

本文引文格式:王亚坤,周语嫣,满玉萱,等.基于组学筛选铅暴露致脂质代谢紊乱的关键通路及基因[J].右江民族医学院学报,2025,47(3):387-393,406.

【论著与临床报道】

基于组学筛选铅暴露致脂质代谢紊乱的关键通路及基因

王亚坤,周语嫣,满玉萱,章征保,郭雪峰

(桂林医科大学公共卫生学院,广西 桂林 541199)

摘要:目的 通过整合多个铅暴露的组学数据分析铅暴露致脂质代谢紊乱的关键通路及基因,并利用体外细胞铅染毒模型进行验证。**方法** 通过R软件进行基因差异分析和富集分析,明确关键信号通路及基因;通过CCK-8试验检测铅染毒对肝细胞增殖活力的影响,进一步通过RT-qPCR验证铅染毒调控的关键基因。**结果** 3个组学数据库分析结果均显示,GO富集分析表明铅暴露主要与固醇代谢过程、脂质稳态、胆固醇代谢过程等生物过程以及脂蛋白颗粒结合等分子功能有关;KEGG富集分析结果显示,铅暴露主要与JAK-STAT信号通路、PPAR信号通路等有关,其中在铅致脂质紊乱中,JAK-STAT信号通路及其关键基因*CDKN1A*、*IL9R*等可能具有重要的调控作用。体外实验验证了随着铅暴露浓度的升高,*CDKN1A*、*IL9R*、*LEPR*表达水平升高,并呈现剂量反应关系。**结论** 铅暴露可能通过调控JAK-STAT信号通路中的*CDKN1A*、*IL9R*和*LEPR*基因表达水平,从而影响肝脏脂质代谢。

关键词:铅暴露;脂质代谢;转录组学;L02细胞;JAK-STAT信号通路

中图分类号:R114 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2025)03-0387-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.03.003

Identification of key pathways and genes involved in lead exposure-induced lipid metabolism disorders based on omics approaches

WANG Yakun, ZHOU Yuyan, MAN Yuxuan, ZHANG Zhengbao, GUO Xuefeng

(School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To identify key pathways and genes associated with lead exposure-induced lipid metabolism disorders by integrating multiple omics datasets related to lead exposure, and to validate them using an in vitro cellular lead exposure model. **Methods** Differential gene expression analysis and enrichment analysis were conducted using R software to identify key signaling pathways and genes. The effects of lead exposure on hepatocyte proliferation were assessed using the CCK-8 assay. Key genes regulated by lead exposure were further validated by RT-qPCR. **Results** Analysis of three omics databases consistently revealed that GO enrichment analysis indicated lead exposure was primarily associated with biological processes such as sterol metabolic process, lipid homeostasis, and cholesterol metabolic process, as well as molecular functions like lipoprotein particle binding. KEGG enrichment analysis demonstrated that lead exposure was mainly related to pathways such as the JAK-STAT signaling pathway and PPAR signaling pathway. Among these, the JAK-STAT signaling pathway and its key genes, including *CDKN1A* and *IL9R*, may play crucial regulatory roles in lead-induced lipid disorders. In vitro experiments confirmed that with increasing lead exposure concentrations, the expression levels of *CDKN1A*, *IL9R*, and *LEPR* increased, exhibiting a dose-response relationship. **Conclusion** Lead exposure may affect hepatic lipid metabolism by regulating the expression levels of *CDKN1A*,

基金项目:广西自然科学基金项目(2024JJH140336);广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2024KY0526);广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室开放课题基金项目(2023-GKLEH-04)

第一作者:王亚坤,在读硕士研究生,研究方向:分子流行病学,E-mail:wyk199848@163.com

通讯作者:郭雪峰,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:分子流行病学,E-mail:gxf-05411984@163.com

IL9R, and *LEPR* genes within the JAK-STAT signaling pathway.

Key words: lead exposure; lipid metabolism; transcriptomics; L02 cells; JAK-STAT signaling pathway

脂质代谢紊乱是指体内脂质的合成、分解、转运等过程发生异常,导致血脂水平异常或脂肪在组织中异常沉积等现象,会对机体健康产生多方面的危害,其可增加动脉粥样硬化、心血管疾病、糖尿病等代谢性疾病的风险^[1]。同时,脂质代谢紊乱还会导致脂肪在肝脏等器官中过度积累,形成脂肪肝,进一步损害肝脏功能^[2]。脂质代谢紊乱已然成为了影响人体健康的着重点关注点,而引起脂质代谢紊乱的因素众多,其中环境重金属污染物便是重要危害因素之一。铅作为一种广泛存在的环境重金属污染物,已有多项研究发现其与脂质代谢间存在一定的联系。基于国外横断面研究,可发现持续的职业性铅暴露可显著增加工人的胆固醇水平^[3]。在另一项长达 7 年的大型国外横断面研究同样发现,铅暴露会加剧孕妇的氧化应激,并升高胆固醇浓度^[4]。动物实验证据同样表明,暴露于铅可引起氧化应激,从而诱导脂质代谢改变并引起脂质紊乱^[5]。此外,铅可干扰多种与脂质代谢相关的信号通路,如 PPAR- α 信号通路,铅暴露可抑制 PPAR- α 的活性,从而影响脂质代谢^[6]。虽然已有学者致力于铅致脂质代谢紊乱的机制研究,但其关键通路及基因的探索尚不完善,需更系统的进行研究。

随着越来越多的公共数据库资源的共享,本研究基于多种来源的转录组数据分析以及体外实验验证,更系统地探索铅引起脂质代谢紊乱的关键基因及通路。为揭示铅致脂质紊乱的毒性机制,以及为预防和治疗脂质代谢紊乱相关疾病提供更完善的科学依据。

1 材料与方法

1.1 CTD 数据库数据的获取 比较毒理基因组学数据库 (Comparative Toxicogenomics Database, CTD) 是一个公开可用的数据库,旨在促进对化学物质、基因、表型、疾病和环境之间相互作用的理解,以推动人类健康研究。本研究在 CTD (<http://ctdbase.org/>) 数据库中以“Lead”和“Lipid Metabolism Disorders”为关键词搜索与其相关的表型及基因,根据两者交集的表型而获取与铅暴露和脂代谢都相关的基因,继而进行富集分析。

