plasma differential lipid metabolite enrichment analysis; B: Pie chart of plasma differential lipid metabolite enrichment analysis.

3 讨论

IPF 是一种慢性、进行性纤维化间质性肺炎^[1]。该研究表明 BLM 诱导的 IPF 模型中出现了小鼠肺

组织结构紊乱、肺泡间隔断裂、肺泡壁被破坏,伴随着大量的成纤维细胞和胶原沉积,与上述报道一致。然而 IPF 的发病机制目前尚不完全清楚,越来越多的证据^[6]表明,自噬、脂质代谢、氧化应激等不同的生物学功能在 IPF 发病机制中发挥作用,其中,脂质代谢起着重要作用。

脂质是细胞膜的主要成分,通过介导细胞内和细胞外信号在多种生理和病理过程中起着至关重要的作用,如:调控迁移、增殖、细胞凋亡、氧化还原、纤维化等^[7]。目前,脂质及其衍生介质调节肺纤维化的信号通路被广泛研究,已有研究^[8]表明异常的低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)–低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)代谢会刺激细胞凋亡,增加成纤维细胞样内皮细胞和肺泡Ⅱ型细胞并激活成纤维细胞,最终导致肺纤维化。LPA 信号诱导线粒体功能障碍,导致肺泡上皮细胞受损,或诱导促纤维化细胞因子的转录,加剧肺纤维化^[9]。研究表明脂质代谢可能是 IPF 疾病进展的关键因素。然而,目前尚不完全清楚哪些差异脂质代谢物在 IPF 的发展中发挥重要作用,广泛的验证对于更好地了解脂质代谢在 IPF 发病机制中的作用至关重要。因此,需要进一步研究来确定 IPF 中潜在的差异脂质代谢物,为 IPF 的治疗提供新的生物标志物。

脂质组学是一种有助于识别与疾病有关的生物标志物和代谢途径的手段^[5]。为此,该研究基于脂质组学技术挖掘 BLM 诱导的小鼠血浆中的差异脂质代谢物。该研究结果显示 15 个差异脂质代谢物,其中 11 个差异脂质代谢物上调,4 个差异脂质代谢物下调。主要涉及:PC(18:0/14:0)、PC(18:3/16:0)、PE(18:0/15:0)、LPA(22:5)、LPC(18:3)、LPC(16:1)、PGP(18:0/18:0)、PGP(i-13:0/a-25:0)、PGP(i-12:0/i-24:0)等。PC 是所有哺乳动物细胞类型和亚细胞器中最丰富的磷脂,PC 是肺表面活性剂的主要成分,对于肺功能的维持至关重要^[10]。有文献^[11]报道,在特发性肺纤维化患者的血浆中发现了 PC 的差异变化。该研究与上述研究结果一致,显示 PC 可能在 IPF 的进展中发挥重要作用。磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)是哺乳动物膜中第二丰富的磷脂,其可能用过调控脂滴的形成影响矽肺的进展^[12]。LPC 是一种重要的信号分子,具有多种生物学功能,如炎症、细胞增殖等^[13]。已有研究^[14]表明 PLA2G7 通过 LPC/ATX/LPA/LPA2 轴促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。揭

示 LPC 可能通过调控炎症和纤维化影响 IPF 的进展。LPA 是一种生物活性磷脂,存在于大多数的组织和体液中,其能激活多种细胞信号通路,发挥各种生物学功能,如细胞增殖、迁移和凋亡、炎症和纤维化等^[15]。研究^[7]表明在 IPF 患者的肺泡灌洗液和 BLM 诱导的 IPF 小鼠模型中 LPA 水平升高,其刺激成纤维细胞的迁移,并通过 AKT、SMAD3 和 MAPK 信号通路诱导纤维化因子的表达。目前,溶血磷脂酸受体 1 (lysophosphatidic acid receptor 1, LPA1) 拮抗剂 BMS-986278 用于 IPF 的 2 期实验设计^[16]。以上提示这些差异脂质代谢物渴望为临床的治疗提供新的潜在的靶点。

