

网络出版时间:2025-12-26 14:44:59 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260129.0854.006

α -酮戊二酸经PI3K/AKT改善砷诱导的子代肝脂质沉积

暴双蕊^{1,2,3},吴红艳^{1,2,3},孙影^{1,2,3},詹童^{1,2,3},杨倩^{1,2,3},梁心茹^{1,2,3},万志雁^{1,2,3},陈文一^{2,3},张程^{1,2,3}

(¹安徽医科大学公共卫生学院卫生毒理学系,合肥 230032;²环境毒理学安徽普通高校省级重点实验室,合肥 230032;³出生人口健康教育教育部重点实验室,合肥 230032)

摘要 目的 探讨 α -酮戊二酸(α -KG)对孕期砷暴露导致子代肝脏脂质沉积中的保护作用及机制。方法 SPF级8周龄癌症研究所(ICR)小鼠,雌雄2:1交配后得到孕鼠共32只,将孕鼠随机分为4组:对照组、砷组、 α -KG组、砷+ α -KG组。在妊娠第0~16天(GD0~GD16),砷组和砷+ α -KG组每天饮水暴露亚砷酸钠(NaAsO_2)15 mg/L, α -KG组和砷+ α -KG组使用 α -KG(2 g/kg)每天进行灌胃。在GD16收集胎鼠肝脏,并测量胎鼠体质量与顶臀长;转录组分析对照组和砷组基因表达差异;液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)检测胎鼠肝脏总三酰甘油(TGs)水平及其亚型;油红O染色观察肝脏组织病理变化;实时定量聚合酶链式反应(qPCR)检测胎鼠磷酸肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(AKT)、脂质代谢相关基因的表达水平。结果 转录组学分析显示,孕期砷暴露后导致胎肝2 144个基因下调和1 675个基因上调;与对照组相比,砷组胎鼠体质量和顶臀长降低($P_{\text{TukKey}} < 0.05$),肝脏TGs水平升高($P_{\text{TukKey}} < 0.05$);油红O染色结果显示,脂滴明显增加($P_{\text{TukKey}} < 0.01$);qPCR检测结果显示脂质合成相关基因表达显著上调($P_{\text{TukKey}} < 0.05$), β -氧化以及脂质降解相关基因表达下降($P_{\text{TukKey}} < 0.05$),PI3K、AKT转录水平降低($P_{\text{TukKey}} < 0.05$)。与砷组相比,砷+ α -KG组胎鼠体质量和顶臀长增加($P_{\text{TukKey}} < 0.05$);肝脏TGs水平降低($P_{\text{TukKey}} < 0.05$);油红O染色结果显示,脂滴显著减少($P_{\text{TukKey}} < 0.01$);脂质合成相关基因表达下调($P_{\text{TukKey}} < 0.05$), β -氧化以及脂质降解相关基因表达上调($P_{\text{TukKey}} < 0.05$),PI3K、AKT转录水平上升($P_{\text{TukKey}} < 0.05$)。结论 α -KG可有效缓解孕期砷暴露导致的子代肝脏脂质沉积,其作用机制可能是通过激活PI3K/AKT,恢复脂质代谢稳态实现的。

关键词 α -酮戊二酸;砷;脂质代谢;PI3K/AKT;肝脏脂质沉积;孕期暴露;子代

中图分类号 R 114

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2026)02-0225-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.02.006

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除酒精和其他明确的损肝因素所致的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征。研究^[1]表明,生活习惯、环境污染、遗传和表观遗传等均可能是NAFLD的发病因素。砷是一种已知的环境污染物,在自然界中广泛存在,主要通过饮食和饮水进入人体^[2]。目前,地下水砷污染已成为全球性公共卫生问题^[3]。研究证实环境砷暴露导致脂质代谢紊乱^[4]。然而,孕期砷暴露导致子代肝脏脂质代谢异常的机制尚未完全阐明。 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)是三羧酸循环的重要中间代谢产物^[5],是谷氨酸、亮氨酸等多种

氨基酸的合成前体,在多种代谢过程中发挥着重要作用。有研究^[6]表明, α -KG能预防高脂饮食引起的肝脏脂质代谢紊乱的发生。为此,本文拟探究 α -KG对孕期母体砷暴露导致子代肝脏脂质代谢紊乱的保护作用及其机制,为生命早期砷暴露所导致的NAFLD的防治提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 亚砷酸钠(货号:S7400)和 α -KG(货号:75890)购自上海西格玛奥德里奇贸易有限公司;TRIzol试剂(货号:15596026)购自上海赛默飞世尔科技公司;油红O染液(货号:D027-1-3)购自南京建成生物工程研究所;色谱级甲醇(货号:34860-1L-R)、色谱级乙腈(货号:34851-1L)和色谱级异丙醇(货号:34863-2.5L)购自德国默克公司。

1.2 主要仪器 三重四级杆串联质谱系统(美国AB Scientific Export公司,型号:Triple Quad™ 4500);高效液相色谱仪(美国Agilent公司,型号:Agilent 1200);高速冷冻离心机(德国艾本德股份公司,型

2025-11-19 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82173565);安徽省高校中青年教师培养行动项目(编号:DTR2023012);出生人口健康教育教育部重点实验室“本科生开放课题”项目(编号:JKBK 20249)

作者简介:暴双蕊,女,硕士研究生;

张程,男,副教授,硕士生导师,通信作者, E-mail:zhangchengdev@126.com

号:5427R);生物样本均质仪(杭州奥盛仪器有限公司,型号:Bioprep-24R);超纯水仪(美国颇尔公司,型号:Cascade TMI);多功能荧光显微镜(日本奥林巴斯公司,型号:BX53+DP80+Cellsens);荧光定量PCR仪(瑞士Roche公司,型号:LightCycler®480)。

