

本文引用: 况洁, 秦东璐, 郭欣, 等. 高脂喂养对载脂蛋白 O 基因敲除小鼠表型的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(3): 205-210.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-03-0205-06

• HDL 专栏 •

## 高脂喂养对载脂蛋白 O 基因敲除小鼠表型的影响

况洁, 秦东璐, 郭欣, 陈瑾, 唐晓禹, 张天铎, 于碧莲

(中南大学湘雅二医院心血管内科 中南大学血脂与动脉粥样硬化研究所, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 载脂蛋白 O; 代谢综合征; 基因敲除小鼠模型

[摘要] **目的** 探究载脂蛋白 O(ApoO)基因敲除促进高脂饮食诱导的肥胖及代谢紊乱表现。**方法** 将 ApoO 基因敲除杂合小鼠进行配种繁殖, 提取子代小鼠的组织 DNA, 用 PCR 技术检测小鼠的基因型。实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测 ApoO 基因敲除 mRNA 和蛋白表达水平。饲喂高脂饮食后, 通过小鼠体型、摄食量、肝脏脂质组学等观察小鼠代谢相关表型变化。**结果** 成功繁殖并获得子代小鼠, 高脂喂养后发现纯合小鼠出现肥胖, 肝脏脂肪变性更加严重, 肝脏脂质组学提示肝内甘油三酯聚集, 磷脂组分发生改变。**结论** ApoO 基因敲除促进高脂饮食诱导的肥胖及代谢紊乱, 可能为代谢综合征和心血管疾病的防治提供新的作用靶点。

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

### Effect of high fat feeding on phenotype of apolipoprotein O in knockout mice

KUANG Jie, QIN Donglu, GUO Xin, CHEN Jin, TANG Xiaoyu, ZHANG Tianhua, YU Bilian

(Department of Cardiovascular Medicine, the Second Xiangya Hospital & Research Institute of Blood Lipid and Atherosclerosis, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] ApoO; metabolic syndrome; knockout mice model

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of apolipoprotein O knockout mice promoting obesity and metabolic disorders challenged by high fat diet (HFD). **Methods** Breeding the ApoO heterozygous mice will get the homozygous mice offspring. PCR reaction was used to detect the gene genotype after extracting the mice tissue DNA. mRNA and protein expression of ApoO were determined by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and Western blot assay, respectively. After feeding with high-fat diet, the metabolic phenotypes in mice were observed by somatotype, food intake, lipidomic study in liver. **Results** The homozygous mice offspring were obtained. It was found that homozygous mice had obesity and more severe hepatic steatosis after HFD challenging. Lipidomics of the liver revealed obvious accumulation of triglyceride and significant changes of phospholipid components. **Conclusion** The deletion of ApoO may promote obesity and metabolic disorders induced by high-fat diet, which could provide a new target for the prevention and treatment of metabolic syndrome and cardiovascular diseases.

载脂蛋白 O (apolipoprotein O, ApoO) 是 2006 年发现的一种新的载脂蛋白<sup>[1]</sup>。自 ApoO 发现以来, 其与机体代谢的研究逐年增加, 多项研究发现 ApoO 功能可能与线粒体相关<sup>[2]</sup>。2015 年, Koob 等<sup>[3-4]</sup>首次提出 ApoO 是线粒体内膜复合物的组成成分之一, 并将其命名为 MIC26。ApoO 蛋白广泛表达于人体各器官组织, 尤其在心肌、肝脏及脂肪组织中高度

富集。我们前期在急性冠状动脉综合征患者血浆中和高脂饮食构建的脂肪肝动物模型中<sup>[5-6]</sup>, 均观察到 ApoO 表达明显上调, 提示 ApoO 可能密切参与血脂异常的病理生理过程。本实验通过培育成功获得 ApoO 基因敲除纯合小鼠, 对其高脂喂养诱导肥胖后表型进行初步观察, 通过肝脏脂质组学检测和分析, 研究小鼠肝脏脂质组学变化, 以期发现