此外,富集分析显示差异脂质代谢物富集在甘油磷酸甘油磷酸酯、甘油磷酸胆碱、类固醇内酯、胆汁酸、醇及其衍生物、甘油磷酸酯、甘油磷酸乙醇胺 6 个代谢集上,其中代谢物数量占比最多的 2 条代谢集为甘油磷酸胆碱和甘油磷酸甘油磷酸酯,参与甘油磷酸胆碱的差异代谢物有 PC (18:3/16:0), LPC (18:3), PC (18:0/14:0) 和 LPC (16:1),参与甘油磷酸甘油磷酸酯的差异代谢物有 PGP (18:0/18:0), PGP (i-13:0/a-25:0) 和 PGP (i-12:0/i-24:0)。已有研究^[17]表明,甘油磷酸胆碱代谢紊乱可以引发血管炎症,从而促进动脉粥样硬化的发生发展。IPF 是一种进行性且高度致命的炎症性间质性肺病^[1],该研究结果显示 IPF 模型中甘油磷酸胆碱被显著富集,提示甘油磷酸胆碱可能通过调控炎症参与 IPF 的进展。

综上所述,该研究采用脂质组学的方法挖掘了 BLM 诱导的 IPF 小鼠模型中潜在的差异脂质代谢物,结果显示 PGP (18:0/18:0)、PGP (i-12:0/i-24:0)、PGP (i-13:0/a-25:0)、PC (18:0/14:0)、PC (18:3/16:0)、LPC (16:1)、LPC (18:3) 等以及甘油磷酸胆碱和甘油磷酸甘油磷酸酯等代谢集可能在 IPF 的进展中发挥重要作用。然而,该研究仅从脂质组学的角度挖掘了 IPF 的差异脂质代谢物,其对 IPF 的具体作用机制仍需进一步研究探讨。

参考文献

- [1] Spagnolo P, Kropski J A, Jones M G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: disease mechanisms and drug development[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222: 107798. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107798.
- [2] Koudstaal T, Wijzenbeek M S. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Presse Med*, 2023, 52(3): 104166. doi:10.1016/j.lpm.2023.104166.
- [3] Bonella F, Spagnolo P, Ryerson C. Current and future treatment landscape for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Drugs*, 2023, 83(17): 1581–93. doi:10.1007/s40265-023-01950-0.
- [4] Chen R, Dai J. Lipid metabolism in idiopathic pulmonary fibrosis: from pathogenesis to therapy[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(8): 905–15. doi:10.1007/s00109-023-02336-1.
- [5] Sun T, Chen J, Yang F, et al. Lipidomics reveals new lipid-based lung adenocarcinoma early diagnosis model[J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(4): 854–69. doi:10.1038/s44321-024-00052-y.
- [6] Zhang Y, Li T, Pan M, et al. SIRT1 prevents cigarette smoking-induced lung fibroblasts activation by regulating mitochondrial oxidative stress and lipid metabolism[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 222. doi:10.1186/s12967-022-03408-5.
- [7] Suryadevara V, Ramchandran R, Kamp D W, et al. Lipid mediators regulate pulmonary fibrosis: potential mechanisms and signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4257. doi:10.3390/ijms21124257.
- [8] Shi X, Chen Y, Liu Q, et al. LDLR dysfunction induces LDL accumulation and promotes pulmonary fibrosis[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1): e711. doi:10.1002/ctm2.711.
- [9] Nakamura Y, Shimizu Y. Cellular and molecular control of lipid metabolism in idiopathic pulmonary fibrosis: clinical application of the lysophosphatidic acid pathway[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 548. doi:10.3390/cells12040548.
- [10] Hristova V A, Watson A, Chaerkady R, et al. Multiomics links global surfactant dysregulation with airflow obstruction and emphysema in COPD[J]. *ERJ Open Res*, 2022, 9(3): 00378–2022. doi:10.1183/23120541.00378-2022.
- [11] Nambiar S, Clynick B, How B S, et al. There is detectable variation in the lipidomic profile between stable and progressive patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 105. doi:10.1186/s12931-021-01682-3.
- [12] 何海兰, 戚荣, 崔洁, 等. 基于脂质代谢组学研究矽肺大鼠模型中血浆脂质特征[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2023, 41(8): 569–75. doi: 10.3760/cma.j.cn121094-20221124-00558.
He H L, Qi R, Cui J, et al. The characteristics of plasma lipids in silicosis rat models were studied based on lipid metabolomics[J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2023, 41(8): 569–75. doi: 10.3760/cma.j.cn121094-20221124-00558.
- [13] Wang J, Zhang L, Xiao R, et al. Plasma lipidomic signatures of spontaneous obese Rhesus monkeys[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 8. doi:10.1186/s12944-018-0952-9.
- [14] Wang J, Jiang M, Xiong A, et al. Integrated analysis of single-cell and bulk RNA sequencing reveals pro-fibrotic PLA2G7high macrophages in pulmonary fibrosis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106286. doi:10.1016/j.phrs.2022.106286.
- [15] Lee J H, Kim D, Oh Y S, et al. Lysophosphatidic acid signaling in diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2850. doi:10.3390/ijms20112850.
- [16] Corte T J, Lancaster L, Swigris J J, et al. Phase 2 trial design of