1.3 动物分组及处理 健康SPF级8周龄癌症所研究(institute for cancer research, ICR)小鼠购自北京维通利华公司。雌鼠体质量28~30 g,共32只,雄鼠体质量36~38 g,共16只。环境湿度(50±5)%,温度20~25 °C,每日12 h光照/黑暗循环,自由进食和饮水。适应性喂养1周后,雌雄按照2:1比例进行合笼,次日早晨7点检查阴栓,阴栓阳性者记为GD0。将ICR孕鼠随机分为4组:对照组、砷组、α-KG组、砷+α-KG组,每组8只。在GD0~GD16,砷组和砷+α-KG组每天饮水暴露NaAsO₂(15 mg/L),α-KG组和砷+α-KG组每天使用α-KG(2 g/kg)进行灌胃。在GD16天时,检测胎鼠体质量和顶臀长,并收集胎鼠肝脏。

1.4 转录组学分析 对照组和砷组每组4个肝脏组织样品交由上海天昊生物科技有限公司提取总RNA并进行转录组学分析。利用Agilent 2100生物分析仪检测RNA质量,取适量总RNA,根据poly(A)结构分选、片段化mRNA,结合引物和逆转录酶合成第一链cDNA,以第一链为模板合成第二链。随后双链cDNA进行末端修复和3'末端加“A”反应,连接测序接头,PCR扩增DNA文库,使用Qubit和Agilent 2100 Bioanalyzer分别检测文库浓度与文库片段长度,上机测序获得FASTQ数据。以Log₂ Fold Change ≥ 1.5,

$P < 0.05$ 为标准进行差异基因筛选,并进行KEGG功能富集分析。

1.5 总三酰甘油水平及其亚型的检测 每个样品称取20 mg胎肝组织,加入100 μL生理盐水进行匀浆,取50 μL匀浆液加入250 μL有机溶剂(丁醇:甲醇=1:1,含有10 mmol/L甲酸铵),涡旋3 min后超声1 h,室温下14 000 r/min离心10 min,重复2次后吸取100 μL上清液于进样瓶中,采用LC-MS/MS分析总三酰甘油及其亚型的水平。

1.6 油红O染色 将胎肝组织置于OCT包埋剂中进行包埋,使用冰冻切片机制成10 μm组织切片,黏附于载玻片上,配制油红O工作液进行染色,染色结束后进行封片,在光学显微镜下观察组织病理结果。

1.7 实时荧光定量PCR(qPCR) 称取20 mg胎肝组织,加入1 mL TRIzol试剂进行匀浆,随后加入100 μL 1-溴-3-氯丙烷进行萃取,4 °C条件下12 000 r/min离心15 min,取上清液加入4倍体积异丙醇析出RNA,使用预冷的75%乙醇进行洗涤。将RNA浓度定量在500 ng/μL,逆转录成cDNA后进行扩增反应。本实验中所用引物均由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,实验合成引物序列如表1所示。

1.8 统计学处理 本研究所有数据结果均采用均数±标准差表示。采用SPSS 23.0软件进行数据分析。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行数据分析,采用Tukey检验进一步两两比较。 $P_{Tukey} < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表1 PCR引物序列

Tab. 1 Sequences of primers for PCR

Gene	Forward sequence (5'-3')	Reverse sequence (5'-3')
<i>I8S</i>	GTAACCCGTTGAACCCATT	CCATCCAATCGGTAGTAGCG
<i>Acaca</i>	TTCACGTGGCTTCTCCAGC	GACCACCGACGGATAGATCG
<i>Acacb</i>	CCGCTACCAACAGTAAGGT	ATGAGCTTGGCAGGGAGTTC
<i>Acl</i>	CCTCCCCGGTGAAAGAGTG	GGGCTCAGGCTTTCTGTAGAC
<i>Scd1</i>	CGGTCATCCCATCGCCTGCTCT	GTAGGCGAGTGGCGGAACTGC
<i>Fasn</i>	CGCTCGGCTCGATGGCTCAG	CCAGCACCACGGCATGCTCA
<i>Srebfl</i>	CAGACTCACTGCTGCTGACA	GATGGTCCCTCCACTCACCA
<i>Ppara</i>	AGTGCAGCCTCAGCCAAGTTGAA	AGGCAGCCACAGAGCGCTAAG
<i>Cpt1a</i>	TTCCAGACGTCTCTGCCGCG	GGGCCAGTGTCTCATGCGT
<i>Hsl</i>	GGAGCTCCAGTCGGAAGAGG	GTCTTCTCGAGTGTACCA
<i>Atgl</i>	ACAGGGCTACAGAGATGGACT	AGGCTGCAATTGATCCTCCTC
<i>Mitp</i>	AAGAGGAGGAGCCTGTAGGG	AGGCCTGTGGGTAGAAATGC
<i>Pi3k</i>	ACACCACGGTTTGGACTATGG	GGCTACAGTAGTGGCTTGG
<i>Akt</i>	ATGAACGACGTAGCCATTGTG	TTGTAGCCAATAAAGGTGCCAT

2 结果

2.1 孕期砷暴露引起胎肝转录组变化 图1A结果显示,与对照组相比,砷暴露组胎鼠肝脏基因组表达显著改变;火山图结果显示,孕期砷暴露后有2 144个基因下调,1 675个基因上调(图1B)。KEGG功能富集分析结果显示,差异基因在不饱和脂肪酸的生物合成、脂肪酸代谢、PI3K/AKT信号通路中显著富集(图1C)。