[收稿日期] 2021-05-07

[修回日期] 2021-06-28

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81670420); 湖南省自然科学基金资助项目(2018JJ1045); 中国心馨心血管健康基金会资助项目(2019-CCA-ACCESS-028)

[作者简介] 况洁, 硕士研究生, 主要研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 kuangjie20140201@163.com。通信作者于碧莲, 副教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 yubilian@csu.edu.cn。

ApoO 引起一系列代谢变化分子机制的潜在线索。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂与仪器

PCR 试剂盒(全式金公司);qPCR 引物由北京擎科新业生物技术有限公司合成;戊巴比妥钠(美国 Sigma 公司);琼脂糖、50×TAE 溶液;小鼠高脂饲料购自 Research Diet(编号 D12492);RNA 纯化提取试剂盒、cDNA 合成试剂盒(Thermo 公司);ApoO 一抗(Thermo 公司);GAPDH 一抗(博奥森公司);SYBR Green Mix(Biorad 公司);乙腈、异丙醇、甲醇(Thermo Fisher);PCR 机(德国 Eppendorf 公司);核酸显影仪(天能公司);体式显微镜(莱卡公司), NanoDrop 2000(Thermo Finnigan);Q-Exactive Plus 质谱仪(Thermo 公司),UHPLC Nexera LC-30A 超高效液相色谱仪(岛津公司),低温高速离心机(Eppendorf 5430R),低速离心机(湘仪集团)。

### 1.2 实验动物饲养及鉴定

由 KOMP Repository 公司购得 2 只 ApoO 基因敲除杂合亲代小鼠,按照无特异病原体(SPF)级动物饲养标准(26℃,相对湿度 50%~70%,明暗交替 12 h/d)饲养于中南大学实验动物学部。由亲代小鼠进行繁殖,子代小鼠可出现野生型(WT)和纯合敲除(HO)的基因型,子代雌鼠可出现野生型(WT)、杂合型(He)、纯合敲除(HO)的基因型。在小鼠断乳后,剪取小鼠尾尖 2~3 mm,提取小鼠 DNA,普通 PCR 后进行琼脂糖凝胶电泳鉴定小鼠基因型。本实验选取 WT 和 HO 小鼠各 8 只进行实验,实验小鼠经基础维持饲料喂养至 8 周大,之后给予小鼠高脂饮食 12 周,在喂养的前 1 个月及最后 1 个月中,每 3 天记录一次小鼠体质量及摄食量。小鼠禁食 6 h 后从心脏取血,样本静置离心后于本院检验科使用 WAKO 试剂检测血脂含量。处死后留取心脏、肝脏、棕色脂肪、白色脂肪等标本。所有动物实验均获得中南大学动物伦理委员会的批准,并遵循中国国家实验室动物护理和使用指南。

### 1.3 肝脏组织切片 HE 染色

适量 4% 多聚甲醛固定好的小鼠肝脏组织,经脱水、包埋、切片、摊片、捞片、烘片等步骤依次处理后,采用 HE 染色试剂盒进行染色。显微镜下观察肝脏脂肪变性程度。

### 1.4 实时荧光定量 PCR

TRIzol 试剂提取小鼠肝脏、心脏、棕色脂肪组织、白色脂肪组织总 RNA,通过反转录试剂盒获得

cDNA。以 GAPDH 为内参,通过  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 mRNA 相对表达量。GAPDH 引物序列为:上游 5'-GCTGAGTATGTCGTGGAG-3',下游 5'-TCTTCTGAGTGGCAGTGAT-3';ApoO 引物序列为:上游 5'-AG-CACCCAAAAAGGACTCGC-3',下游 5'-GGCTCACAATGATGTCGGAG-3'。