1.2 动物染毒模型的转录组数据 在 Gene Expression Omnibus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>, GEO) 数据库,以“Lead”和“Liver”作为关键词进行检索,获得 GSE1458713、GSM1458714 和 GSM1458677 数据集。GSE1458713 和 GSM1458714 数据集中以 600 mg/kg 浓度的乙酸铅灌胃大鼠 5 d 设计铅暴露模型,两个数据各包括 5 700 个染毒样本。GSM1458677 数据集以生理盐水灌胃大鼠 5 d 来设计

对照模型,同样包括 5 700 个样本。各组建模完成后取肝脏组织,提取 RNA 进行逆转录扩增,并完成基因测序工作。后续分析中将 GSE1458713 和 GSM1458714 数据集的基因表达数据合并取平均值与 GSM1458677 数据集的基因表达数据进行比较。同时,GSE1458713、GSM1458714 和 GSM1458677 数据集都是基于 GPL5424 平台测序,下载其平台信息用于后续基因注释工作的完成。

1.3 L02 细胞铅染毒模型的转录组学数据 L02 细胞购于上海中科院细胞库,放于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进行保存。复苏之后用 DMEM 完全培养基在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、含 5% CO_2 的培养箱中进行培养并传代,DMEM 完全培养基由 10% 胎牛血清 (FBS) [赛默飞世尔科技(中国)有限公司]、1% 青链霉素混合液 [索莱宝科技(中国)有限公司] 和 DMEM 基础培养基 [赛默飞世尔科技(中国)有限公司] 混合配制而成。使用 $200\text{ }\mu\text{mol}$ 浓度的乙酸铅染毒 24 h,同时以未染毒的 L02 细胞组作为对照。体外 L02 细胞铅染毒模型建立完成后提取 RNA,并对转录的 mRNA 进行基因测序,其转录组测序是基于 Illumina 测序平台完成。

1.4 差异基因筛选和富集分析 使用 R 软件的“Limma”包对转录组学数据进行基因差异分析,并以 $P < 0.05$ 且 $|\log_2\text{FC}| > 1$ 作为筛选标准。使用 R 软件的“ClusterProfiler”包进行基因富集分析,包括基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。GO 富集分析包括生物过程 (Biological Process, BP)、分子功能 (Molecular Function, MF) 和细胞成分 (Cellular Component, CC) 分析^[7]。KEGG 是一个生物信息学资源,用于挖掘基因列表中丰富的显著改变的代谢途径^[7]。

1.5 CCK-8 实验 根据说明书,使用 CCK-8 试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司) 检测细胞增殖情况。将 L02 细胞混合均匀后接种于 96 孔板 (上海爱必信生物科技有限公司),密度为 4×10^3 个细胞/孔。配置一系列浓度梯度的乙酸铅 (上海西格玛奥德里奇贸易有限公司) 溶液染毒 24 h,其浓度分别为 $31.25\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $62.5\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $125\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $250\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $500\text{ }\mu\text{mol}$ 和 $1000\text{ }\mu\text{mol}$,每种浓度分组设计 5 个复孔,实验重复 3 次。后续实验将 $31.25\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $62.5\text{ }\mu\text{mol}$ 和 $125\text{ }\mu\text{mol}$ 染毒组分别作为低、中、高暴露剂量组。

1.6 RT-qPCR 实验 根据 CCK-8 实验结果,设计 $31.25\text{ }\mu\text{mol}$ 、 $62.5\text{ }\mu\text{mol}$ 和 $125\text{ }\mu\text{mol}$ 浓度的乙酸铅溶液染毒 L02 细胞。使用 Trizol 法进行染毒组与对照组总 RNA 的提取。按照 ToloScript RT EasyMix

for qPCR (TOLOBIO, 吐露港生物科技有限公司) 逆转录试剂盒说明书将提取好的各组总 RNA (1 μ g 体系) 逆转录成 cDNA, 同时使用 TB Green Premix Ex Taq II [TaKaRa, 宝日生物技术(北京)有限公司] 试剂盒进行 RT-qPCR 反应测定, 以 *GAPDH* 为内参检测目的基因表达, 最终 Ct 值以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法分析。荧光定量 PCR 按两部分 PCR 扩增标准程序进行, 步骤一: 预变性 (95 $^{\circ}$ C, 30 s); 步骤二: PCR 反应 (95 $^{\circ}$ C 5 s, 60 $^{\circ}$ C 34 s), 共 40 个循环。引物订购于上海生工生物工程有限公司, 引物设计信息见表 1。