2.2 α -KG改善孕期砷暴露诱导的胎鼠肝脏脂质沉积 与对照组相比,砷组胎鼠体质量下降($P_{Tukey} < 0.05$), α -KG补充后体质量上升($P_{Tukey} < 0.05$) (表2)。与对照组相比,砷暴露组胎鼠顶臀长下降($P_{Tukey} < 0.01$), α -KG补充后顶臀长上升($P_{Tukey} < 0.01$) (表2)。油红O染色结果显示,与对照组相比,砷组肝脏脂滴明显增加,砷+ α -KG组脂滴明显减少(图2A);定量分析结果显示,与对照组相比,砷组脂滴阳性脂滴面积显著增加($P_{Tukey} < 0.01$),而 α -KG补充

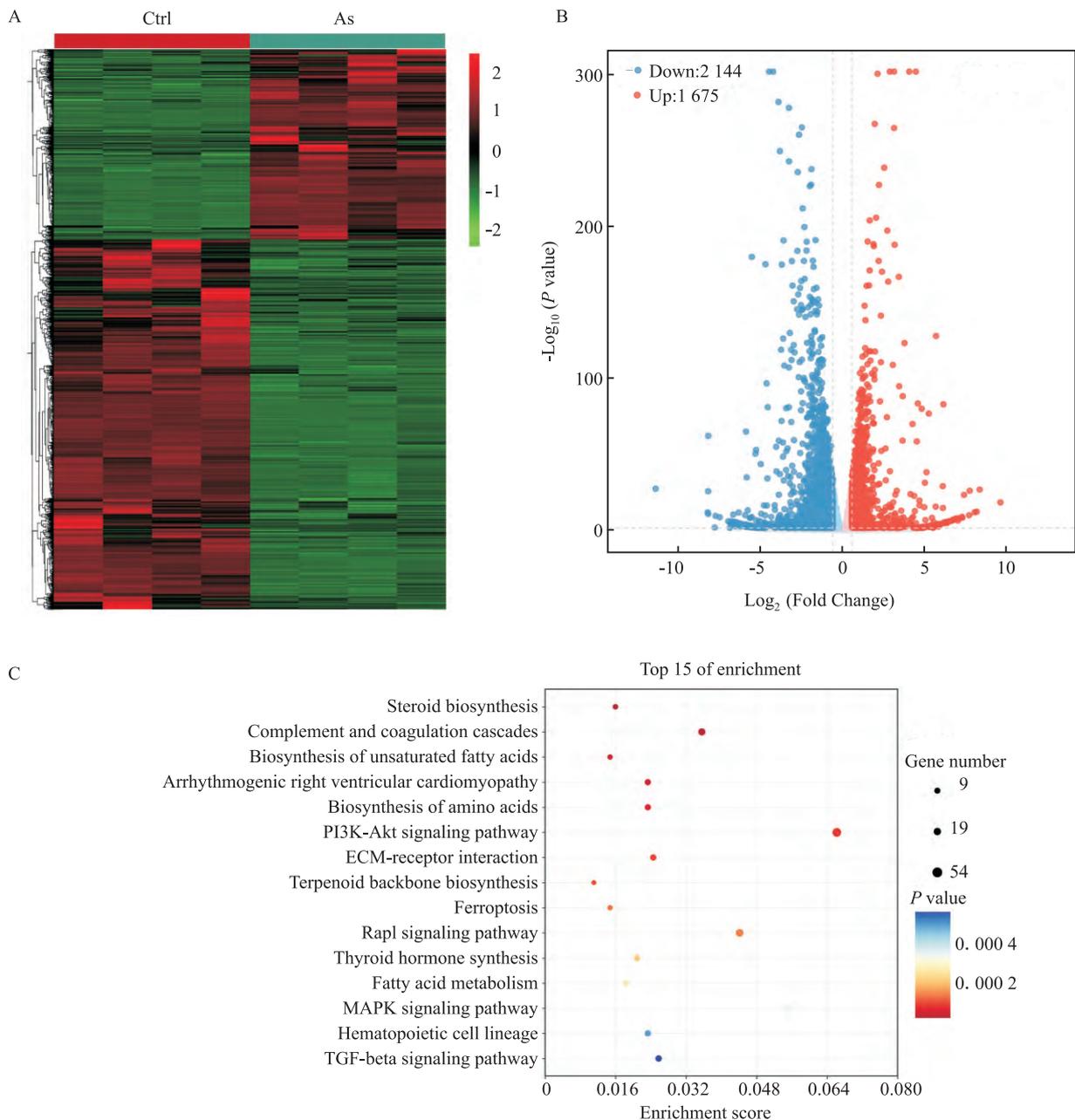


图1 胎肝转录组学

Fig. 1 Transcriptomics analysis of fetal livers

A: Heatmap of gene expression in fetal liver transcriptomes of the control and arsenic group; B: Volcano plot of gene expression in fetal liver of the control group and arsenic group; C: KEGG pathway analysis of gene expression in fetal liver of the control group and arsenic group.