### 1.5 Western blot

将小鼠各组织置于冰上,加入 RIPA 蛋白裂解液裂解,于 4℃、13 200 r/min 离心 15 min。取上清液测浓度,分装并加入 4×SDS 上样缓冲液,混匀,99℃ 加热 10 min 使蛋白变性,保存于 -80℃ 备用。收集得到的蛋白样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,电转至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉液常温封闭 1~2 h。根据蛋白相对分子质量大小分别用相应的一抗 anti-ApoO(1:1 000)和 anti-GAPDH(1:5 000)4℃ 孵育过夜。TBST 洗膜,用相应的二抗常温孵育 1 h, ECL 发光试剂盒显影。

### 1.6 肝脏脂质组学分析

称取肝脏组织(30±3) mg,加入 200 μL 水和 20 μL 内脂标准混合物,MP 匀浆仪涡旋,加入 800 μL 甲基叔丁醚,涡旋混合,加入 240 μL 预冷甲醇,涡旋混合,低温水浴中超声 20 min,室温放置 30 min,14 000 g 10℃ 离心 15 min,取上层有机相,氮气吹干,质谱分析时加入 200 μL 90% 异丙醇/乙腈溶液复溶,充分涡旋,取 90 μL 复溶液,14 000 g 10℃ 离心 15 min,取上清进样分析。样品经 UHPLC Nexera LC-30A 超高效液相色谱系统进行分离后采用 Q Exactive 系列质谱仪(Thermo Scientific™)进行质谱分析。采用偏最小二乘法-判别分析(partial leastsquares-discriminant analysis,PLS-DA)的统计方法对结果进行分析。PLS-DA 模型第一主成分的变量投影重要度(variable importance in the projection,VIP)大于 1 的标准筛选差异性代谢物。

### 1.7 统计学方法

计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$  视为差异有统计学意义。所有数据均采用 SPSS23.0 统计软件进行统计学分析,图像均通过 Graph Pad Prism 8.0 进行分析和制作。

## 2 结果

### 2.1 ApoO 整体敲除小鼠的鉴定

载脂蛋白 O 纯合敲除组(HO)小鼠与野生组(WT)小鼠在 3 周龄大时通过鼠尾鉴定确定基因

型,核酸电泳鉴定结果如图 1A。HO 小鼠(596 bp)及 WT 小鼠(326 bp)在核酸电泳中均表现为指定位置的单一条带。随机选择同等数量的两组小鼠继续喂养至 20 周,在喂养结束后处死小鼠,剪取脂肪组织、肝脏组织及心肌组织,对其 ApoO 表达进行

mRNA 水平及蛋白水平的验证。结果显示:HO 组小鼠各组织中的 ApoO 表达水平均明显低于 WT 组,证明 ApoO 纯合敲除小鼠模型建立成功(图 1B 和图 1C)。

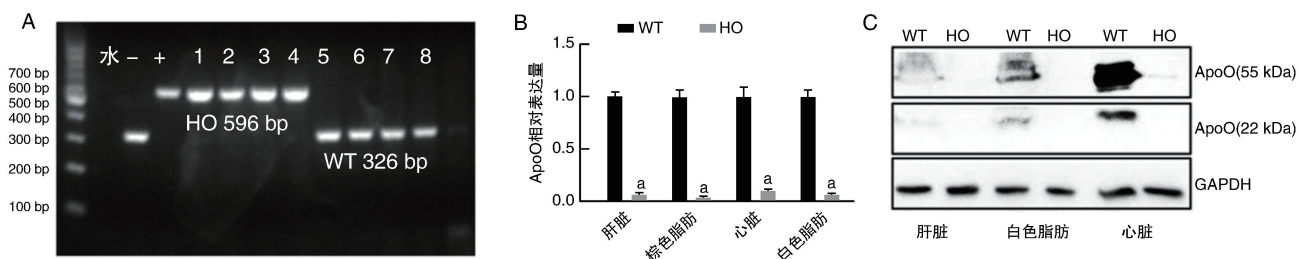


图 1. ApoO 整体敲除小鼠模型的验证 ( $n=4$ )