表 1 引物设计信息表

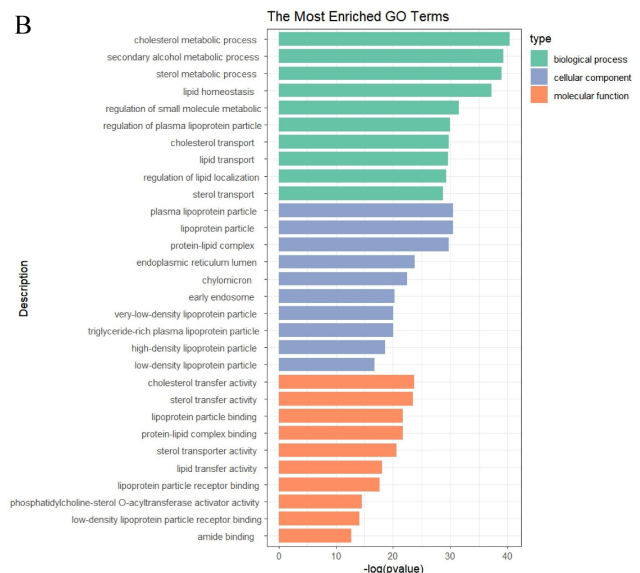
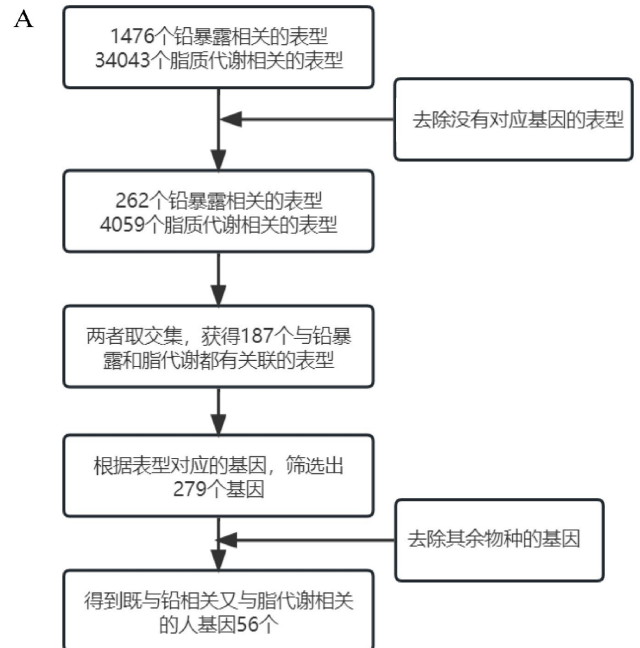
基因名称	引物	序列(5' to 3')
CDKN1A	上游引物	5'-CCTAAGAGTGCTGGGCATTT-3'
	下游引物	5'-GAGGAAGTAGTGGCATGAAG-3'
IL9R	上游引物	5'-GGGTGACCTGGCTTATACTTG-3'
	下游引物	5'-CCTGTATAACGCTCCTCTCTA-3'
LEPR	上游引物	5'-AGATGGTCAACCAGTACAATCC-3'
	下游引物	5'-GGGCTCAGATATGGGATGAATAG-3'
CSF3R	上游引物	5'-AGAACATCAGGCCCTTCAG-3'
	下游引物	5'-GGGAGCCATTTCTTGAGAGTAG-3'
IFNL3	上游引物	5'-CTCTGTACCTCAACCTCTTC-3'
	下游引物	5'-ATCTCAGGTGCATGACTGG-3'
IL15	上游引物	5'-GGTGGTGGTGGCAATAATAAAC-3'
	下游引物	5'-GTGTTGGGCCACATTCAAAG-3'
LEPRE1	上游引物	5'-CCAGGCCATCACAGATCATTAC-3'
	下游引物	5'-GAAGTCTTCAAAGGGCTTCTCTC-3'
STAT1	上游引物	5'-CACCTACGAACATGACCCTATC-3'
	下游引物	5'-GCTGTCTTCCACCACAAAC-3'
CSF3	上游引物	5'-GTGTCCTCCCTGCATTTCT-3'
	下游引物	5'-TTTACCTATCTACCTCCAGTCC-3'
GAPDH	上游引物	5'-CAGGAGCATTGCTGATGAT-3'
	下游引物	5'-GAAGGCTGGGCTCATT-3'

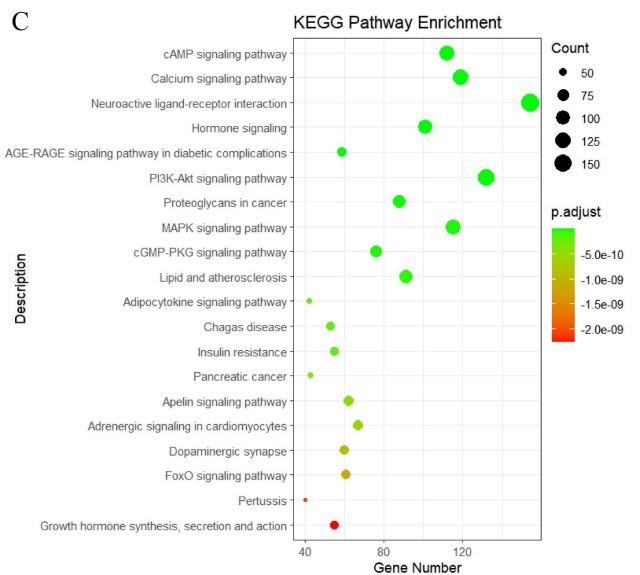
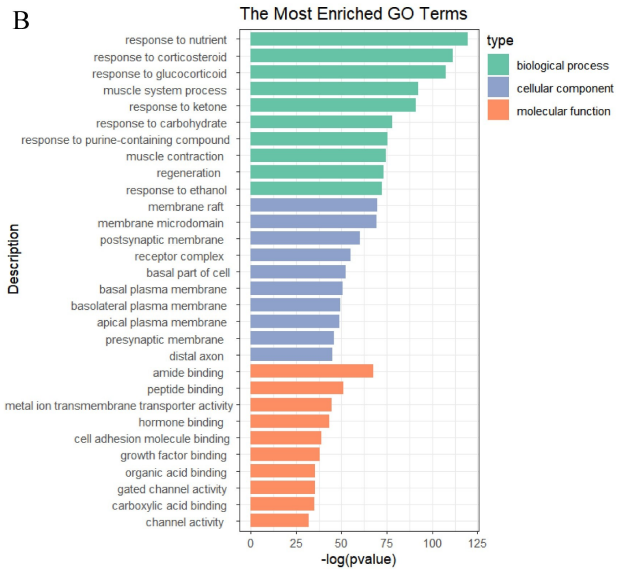
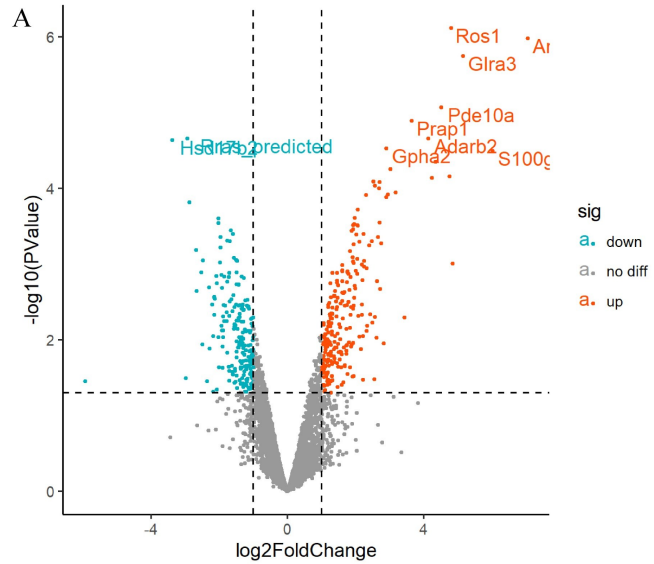
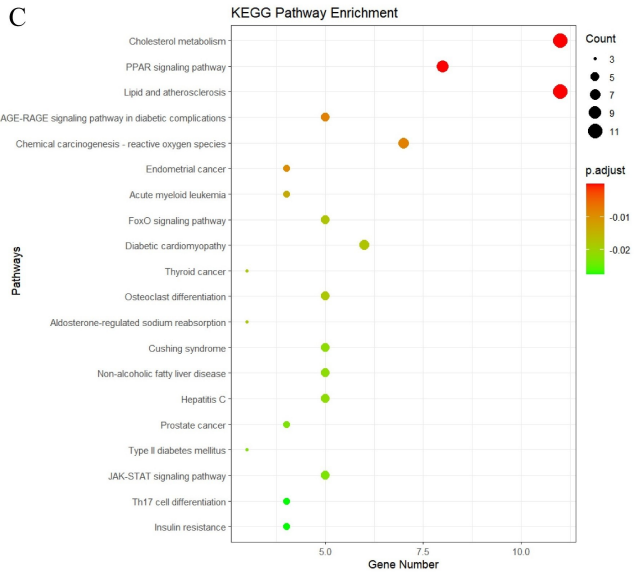
1.7 统计学方法 组学数据均通过 R 软件进行分析作图。CCK-8 和 RT-qPCR 实验结果的数据均使用 Graphpad Prism (10.1.2) 软件进行作图, 实验组与对照组的差异性采用单因素方差分析进行比较, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTD 数据库的数据分析 本研究在 CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>, 访问时间: 2024 年 8 月 27 日) 根据关键词搜索获得相关的表型及基因, 其中与铅暴露相关表型有 1 476 种, 脂质代谢紊乱相关表型有 34 043 种。排除没有相应基因数据的表型后, 两者相关表型分别为 262 种和 4 059 种, 取两者交集的表型有 187 种。与 187 种表型相关基因共有 279 个, 其中人基因有 56 个(筛选流程见图 1A)。GO 富集分析结果显示 56 个基因主要参与固醇代谢过程 (Sterol metabolic process)、脂质稳态 (Lipid homeostasis) 和胆固醇代谢过程 (Cholesterol metabolic process) 等脂质代谢相关的生物过程; 细胞组成主要涉及到细胞器、细胞膜、细胞内腔室, 以及血浆脂蛋白颗粒 (plasma lipo-