后砷+α-KG组脂滴阳性区域面积明显减少($P_{TuKey} < 0.01$)(图2B)。

2.3 α-KG减轻孕期砷暴露导致的胎鼠三酰甘油水平增加 采用LC-MS/MS技术检测胎鼠肝三酰甘油水平,图3A热图代表了不同组之间三酰甘油42种脂质亚型水平,包括饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸。图3B代表了总三酰甘油水平。结果显示,与对照组相比,砷暴露组胎鼠肝内三酰甘油水平升高($P_{TuKey} < 0.05$),α-KG补充后降低了肝脏内三酰甘油水平($P_{TuKey} < 0.05$)。

2.4 α-KG减轻孕期砷暴露导致的胎鼠肝脏脂质代谢紊乱 图4A结果显示肝脏脂质代谢相关基因表达的热图,包括肝脏脂质合成相关基因,如乙酰辅酶A羧化酶α(*Acaca*)、乙酰辅酶A羧基酶β(*Acacb*)、ATP枸橼酸裂解酶(*Acl*)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(*Scd1*)、脂肪酸合酶(*Fasn*)和固醇调节元件结合转录因子1(*Srebf1*);β-氧化相关基因,如过氧化物酶体增殖物激活受体α(*Ppara*)和肉碱棕榈酰基转移酶1α(*Cpt1a*);肝脏脂质降解相关基因,如激素敏感脂肪酶(*Hsl*)和脂肪三酰甘油脂肪酶(*Atgl*);以及脂质转运相关基因,微粒体三酰甘油转移蛋白

(*Mttp*)。图4B基因表达定量结果显示,与对照组相比,脂质合成相关基因*Acl*、*Fasn*、*Srebf1*表达上调($P_{TuKey} < 0.05$),β-氧化相关基因*Ppara*,以及脂质降解相关基因*Hsl*和*Atgl*表达下降($P_{TuKey} < 0.05$),α-KG补充后逆转了*Acl*、*Fasn*、*Ppara*、*Hsl*、*Atgl*基因表达($P_{TuKey} < 0.05$)。

2.5 α-KG缓解孕期母体砷暴露对胎鼠PI3K/AKT信号通路的抑制作用 qPCR结果显示(图5),与对照组相比,砷暴露后*PI3k*和*AKT* mRNA表达水平均下降($P_{TuKey} < 0.05$),相较于砷暴露组,砷+α-KG组*PI3K*和*AKT* mRNA表达水平显著上调($P_{TuKey} < 0.05$),提示补充α-KG减轻孕期母体砷暴露对胎鼠肝脏内PI3K/AKT信号通路的抑制。

3 讨论

砷是广泛存在的环境污染物和致癌物质,已有多个国家均报道了地下水砷污染,远超世界卫生组织(WHO)规定的饮水中砷浓度的安全阈值^[7]。本研究观察到,孕期砷暴露后降低胎鼠体质量和顶臀长,与既往报道的母体砷暴露导致胎盘发育不良和胎鼠生长受限一致^[8-9]。砷还可能通过氧化应激和

表2 胎鼠的生长发育指标($n=8, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Growth and development indexes of fetus($n=8, \bar{x} \pm s$)

Variable	Ctrl	As	α-KG	As+α-KG	F value	P value
Body weight (g)	0.76±0.01	0.70±0.02*	0.75±0.04	0.74±0.01#	7.205	0.002
Crown-rump length (mm)	19.12±0.68	17.77±0.51**	19.03±0.39	18.86±0.49##	8.510	0.001

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Ctrl group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs As group.

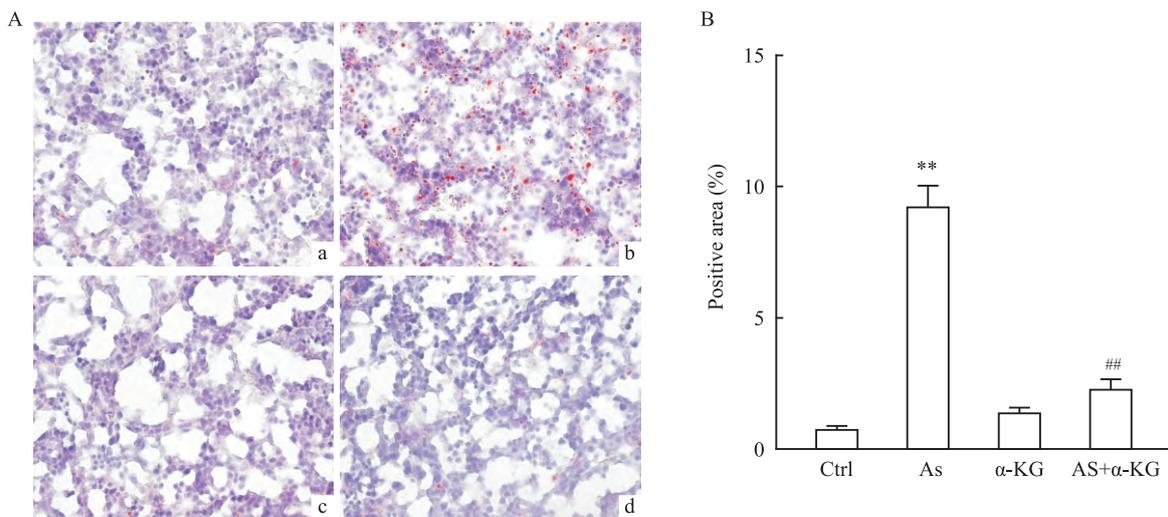


图2 α-KG改善孕期砷暴露诱导的胎鼠肝脏脂质沉积

Fig. 2 α-KG alleviated gestational arsenic exposure-evoked hepatic lipid deposition in fetus

A: Oil red O staining of the liver tissues in fetus ×400; B: Quantitative analysis of oil red O staining; a: Ctrl group; b: As group; c: α-KG group; d: AS+α-KG group; ** $P_{TuKey} < 0.01$ vs Ctrl group; ## $P_{TuKey} < 0.01$ vs As group.