A 为小鼠基因型鉴定核酸电泳图,图中水作为空白对照,“-”代表已确定基因型的 WT 型小鼠作为阴性对照,

“+”代表已确定基因型的 HO 型小鼠作为阳性对照,1~4 号样本为 HO 型,5~8 号样本为 WT 型;

B 为小鼠各组织 ApoO mRNA 表达水平;C 为小鼠各组织 ApoO 蛋白表达水平。a 为  $P<0.01$ ,与 WT 组相比。

Figure 1. The characterization of ApoO knockout mice ( $n=4$ )

## 2.2 两种基因型小鼠外观特点及生长情况

HO 小鼠与 WT 小鼠出生后普通饮食喂养至 8 周,随后高脂饮食继续喂养 12 周。在高脂饮食喂养期间,称量并记录小鼠每一周的体质量变化,并在第 1 个月和最后 1 个月每隔 3 天对小鼠摄食量进行记录。喂养结束后,小鼠禁食 6 h,拍照对比体型,并再次测量身长、体质量。结果显示:在喂养结束后,与 WT 小鼠相比,HO 小鼠体型肥胖且体质量增加 [ $(43.64 \pm 0.80)$  g 比  $(37.01 \pm 1.76)$  g,  $P=0.004$ ;图

2A 和图 2C], 肝脏质量增加 [ $(1.70 \pm 0.12)$  g 比  $(1.19 \pm 0.11)$  g,  $P=0.008$ ;图 2B],但两组小鼠身长无明显差异 [ $(8.44 \pm 0.08)$  cm 比  $(8.65 \pm 0.08)$  cm,  $P=0.09$ ;图 2D]。在高脂饮食喂养期间,两组小鼠摄食量变化趋势基本一致 ( $P>0.05$ ;图 2E),但 HO 小鼠体质量增长明显快于 WT 小鼠,在高脂饮食喂养 1 周后即出现统计学差异 ( $P<0.05$ ;图 2F)。提示 ApoO 敲除小鼠更易发生高脂饮食诱导的肥胖。

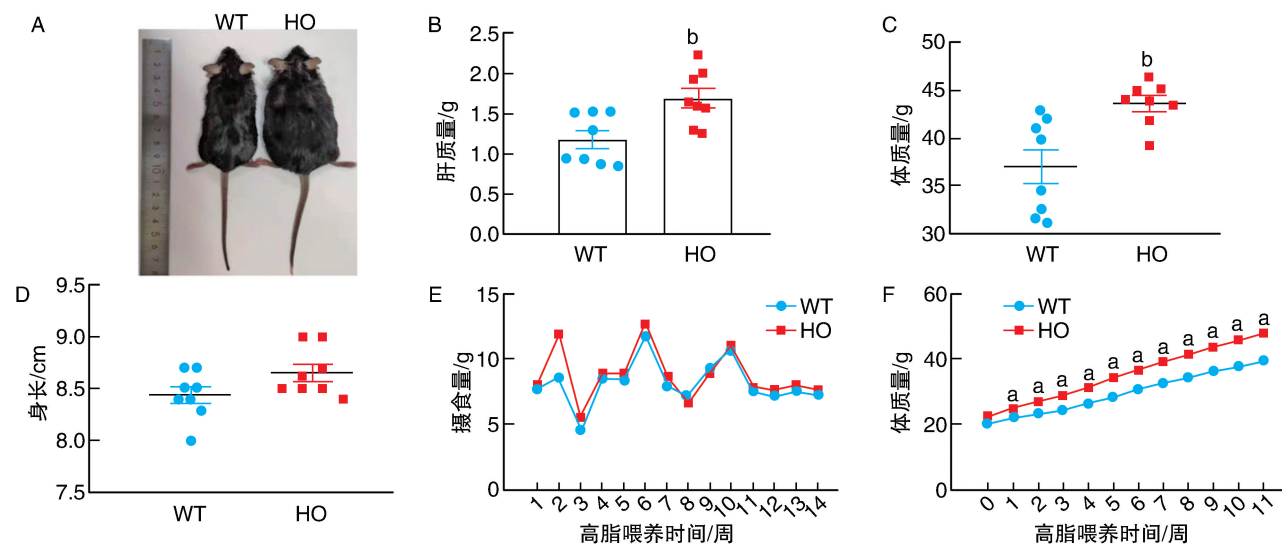


图 2. 两组小鼠体型、摄食量及体质量增长对比 ( $n=8$ )