protein particle)、脂蛋白颗粒 (lipoprotein particle) 和高密度脂蛋白颗粒 (high-density lipoprotein particle) 等; 分子功能主要涉及脂蛋白颗粒结合 (Lipoprotein particle binding)、蛋白质-脂质复合物结合 (Protein-lipid complex binding) 以及胆固醇转运活性 (Cholesterol transfer activity) (见图 1B)。KEGG 富集分析结果显示 56 个基因主要富集于胆固醇代谢 (Cholesterol metabolism)、PPAR 信号通路 (PPAR signaling pathway) 以及脂质和动脉粥样硬化 (Lipid and atherosclerosis) 等与脂质代谢相关的信号通路, 以及部分癌症通路等 (见图 1C)。





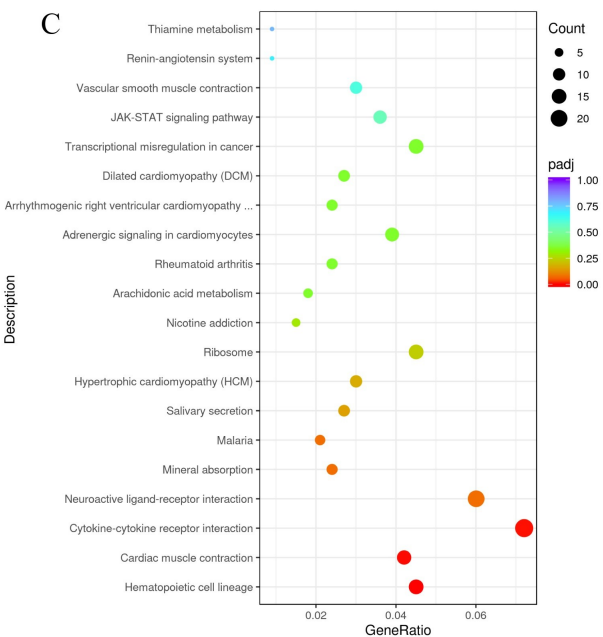
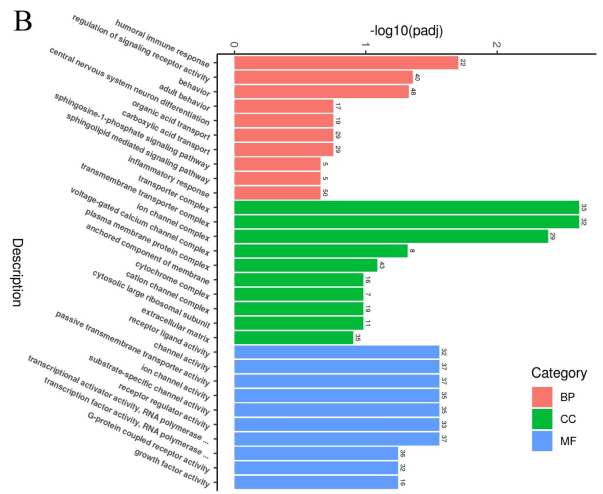
注:A 为 CTD 数据库组学数据的筛选图;
B 为 GO 富集分析排名前 10 位的注释情况;
C 分别为 KEGG 富集分析图,其着色表示 P 值,
红色越大,绿色越小。点大小表示富集基因数目多少。
图 1 CTD 数据库转录组数据的筛选图及富集分析图