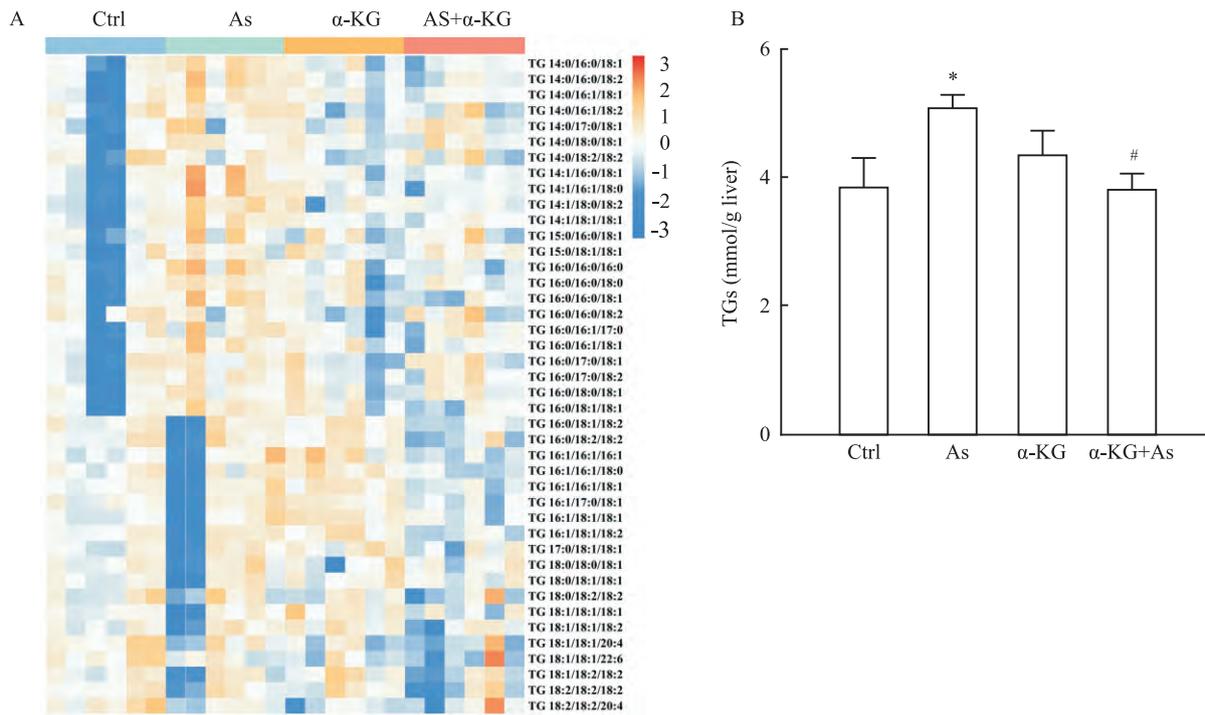


图3 胎肝内三酰甘油水平变化

Fig. 3 The level of total triglyceride in fetal livers

A: The heatmap of triglyceride; B: The level of total triglyceride; TGs: Total triglycerides; * $P_{TuKey} < 0.05$ vs Ctrl group; # $P_{TuKey} < 0.05$ vs As group.

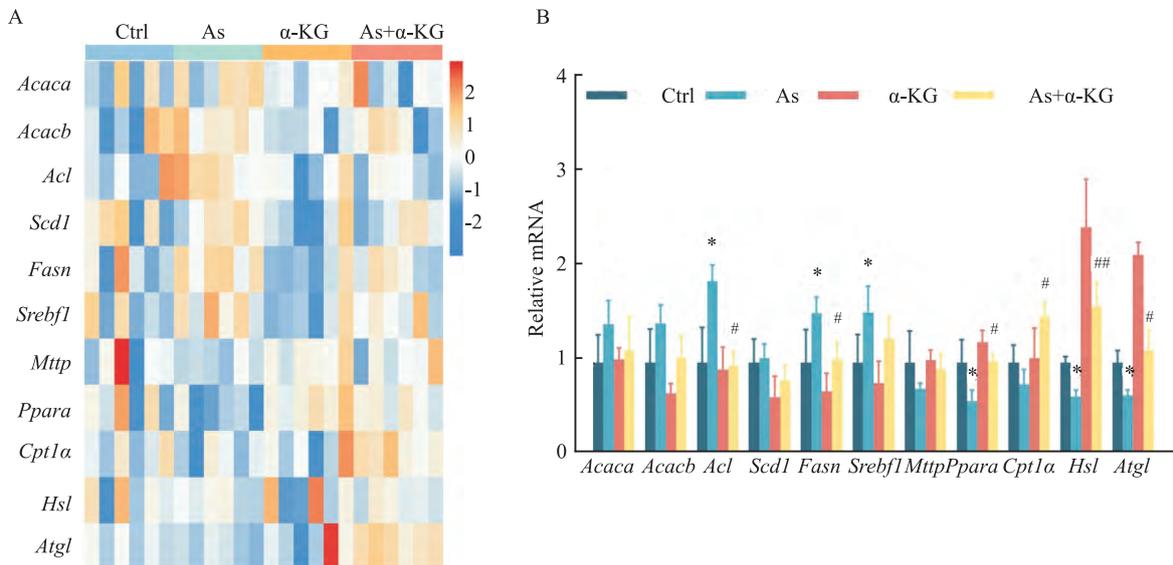


图4 胎肝脂质代谢相关基因表达水平

Fig. 4 The expression level of lipid metabolism-related genes in fetal livers

A: The heatmap of lipid metabolism-specific genes in fetal liver; B: The mRNA expression level of metabolism-specific genes in fetal liver; * $P_{TuKey} < 0.05$ vs Ctrl group; # $P_{TuKey} < 0.05$, ## $P_{TuKey} < 0.01$ vs As group.