A 为小鼠喂养结束后体型对比;B 为小鼠喂养结束后肝脏质量对比;C 和 D 为高脂饮食喂养结束后小鼠体质量及身长对比;

E 为小鼠高脂饮食喂养期间摄食量变化;F 为小鼠高脂饮食喂养过程中体质量变化。a 为  $P<0.05$ ,b 为  $P<0.01$ ,与 WT 组相比。

Figure 2. Comparison of body size, food intake and weight gain between the two groups ( $n=8$ )

### 2.3 ApoO 敲除后对小鼠肝脏脂质及血脂水平的影响

WT 组小鼠镜下肝索结构排列紊乱,整个肝小叶散在出现脂肪空泡,胞内空泡变性程度近中央静脉处较轻,未见炎细胞浸润。HO 组小鼠镜下肝索排列紊乱,肝细胞混浊肿胀,视野内出现大量脂肪空泡,且空泡变性程度近中央静脉处越明显,偶见炎细胞浸润(图 3A)。肝脏脂质组学结果显示,HO 小鼠肝脏甘油三酯水平较 WT 小鼠显著升高(图 3B)。小鼠禁食后从心脏取血,样本经静置离心后检测血脂含量,结果显示:与 WT 小鼠相比,HO 小

鼠血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)水平升高 $[(4.70 \pm 0.23) \text{ mmol/L}$ 比 $(3.81 \pm 0.23) \text{ mmol/L}$ , $P=0.02]$ ,以低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)升高更为明显 $[(1.12 \pm 0.10) \text{ mmol/L}$ 比 $(0.75 \pm 0.06) \text{ mmol/L}$ , $P=0.01]$ ,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)无明显变化 $[(2.91 \pm 0.11) \text{ mmol/L}$ 比 $(2.58 \pm 0.17) \text{ mmol/L}$ , $P=0.12]$ ,同时两组小鼠血浆甘油三酯(triglyceride, TG)水平亦无显著差异 $[(0.76 \pm 0.07) \text{ mmol/L}$ 比 $(0.71 \pm 0.07) \text{ mmol/L}$ , $P=0.64$ ;图 3C]。

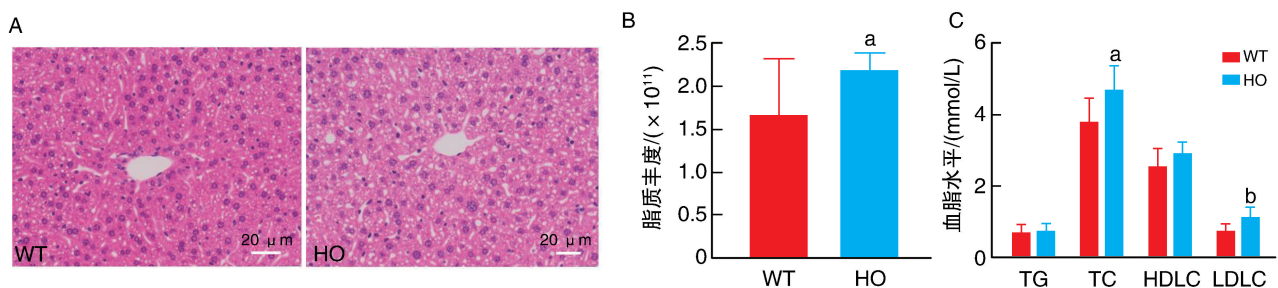


图 3. 小鼠肝脏脂质和血脂水平对比( $n=8$ )