2.2 基于 GEO 数据库的转录组筛选差异基因及通路 根据差异表达基因的筛选标准,从 GSE1458713、GSM1458714 和 GSM1458677 数据集中获取了 336 个差异基因,其中上调基因有 188 个、下调基因有 148 个(见图 2A)。GO 结果富集分析结果显示差异基因主要参与对营养物质的响应(Response to nutrient)、对皮质类固醇的响应(Response to corticosteroid)以及对糖皮质激素的响应(Response to glucocorticoid)等生物过程;细胞组成主要涉及膜筏(Membrane raft)、膜微域(Membrane microdomain)和突触后膜(Postsynaptic membrane)等;分子功能主要涉及酰胺结合(Amide binding)、肽结合(Peptide binding)和金属离子跨膜转运体活性(Metal ion transmembrane transporter activity)等。进一步对 336 个差异基因进行 KEGG 富集分析,结果显示差异基因较多富集于 cAMP 信号通路(cAMP signaling pathway)、钙信号通路(Calcium signaling pathway)、神经活性配体-受体相互作用(Neuroactive ligand-receptor interaction)以及糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)等(见图 2C)。

注:A 为差异基因的火山图;B 为 GO 富集分析排名前 10 位的注释情况;C 分别为 KEGG 富集分析图,其着色表示 P 值,红色越大,绿色越小。点大小表示富集基因数目多少。
图 2 GEO 数据库获取差异表达基因的火山图及富集分析图

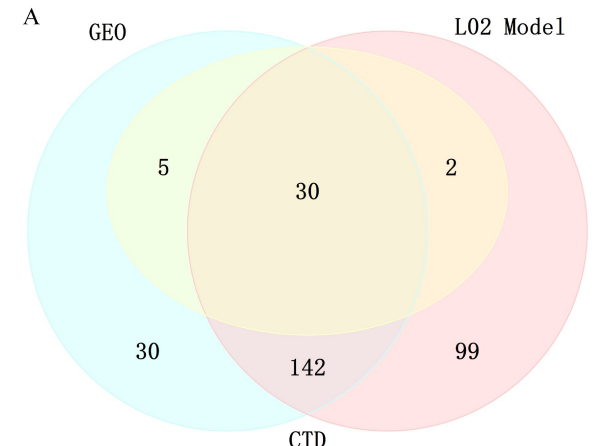
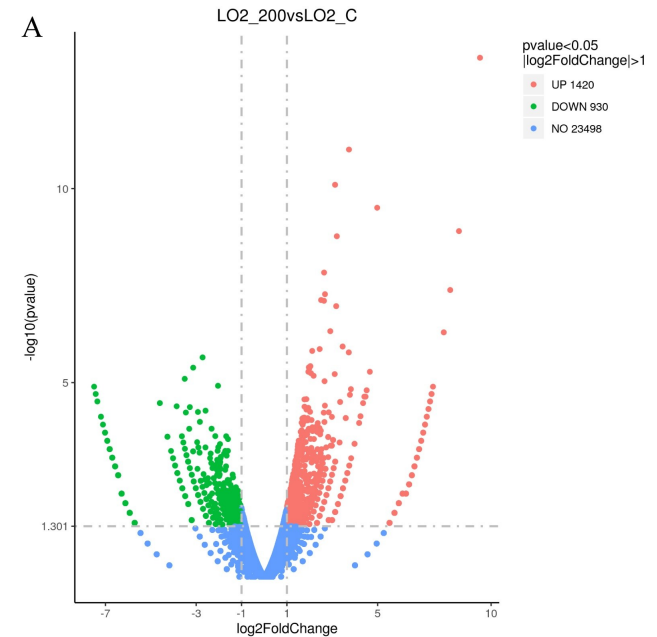
2.3 铅染毒转录组筛选差异基因及通路 基于 RNA-seq 技术(Illumina 平台)的全转录组测序,并根据 $P < 0.05$ 且 $|\log_2FC| > 1$ 的标准筛选差异基因,其结果显示 200 μmol 浓度的乙酸铅染毒组与对照组的差异表达基因有 2 350 个,其中上调基因有 1 420 个,下调基因有 930 个(见图 3A)。GO 富集分析结果显示 2 350 个差异基因多富集于体液免疫反应(Humoral immune response)、信号受体活性的调节(Regulation of signaling receptor activity)、行为(Behavior)以及有机酸运输(Organic acid transport)等生物过程;细胞成分主要涉及于转运体复合物(Transporter complex)、离子通道复合物(Ion channel complex)等方面;分子功能主要涉及于受体与信号传导、通道与运输和转录调控等方面(见图 3B)。KEGG 富集分析结果显示 2 350 个差异基因主要富集于硫胺素代谢(Thiamine metabolism)、肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system)、血管平滑肌收缩(Vascular smooth muscle contraction)以及 JAK-STAT 信号通路(JAK-STAT signaling pathway)相关通路等(见图 3C)。

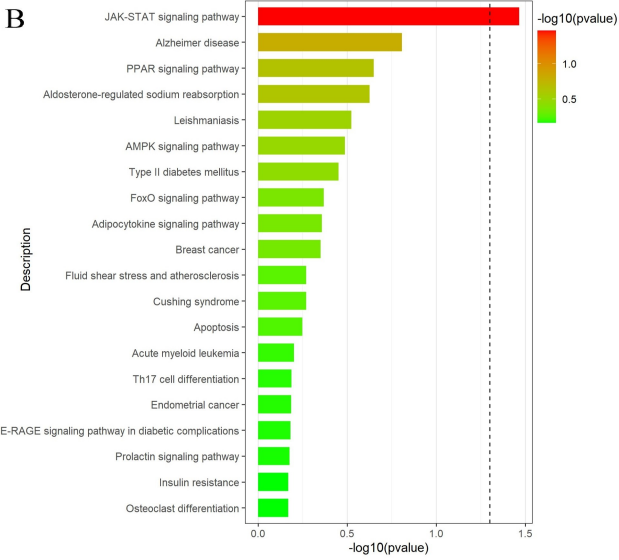
2.4 基于 3 种转录组学数据结果筛选铅影响脂质代谢的关键信号通路及基因 根据 3 种转录组学数据的 KEGG 富集分析结果,可得出三者交集的信号通路有 30 条(见图 4A)。根据 P 值对三者交集的信号通路进行排序,可发现仅有 JAK-STAT 信号通路在 3 种来源的数据分析具有统计学意义,且排序最为靠前(见图 4B)。对 3 种数据富集到该信号通路的基因进行汇总取交集,可获得基因 *CDKN1A*、*IL9R*、*LEPR*、*CSF3R*、*IFNL3*、*IL15*、*LEPRE1*、*STAT1*、*CSF3*。