炎症诱导肝脏脂质沉积^[10],增加子代代谢性疾病的风险。本研究发现,孕期神暴露导致胎鼠肝脏脂肪酸代谢基因异常表达,组织病理学和LC-MS/MS显示,胎鼠肝脏脂滴及三酰甘油水平显著升高,提示

孕期神暴露后导致子代肝脏发生脂质沉积,与前期研究^[11]结果一致,证实了孕期神暴露对子代肝脏脂代谢的负面影响。

α-KG作为三羧酸循环的关键中间体,参与能量

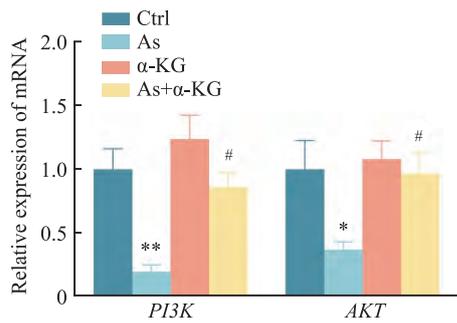


图5 胎鼠肝脏PI3K/AKT信号表达水平

Fig. 5 The expression level of PI3K/AKT signaling in fetal livers

* $P_{Tukey} < 0.05$, ** $P_{Tukey} < 0.01$ vs Ctrl group; # $P_{Tukey} < 0.05$ vs As group.

代谢、氧化应激调控和表观遗传修饰^[12]。研究^[13]表明, *SLC7A11* 通过降低自由基水平促进 α -KG/脯氨酸羟化酶(PHD)活性,可减轻NAFLD的发展。另一研究^[14]表明, α -KG补充减少小鼠体重增加,降低血清胆固醇水平,改善了脂质沉积。本研究发现,孕期补充 α -KG显著降低子代肝脏三酰甘油水平和脂滴的积累,提示 α -KG对孕期母体砷暴露导致子代肝脏脂质沉积的保护作用。机制上, α -KG补充逆转了砷诱导的脂代谢基因紊乱(如上调 *Acl*、*Fasn*、*Srebf1*, 下调 *Hsl*、*Atgl*),恢复了脂质代谢稳态。

PI3K/AKT 信号通路在信号转导和细胞增殖、凋亡、代谢和血管生成等生物过程的调节中起重要作用^[15]。本研究转录组分析显示,孕期砷暴露后子代肝脏中 *PI3K/AKT* 通路显著富集,且 *PI3K* 和 *AKT* mRNA 表达水平显著下降,而 α -KG 补充后逆转这一趋势。这与既往研究一致,如龙胆苦苷通过靶向脂肪素受体3(PAQR3)激活 *PI3K/AKT* 信号通路^[16],核孔蛋白85(NUP85)通过调节 *PI3K/AKT* 信号通路,减轻脂质沉积^[17]。此外,姜黄素和白藜芦醇通过 *PPI3K/AKT/mTOR* 和缺氧诱导因子1/血管内皮生长因子(*HIF-1/VEGF*)级联反应减轻代谢性相关脂肪肝疾病的肝脏脂肪变性^[18]。这表明 α -KG 可通过 *PI3K/AKT* 信号通路调控下游脂代谢靶点,从而改善砷诱导的肝脏脂质沉积。

本研究仍存在一定的局限性。首先,尽管本研究证实了补充 α -KG 对母体砷暴露所致子代肝脏脂质沉积的保护作用,但未能完全排除内源性 α -KG 代谢途径的潜在影响。其次,虽然本研究结果表明 *PI3K/AKT* 信号通路在砷诱导的肝脏脂质沉积中发挥关键作用,但这一结论仍需通过更直接的基因敲除实验来进一步验证。此外,本研究主要聚焦于 α -KG 的保护效应及其分子机制,尚未全面探讨其他

可能的调控途径。未来研究可考虑通过代谢组学分析全面评估 α -KG 补充对子代肝脏整体代谢网络的影响,在不同发育阶段追踪 α -KG 干预的长期效应。这些深入研究将有助于更全面地理解 α -KG 在砷致发育毒性中的保护机制。

综上所述,孕期补充 α -KG 可显著缓解砷暴露导致的子代肝脏脂质沉积,这一保护作用主要通过调控 *PI3K/AKT* 通路、恢复肝脏脂代谢稳态来实现。 α -KG 通过激活 *PI3K/AKT* 信号通路,逆转砷暴露导致的脂代谢相关基因表达紊乱,包括下调脂质合成关键基因的表达,同时上调脂质相关基因的表达水平。从组织病理学角度来看, α -KG 干预可明显减少肝细胞内脂滴的积聚,降低肝脏三酰甘油含量。这些发现不仅阐明了 α -KG 通过 *PI3K/AKT* 通路改善脂代谢紊乱的分子机制,更重要的是为环境污染导致的子代代谢性疾病的早期预防和干预提供了新的策略。