A 为小鼠肝脏切片 HE 染色;B 为小鼠肝脏脂质组学甘油三酯相对含量;C 为两组小鼠血脂水平对比。

a 为  $P<0.05$ , b 为  $P<0.01$ , 与 WT 组相比。

Figure 3. Comparison of serum lipid and liver lipid levels in mice( $n=8$ )

### 2.4 肝脏脂质组学提示 ApoO 敲除小鼠肝脏脂肪变性、代谢紊乱的整体状态

经 OPLS-DA 分析,根据 VIP 值 $>1$ 及  $P<0.05$ 的标准,共筛选出 57 个差异明显的脂质代谢物。这 57 个差异代谢物分布于 3 大类脂质成分,其中,30 个甘油三酯(TG)属于甘油酯类;21 个属于甘油磷脂类,包括 15 个磷脂酰胆碱(phosphatidyl-choline, PC),6 个磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE);6 个神经酰胺(ceramide, Cer)属于鞘脂类。绘制热图更直观地表示这 57 种脂类物质的含量变化。图 4 可以看出,HO 组与 WT 组相比, TG 含量显著升高,PC 类脂质中 PC(18:1/20:4)、PC(18:0/20:4)、PC(17:0/20:4)、PC(38:5)、PC(16:0/22:5)、PC(39:4)、PC(37:5)、PC(18:0/22:5)、PC(40:5)含量降低;PE 类脂质中 PE(18:0/22:5)、PE(18:0p/22:4)、PE(18:0/22:4)、PE(20:0/20:4)含量下降。除此之外,HO 与 WT 组相比,其他有明显差异的脂质代谢物含量均有不同程度的升高。

## 3 讨论

ApoO 有两种亚型,一种是 55 kDa 糖基化的分泌型蛋白,另一种是非糖基化的 22 kDa 线粒体蛋白。糖尿病患者心脏<sup>[1]</sup>中 ApoO mRNA 上调, ApoO 蛋白在急性冠状动脉综合征患者<sup>[7]</sup>血清中水平更高。在 HepG2 细胞中<sup>[8]</sup>,使用 siRNA 敲除 ApoO 会改变脂肪酸代谢和炎症反应相关基因的表达。ApoO 又称为 MIC26,作为 MICOS 复合物的组成部分,是线粒体内膜组成的一部分。小鼠肝脏中 ApoO 的过表达改变脂质代谢基因的表达和线粒体超微结构<sup>[9]</sup>。小鼠心脏中 ApoO 的过表达损害线粒体功能并引发心肌病<sup>[2]</sup>。在载脂蛋白 A1 转基因小鼠(一种关于 HDL 代谢的人源化小鼠模型)中<sup>[10]</sup>,过表达 ApoO 并不会改变血浆脂蛋白谱或 HDL 功能。然而 Montasser 等人<sup>[11]</sup>通过 GWAS 分析发现 ApoO 假基因 APOOP1 与 LDLC 水平相关,假基因 APOOP1 仅能被转录成 mRNA 而不能翻译成蛋白,其功能很可能是通过调控 ApoO 功能来实现的。虽然尚未完全了解其生理作用,但以上研究暗示了