注:A为差异基因的火山图;B为GO富集分析排名前10位的注释情况;C分别为KEGG富集分析图,其着色表示P值,红色越大,绿色越小。点大小表示富集基因数目多少。

图3 铅染毒L02组与对照组基因差异表达的火山图及其富集分析图

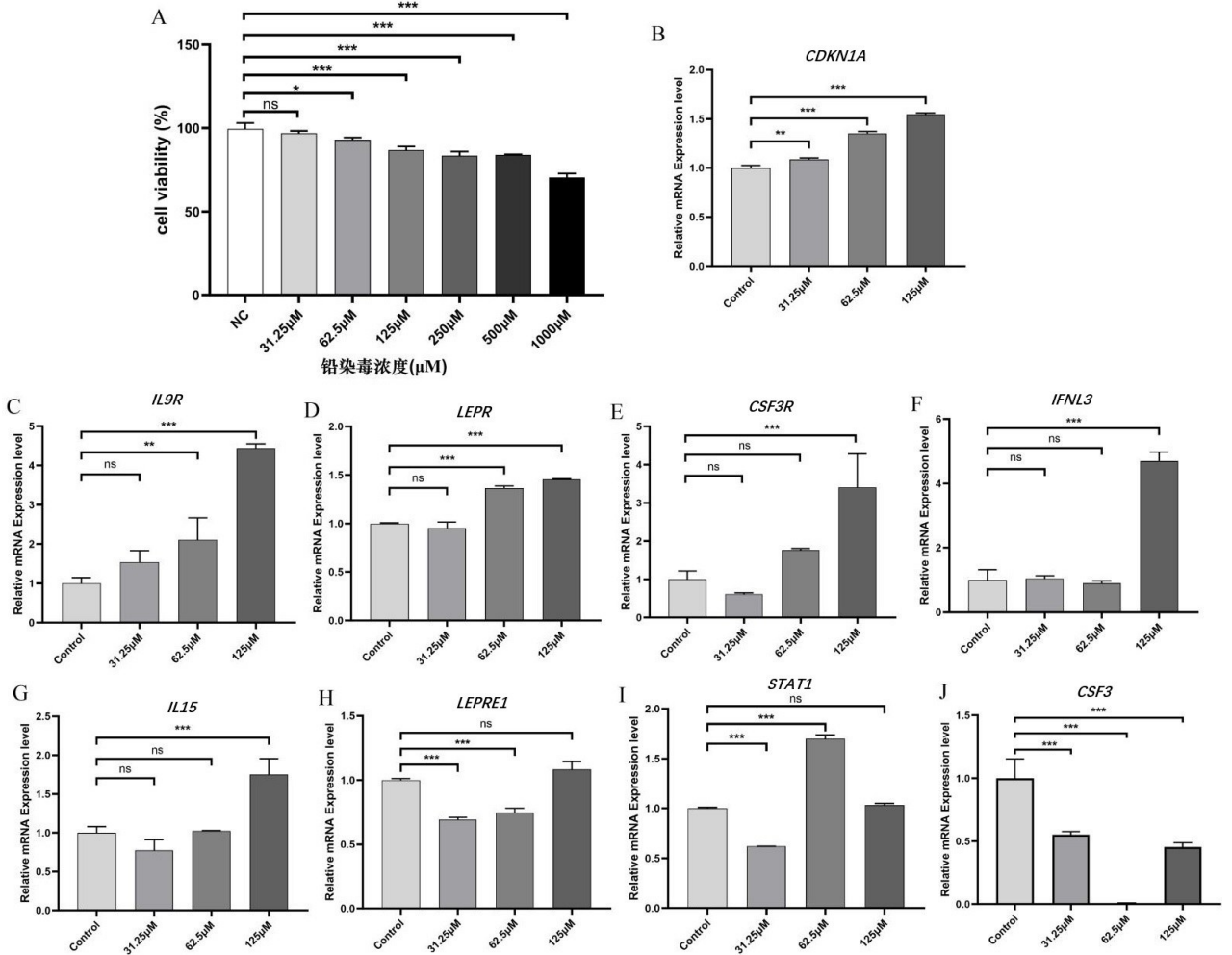




注:A为3种组学数据 KEGG 富集分析通路的交集韦恩图,浅黄色代表 CTD 组学数据 KEGG 富集通路个数,浅蓝色代表 GEO 组学数据 KEGG 富集通路个数,粉色为 L02 染毒模型组学数据 KEGG 富集通路个数;B为根据 P 值排序的前 20 条交集通路。

图 4 KEGG 富集分析通路的交集韦恩图及条形排序图

2.5 体外验证实验结果 CCK-8 实验结果显示,在 62.5~1 000 μmol 的浓度范围中随着乙酸铅浓度的增加,L02 细胞活力逐渐降低,且与对照组比较均具有统计学意义($P < 0.05$)。虽然 31.25 μmol 染毒组细胞活力低于对照组,但差异性无统计学意义(见图 5A)。RT- qPCR 实验结果显示,基因 *CDKN1A* 的表达水平在低、中、高染毒组均高于对照组,且相比于对照组的差异均具有统计学意义(见图 5B);基因 *IL9R* 的表达水平相比于对照组,随着染毒浓度的增高也呈增加趋势,且在中剂量组和高剂量中表现出显著性差异(见图 5C);基因 *LEPR* 在铅染毒低剂量组的表达水平低于对照组,但其差异没有统计学意义。而在中高剂量组的表达水平均高于对照组,且差异具有统计学意义(见图 5D)。 *CDKN1A*、*IL9R* 和 *LEPR* 基因的表达水平均随着染毒剂量的增加而有增高的趋势,而其余基因虽在个别组中表现出显著性差异,但无明显的剂量反应趋势(见图 5E~图 5J)。



注:A为 CCK-8 实验结果图;B~J 为 RT- qPCR 实验结果图。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 5 CCK-8 实验结果图和 RT- qPCR 实验结果图