参考文献

- [1] Dolce A, Della Torre S. Sex, nutrition, and NAFLD: relevance of environmental pollution[J]. *Nutrients*, 2023, 15(10): 2335. doi: 10.3390/nu15102335.
- [2] Rahaman M S, Rahman M M, Mise N, et al. Environmental arsenic exposure and its contribution to human diseases, toxicity mechanism and management [J]. *Environ Pollut*, 2021, 289: 117940. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117940.
- [3] Chen Q Y, Costa M. Arsenic: a global environmental challenge [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 47-63. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-030220-013418.
- [4] Song Y P, Lv J W, Zhao Y, et al. DNA hydroxymethylation reprogramming of β -oxidation genes mediates early-life arsenic-evoked hepatic lipid accumulation in adult mice[J]. *J Hazard Mater*, 2022, 430: 128511. doi: 10.1016/j.jhazmat.2022.128511.
- [5] Asadi Shahmirzadi A, Edgar D, Liao C Y, et al. alpha-ketoglutarate, an endogenous metabolite, extends lifespan and compresses morbidity in aging mice [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 447-56. e6. doi: 10.1016/j.cmet.2020.08.004.
- [6] Ciuffoli V, Feng X, Jiang K, et al. Psat1-generated α -ketoglutarate and glutamine promote muscle stem cell activation and regeneration [J]. *Genes Dev*, 2024, 38(3-4): 151-67. doi: 10.1101/gad.351428.123.
- [7] Podgorski J, Berg M. Global threat of arsenic in groundwater [J]. *Science*, 2020, 368(6493): 845-50. doi: 10.1126/science.aba1510.
- [8] Song Y P, Lv J W, Zhang Z C, et al. Effects of gestational arsenic exposures on placental and fetal development in mice: the role of *Cyr61* m6A [J]. *Environ Health Perspect*, 2023, 131(9): 97004. doi: 10.1289/EHP12207.
- [9] Zhang Y, Song Y P, Wu H Y, et al. Prenatal arsenic exposure disrupts placental angiogenesis by altering *Pdgfr* promoter

- epigenetic modification [J]. J Hazard Mater, 2025, 494: 138736. doi: 10.1016/j.jhazmat.2025.138736.
- [10] Wu L, Zhang S, Zhang Q, et al. The molecular mechanism of hepatic lipid metabolism disorder caused by NaAsO₂ through regulating the ERK/PPAR signaling pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 6405911. doi: 10.1155/2022/6405911.
- [11] Qian Q H, Song Y P, Zhang Y, et al. Gestational α -ketoglutarate supplementation ameliorates arsenic-induced hepatic lipid deposition via epigenetic reprogramming of β -oxidation process in female offspring [J]. Environ Int, 2024, 185: 108488. doi: 10.1016/j.envint.2024.108488.
- [12] Gyanwali B, Lim Z X, Soh J, et al. Alpha-Ketoglutarate dietary supplementation to improve health in humans [J]. Trends Endocrinol Metab, 2022, 33 (2) : 136-46. doi: 10.1016/j.tem.2021.11.003.
- [13] Lv T, Fan X, He C, et al. SLC7A11-ROS/ α KG-AMPK axis regulates liver inflammation through mitophagy and impairs liver fibrosis and NASH progression [J]. Redox Biol, 2024, 72: 103159. doi: 10.1016/j.redox.2024.103159.
- [14] Bayliak M M, Vatachuk M V, Gospodaryov D V, et al. High fat high fructose diet induces mild oxidative stress and reorganizes intermediary metabolism in male mouse liver: alpha-ketoglutarate effects [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2022, 1866(12) : 130226. doi: 10.1016/j.bbagen.2022.130226.
- [15] Wang J, Hu K, Cai X, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(1) : 18-32. doi: 10.1016/j.apsb.2021.07.023.
- [16] Xiao H, Sun X, Lin Z, et al. Gentiopicroside targets PAQR3 to activate the PI3K/AKT signaling pathway and ameliorate disordered glucose and lipid metabolism [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(6) : 2887-904. doi: 10.1016/j.apsb.2021.12.023.
- [17] Wu Y C, Yan Q, Yue S Q, et al. NUP85 alleviates lipid metabolism and inflammation by regulating PI3K/AKT signaling pathway in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(6) : 2219-35. doi: 10.7150/ijbs.92337.
- [18] He Y, Wang H, Lin S, et al. Advanced effect of curcumin and resveratrol on mitigating hepatic steatosis in metabolic associated fatty liver disease via the PI3K/AKT/mTOR and HIF-1/VEGF cascade [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115279. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115279.

α -ketoglutarate ameliorated arsenic-induced hepatic lipid deposition in offspring via PI3K/AKT signaling pathway

Bao Shuangrui^{1,2,3}, Wu Hongyan^{1,2,3}, Sun Ying^{1,2,3}, Zhan Tong^{1,2,3}, Yang Qian^{1,2,3}, Liang Xinru^{1,2,3},
Wan Zhiyan^{1,2,3}, Chen Wenyi^{2,3}, Zhang Cheng^{1,2,3}

¹ Department of Toxicology, Anhui Medical University, Hefei 230032; ² Key Laboratory of Environmental Toxicology of Anhui Higher Education Institutes, Hefei 230032;
³ Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, MOE, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the protective effect of α -ketoglutarate (α -KG) on hepatic lipid deposition in offspring caused by arsenic exposure during pregnancy. **Methods** 8-week-old institute of cancer research (ICR) mice were mated in a ratio of 2:1 between females and males, and the detection of vaginal plugs confirmed pregnant. A total of 32 pregnant mice were randomly divided into four groups: control group, arsenic group, α -KG group, arsenic+ α -KG group. On gestational day 0-16 (GD0-GD16), the arsenic and arsenic+ α -KG groups were exposed to sodium arsenite (NaAsO₂, 15 mg/L) in drinking water everyday, and the α -KG and arsenic+ α -KG groups were gavaged with α -KG (2 g/kg) everyday. On GD16, pregnant mice were euthanized to collect fetal liver, and fetal body weight and crown-rump length were measured. Gene expression differences between the control group and the arsenic group were analyzed by transcriptome. The total triglycerides (TGs) and subtypes in fetal liver were detected by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Oil red O staining was used to observe the histopathological changes in the liver. Quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect the expression level of genes related to lipid synthesis, transport, and degradation, and phosphatidylinositol 3'-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) in the liver of fetus. **Results** Transcriptomics analysis showed that 2 144 genes were downregulated and 1 675 genes were upregulated in the arsenic exposed fetal liver; body weight and crown-rump length were reduced ($P_{\text{TuKey}} < 0.05$); the level of hepatic TGs was elevated in arsenic group ($P_{\text{TuKey}} < 0.05$); oil-red O staining showed a significant increase in lipid droplets in arsenic group ($P_{\text{TuKey}} < 0.01$); the expression of lipid synthesis-related genes were significantly upregulated ($P_{\text{TuKey}} < 0.05$); the expression of β -oxidation-related genes and lipid degradation-related genes were downregulated ($P_{\text{TuKey}} < 0.05$); the expression of PI3K, AKT decreased