BMS-986278, a lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA1) antagonist, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or progressive fibrotic interstitial lung disease (PF-ILD)[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2021, 8(1): e001026. doi:10.1136/bmjresp -

2021-001026.

[17] Wang Z, Hazen J, Jia X, et al. The nutritional supplement L-alpha glycerylphosphorylcholine promotes atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13477. doi:10.3390/ijms222413477.

Investigation of the molecular difference of plasma lipids in mice with idiopathic pulmonary fibrosis based on lipidomics

Wu Qingshuang¹, Qi Rong², Zheng Chunchao¹, Sun Yanan¹, Liu Heliang^{1,3,4}, Wang Hongli^{1,3}, He Hailan^{1,3}

(¹School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210;

²Dept of Urology, The Ninth Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Baiyang 834600;

³Hebei Key Laboratory of Organ Fibrosis, Tangshan 063210; ⁴Dept of Medicine,

Tangshan Vocational and Technical College, Tangshan 063210)

Abstract Objective To explore the differential lipid metabolites in the plasma of mice with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods** Thirty SPF C57BL/6 male mice were randomly divided into 2 groups with 15 mice in each group. The experimental groups were divided into control group and bleomycin (BLM) group. The model of idiopathic pulmonary fibrosis was induced by one-time intratracheal infusion of BLM (1 mg/kg). Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the lung histopathology. The collagen fiber deposition in lung tissue was observed by Sirius red staining. The differential lipid metabolites in plasma of IPF mice were screened and enriched by lipidomics. **Results** HE staining showed that the pulmonary tissue structure was disordered, alveolar septum was broken and alveolar wall was destroyed in BLM group. Sirius red staining showed a large amount of collagen fiber deposition in the lung interstitium of BLM group. The results of lipidomics analysis showed that the lipid metabolism profile of BLM group changed, 15 differential lipid metabolites were screened out, of which 11 differential lipid metabolites were up-regulated, and 4 differential lipid metabolites were down-regulated, mainly concentrated in Glycerophosphoglycerophosphates, Glycerophosphocholines, Steroid lactones, etc. **Conclusion** The lipid metabolism profile of BLM group mice changes, differential lipid metabolites such as phosphoglycolate phosphatase (PGP)(18:0/18:0), PGP(i-12:0/i-24:0), PGP(i-13:0/a-25:0), and phosphatidylcholine (PC)(18:0/14:0), PC(18:3/16:0), lysophosphatidylcholine (LPC)(16:1), and LPC(18:3) may play an important role in the progression of IPF. These findings provide a new reference for further study of the molecular mechanism of IPF, and also provide a potential new target for clinical treatment.

Key words idiopathic pulmonary fibrosis; plasma; lipidomics; phosphatidylcholine; lysophosphatidylcholine

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. U21A20334); Natural Science Foundation of Hebei Province (Nos. H2022209021, H2022209039); College Student Innovation and Entrepreneurship Training Project (No. 202410081004)

Corresponding authors Wang Hongli, E-mail: whllhl@163.com; He Hailan, E-mail: hh1hh2ll3@163.com