3 讨论

随着社会的发展,脂质代谢紊乱的危害也越来越受关注,探索其影响因素并提出治疗与预防方案已然成为了保障人体健康的重点。既往不少研究表明铅暴露与脂质代谢间存在密切关联,也有很多学者致力于铅致脂质代谢紊乱的机制研究,但具体的关键基因及通路仍不明晰。本研究从 CTD 数据库、GEO 数据以及铅染毒 L02 模型中获得与铅和脂质代谢相关的转录组数据,通过 R 软件进行差异基因筛选及富集分析,从中获得差异性最为显著的 JAK-STAT 信号通路,以及相对应的关键基因。进一步的 RT-qPCR 实验结果显示基因 *CDKN1A*、*IL9R* 和 *LEPR* 的表达水平随染毒浓度的增加而增加,而且 *CDKN1A* 基因在低、中、高剂量组均与对照组存在显著性差异,*IL9R* 和 *LEPR* 仅在中高组中表现出显著性差异。根据本研究结果推测,JAK-STAT 信号通路及该通路上关键基因 *CDKN1A*、*IL9R* 和 *LEPR*,在铅影响脂质代谢的过程中发挥着重要作用。

JAK-STAT 信号通路与脂质代谢的调控密切相关,其通过响应细胞因子(如瘦素、白细胞介素等)参与脂质合成、储存及分解的调节。JAK(Janus 激酶)被激活后磷酸化 STAT(信号转导与转录激活因子)蛋白,后者进入细胞核调控靶基因表达。研究表明,STAT3 在肝脏中通过抑制脂肪酸氧化相关基因(如 *CPT1A*)和促进脂肪生成基因(如 *SREBP-1c*)的表达,加剧高脂饮食诱导的肝脏脂质堆积^[8]。此外,STAT5 被证实通过激活脂解酶 ATGL 促进脂肪组织分解^[9]。在肥胖模型中,JAK2-STAT1 通路的异常激活可导致脂肪细胞胰岛素抵抗,进一步扰乱脂代谢稳态^[10]。此外,也有研究发现环境重金属污染物镉可激活 JAK2/STAT3 信号通路促进巨噬细胞极化为 M1 型,进而引起脂质代谢紊乱促进动脉粥样硬化发生^[11]。本研究基于铅暴露的组学数据进行分析,明确筛选出差异性最为靠前的 JAK-STAT 通路,该结果提示铅暴露可能通过 JAK-STAT 通路影响脂质代谢。

CDKN1A 基因(编码 p21 蛋白)在脂质代谢中发挥重要作用,主要通过调控细胞周期、脂肪细胞分化和脂肪酸代谢等过程影响脂质代谢。*CDKN1A* 基因编码的 p21 蛋白是一种细胞周期抑制因子,能够抑制细胞周期的进展。当 *CDKN1A* 表达上调时,细胞周期停滞,细胞代谢发生改变,包括脂质代谢。这种代谢重编程可能通过影响细胞内脂质的合成和分解来调节脂质代谢^[12]。在 3T3-L1 脂肪细胞系中,过表达 *CDKN1A* 可以促进细胞分化为成熟的脂肪细胞,增加脂肪细胞中脂滴的形成和脂肪酸的合成^[13]。*IL9R*(白细胞介素 9 受体)基因编码的蛋白质是白细胞介素 9(IL-

9)的特异性受体。*IL9R* 在多种细胞类型中表达,包括免疫细胞和神经细胞。虽然 *IL9R* 基因与脂质代谢的直接关联研究较少,但一些研究表明,*IL-9* 及其受体可能通过影响炎症和免疫反应间接影响脂质代谢。*Tc9* 细胞来源的 *IL-9* 可激活 STAT3,上调脂肪酸氧化和线粒体活性,从而使 *Tc9* 细胞在肿瘤微环境中具有较低的脂质过氧化^[14]。*LEPR*(瘦素受体)基因编码的蛋白质是瘦素的特异性受体。瘦素是一种由脂肪组织分泌的激素,主要通过与 *LEPR* 结合来发挥其生物学效应。瘦素通过与 *LEPR* 结合,激活 JAK-STAT 信号通路,特别是 STAT3,从而调节能量平衡和脂肪储存^[15]。瘦素的主要作用是抑制食欲,增加能量消耗,减少脂肪合成。*LEPR* 基因的多态性与肥胖、糖尿病等代谢性疾病密切相关^[15]。*LEPR* 基因敲入小鼠模型(*Lepr^{tm1Srcmo}*)表现出肥胖、高血糖、血脂代谢紊乱和肝肾功能障碍等症状。这些小鼠在 4 周龄时开始出现肥胖,8 个月龄时表现出严重的高血糖和血脂代谢紊乱^[16]。以往研究都揭示着 *CDKN1A*、*IL9R* 和 *LEPR* 基因直接或间接参与脂质代谢的调控,这与 L02 铅染毒试验结果一致。由此,可推断出铅暴露在影响脂质代谢的机制中,*CDKN1A*、*IL9R* 和 *LEPR* 基因可能发挥着重要作用。

综上所述,通过铅暴露组学数据分析及 L02 染毒模型实验验证,JAK-STAT 信号通路及该通路上关键基因 *CDKN1A*、*IL9R* 和 *LEPR*,在铅致脂质代谢紊乱的机制中可能发挥着重要作用。后续可针对 JAK-STAT 信号通路及关键靶基因 *CDKN1A*、*IL9R*、*LEPR* 来开展研究,从而明确铅暴露致脂质代谢紊乱的具体机制,为预防和治疗脂质代谢紊乱相关疾病提供更完善的科学依据。

参考文献:

- [1] DAKAL T C, XIAO F, BHUSAL C K, et al. Lipids dysregulation in diseases: core concepts, targets and treatment strategies[J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 61.
- [2] 赵子霆, 张雯翔, 刘畅, 等. 环境污染物暴露与非酒精性脂肪肝病的相关性研究[J]. *中国基础科学*, 2023, 25(6): 9-19.
- [3] OBENG-GYASI E, ARMIJOS R X, WEIGEL M M, et al. Cardiovascular-related outcomes in US adults exposed to lead[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(4): 759.
- [4] OBENG-GYASI E. Cholesterol and oxidative stress in U. S. pregnant women exposed to lead[J]. *Med Sci*, 2019, 7(3): 42.