网络出版时间:2025-12-19 13:49:47 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260129.0941.026

B7-H3分子通过SIRT1/p53信号途径抑制非小细胞肺癌细胞凋亡

郑霖¹,钟剑鑫²,牛可¹,徐晴¹,凌惠娟¹,朱亚玉¹,陈兵^{1,3},陈礼文^{1,4}

(安徽医科大学第二附属医院¹临床检验诊断学教研室、³检验科、⁴输血科,合肥 230601;

²安徽医科大学第二临床医学院,合肥 230032)

摘要 目的 探究组蛋白脱乙酰酶 Sirtuin-1 (SIRT1)/p53 信号途径在协同信号分子 B7 同源药物 (B7-H3) 抑制非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞凋亡中的作用。方法 GEPIA 2 平台进行基于 B7-H3 基因表达水平的 NSCLC 患者的生存分析;基因集富集分析 (GSEA) 用于分析细胞凋亡基因集合中 B7-H3 分子的富集特征;在 NSCLC 的 A549 细胞系中敲减 B7-H3,通过 Western blot 检测 SIRT1 和 p53 的蛋白表达水平;在 A549 细胞系中过表达 B7-H3,通过 Annexin V/PI 双染后流式细胞术分析细胞凋亡率;A549 细胞过表达 B7-H3 并敲减 SIRT1,通过 Western blot 分别检测 p53 及凋亡相关蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 的表达水平,Annexin V/PI 双染后流式细胞术分析细胞凋亡率。结果 B7-H3 高表达组的总体生存期低于低表达组 ($P < 0.01$); B7-H3 显著富集在细胞凋亡信号通路及 p53 信号通路 ($P < 0.05$);与对照组相比,B7-H3 敲减组的 SIRT1 蛋白表达下调,p53 上调 (均 $P < 0.001$);而过表达 B7-H3 上调 SIRT1 蛋白表达 ($P < 0.05$),下调 p53 表达 ($P < 0.01$),凋亡通路相关蛋白 Bcl-2 与 Bax 的比值升高 ($P < 0.001$);Annexin V/PI 双染法结果显示过表达 B7-H3 (13.87%±0.82%) 的 A549 细胞凋亡率较对照组 (26.72%±4.13%) 下降 ($P < 0.01$);在过表达 B7-H3 细胞系中,敲减 SIRT1 逆转细胞凋亡 ($P < 0.05$),p53 蛋白表达上调 ($P < 0.001$),Bcl-2/Bax 的比值降低 ($P < 0.001$)。结论 B7-H3 分子通过 SIRT1/p53 信号途径抑制 NSCLC 细胞凋亡。

关键词 非小细胞肺癌;细胞凋亡;协同信号分子;B7-H3;SIRT1;p53

中图分类号 R 734

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2026)02-0232-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.02.007

2025-12-09 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82404970);安徽省高校自然科学基金研究重点项目(编号:2023AH053170);安徽省临床医学研究转化项目(编号:202304295107020019)

作者简介:郑霖,女,硕士研究生;

陈礼文,男,教授,主任技师,博士生导师,通信作者,E-mail: chenliwen@ahmu.edu.cn

在全球范围内,肺癌是最常见的癌症之一,也是癌症相关死亡的主要原因。2022年,全球新增肺癌病例接近250万,占有所有癌症新发病例的12.4%;肺癌死亡病例约有180万例,占有所有癌症死亡病例的18.7%^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)为肺癌中最主要的类型,约占肺癌的85%^[2]。B7同源物3(B7 homolog 3, B7-H3)是协同

($P_{TuKey} < 0.05$)。Compared with the arsenic group, the body weight and crown-rump length of fetus increased in the arsenic+ α -KG group ($P_{TuKey} < 0.05$); the level of hepatic TGs decreased in the arsenic+ α -KG group ($P_{TuKey} < 0.05$); oil red O staining showed lipid droplets significantly decreased ($P_{TuKey} < 0.01$); the expression of lipid synthesis-related genes were downregulated ($P_{TuKey} < 0.05$), the expression of β -oxidation-related genes and lipid degradation-related genes were upregulated ($P_{TuKey} < 0.05$); the expression levels of PI3K and AKT increased ($P_{TuKey} < 0.05$).

Conclusion α -KG alleviated hepatic lipid deposition in offspring exposed to arsenic during pregnancy through activating PI3K/AKT signaling pathway.

Key words α -ketoglutarate; arsenic; lipid metabolism; PI3K/AKT; liver lipid deposition; gestational exposure; offspring

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82173565); Project for Cultivation of Young and Middle-aged Teachers in Universities of Anhui Province (No. DTR2023012); Open Project (for Undergraduates) of Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle (AHMU), MOE (No. JKBK20249)

Corresponding author Zhang Cheng, E-mail: zhangchengdev@126.com