(下转第 406 页)

- enza A viral-induced acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Biomed Pharmacother, 2020,121;109652.
- [6] ZHANG J, LIU L L, ZHANG G L, et al. Treating patients infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant with a traditional Chinese medicine, Shufeng Jiedu capsule[J]. Biosci Trends, 2022,16(3);238-241.
- [7] 鲍岩岩, 高英杰, 时宇静, 等. 疏风解毒胶囊广谱抗病毒功效研究[J]. 新中医, 2019,51(12);5-8.
- [8] CHO W K, CHOI H J, MA J Y. *Selaginella tamariscina* ethanol extract attenuates influenza a virus infection by inhibiting hemagglutinin and neuraminidase[J]. Nutrients, 2024,16(14);2377.
- [9] LEANG S K, HURT A C. Fluorescence-based neuraminidase inhibition assay to assess the susceptibility of influenza viruses to the neuraminidase inhibitor class of antivirals[J]. J Vis Exp, 2017(122);55570.
- [10] 何泳愉, 沃恩康, 杨新燕, 等. 淡豆豉水煎液体外抗流感病毒作用[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2022,49(5);303-308.
- [11] JIA R F, ZHANG J W, SHI F Y, et al. Discovery of N-substituted oseltamivir derivatives as novel neuraminidase inhibitors with improved drug resistance profiles and favorable drug-like properties[J]. Eur J Med Chem, 2023,252;115275.
- [12] PATEL M C, NGUYEN H T, PASCUA P N Q, et al. Multicountry spread of influenza a(H1N1)pdm09 viruses with reduced oseltamivir inhibition, may 2023-February 2024[J]. Emerg Infect Dis, 2024,30(7);1410-1415.
- [13] HARIYONO P, KOTTA J C, ADHIPANDITO C F, et al. A study on catalytic and non-catalytic sites of H5N1 and H1N1 neuraminidase as the target for *chalcone* inhibitors[J]. Applied biological chemistry, 2021, 64(1);69.
- [14] 杨佳, 付业佩, 杜宝香, 等. 细辛多糖对流感病毒 H1N1 型感染的保护作用及对炎症因子表达水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2021,46(2);412-419.
- [15] 韩彦琪, 董亚楠, 许浚, 等. 基于网络药理学的疏风解毒胶囊抗炎和免疫调节作用机制研究[J]. 中草药, 2019,50(15);3555-3562.
- [16] 时京珍, 莫艳珠. 疏风散热胶囊抗炎解热作用和毒性研究[J]. 贵州医药, 2000,24(6);381-382.
- [17] CREYTENS S, PASCHA M N, BALLEGEER M, et al. Influenza neuraminidase characteristics and potential as a vaccine target[J]. Front Immunol, 2021,12;786617.
- [18] 陈梦涵, 王立清, 马青云, 等. 虎杖中神经氨酸酶抑制剂的快速靶向发现[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5);2598-2602.
- [19] 田振华, 马祯, 池冰清, 等. 基于亲和超滤-液质联用技术的柴胡中神经氨酸酶抑制剂筛选[J]. 中草药, 2025,56(3);779-784.
- [20] 邓九零, 陶玉龙, 何玉琼, 等. 板蓝根抗流感病毒活性成分及其作用机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021,46(8);2029-2036.

收稿日期:2025-04-09;修回日期:2025-05-19

(本文编辑 覃洪含)

(上接第 393 页)

- [5] TYRRELL J B, HAFIDA S, STEMMER P, et al. Lead (Pb) exposure promotes diabetes in obese rodents[J]. J Trace Elem Med Biol, 2017,39;221-226.
- [6] HU M, ZHANG J B, WU J X, et al. Lead exposure induced lipid metabolism disorders by regulating the lipophagy process in microglia[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2023,30(60);125991-126008.
- [7] WU T Z, HU E Q, XU S B, et al. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data[J]. Innov, 2021,2(3);100141.
- [8] KATSUMURA S, SIDDIQUI N, GOLDSMITH M R, et al. Deadenylase-dependent mRNA decay of GDF15 and FGF21 orchestrates food intake and energy expenditure [J]. Cell Metab, 2022,34(4);564-580. e8.
- [9] SANDU I, CERLETTI D, CLAASSEN M, et al. Exhausted CD8⁺ T cells exhibit low and strongly inhibited TCR signaling during chronic LCMV infection[J]. Nat Commun, 2020,11(1);4454.
- [10] VAN LUMMEL M, BUIS DTP, RINGELING C, et al. Epitope stealing as a mechanism of dominant protection by HLA-DQ6 in type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2019, 68(4);787-795.
- [11] 万宇. JAK2/STAT3 调控巨噬细胞极化在镉促动脉粥样硬化中的作用机制及姜黄素干预研究[D]. 广州:南方医科大学, 2023.
- [12] LAMAS-PAZ A, HIONIDES-GUTIÉRREZ A, GUO F F, et al. Loss of Cdkn1a protects against MASLD alone or with alcohol intake by preserving lipid homeostasis [J]. JHEP Rep, 2024,7(1);101230.
- [13] LIU Y H, ZHAO Y L, WU R F, et al. mRNA m5C controls adipogenesis by promoting CDKN1A mRNA export and translation[J]. RNA Biol, 2021,18(sup2);711-721.
- [14] XIAO L L, MA X Z, YE L Q, et al. IL-9/STAT3/fatty acid oxidation-mediated lipid peroxidation contributes to Tc9 cell longevity and enhanced antitumor activity[J]. J Clin Invest, 2022, 132(7);e153247.
- [15] 魏志伟, 杨静芬, 乔战龙, 等. 瘦素受体基因 (LEPR) 的系统发育分析[J]. 计算生物学, 2018,8(1);8-14. DOI:10.12677/hjcb.2018.81002.
- [16] 郑晋华, 何敏珠, 奚骏, 等. *Lepr^{tm1Srcmo}* 基因敲入小鼠模型的建立及表型分析[J]. 实验动物与比较医学, 2014, 34(5);345-352.

收稿日期:2025-03-04;修回日期:2025-03-18

(本文编辑 覃黎黎)