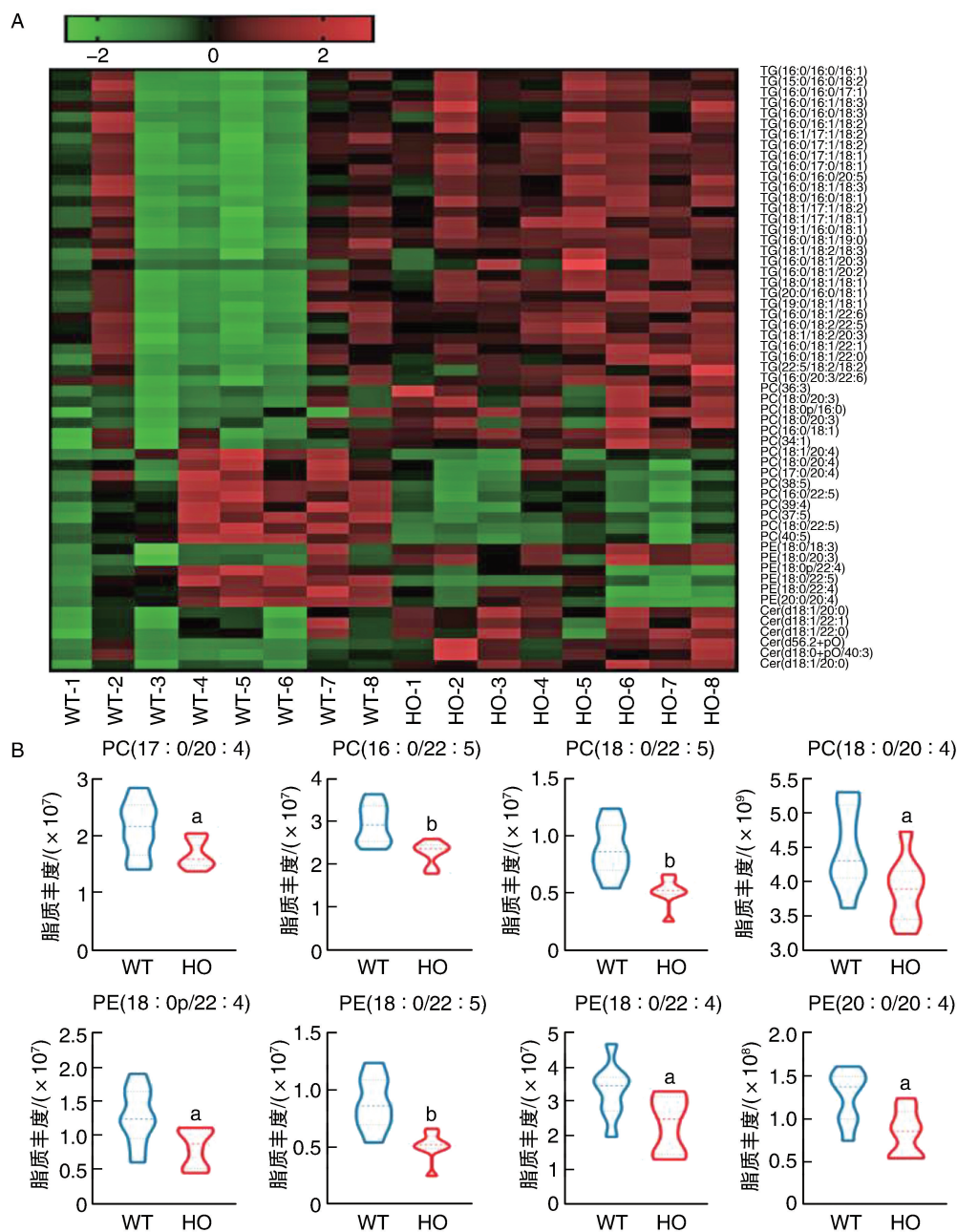


图 4. 肝脏脂质组学差异性脂质代谢物

A 为差异性脂质代谢物热图; B 为部分磷脂变化情况。a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与 WT 组相比。

Figure 4. Differential lipid metabolites in liver lipomics

ApoO 在脂肪酸代谢、线粒体功能和炎症反应中的关键作用。

本实验通过高脂饮食喂养建立小鼠肥胖模型, 目的是探究 ApoO 敲除对机体高脂饮食所致肥胖小鼠表型的影响。实验发现 ApoO 整体敲除的小鼠在高脂饮食喂养过程中, 与 WT 小鼠相比, 尽管身长、摄食量均无明显差异, 但体型明显肥胖, 存在更严重的肝脏脂肪变性等代谢综合征相关改变。提示 ApoO 有抗机体肥胖、维持机体脂质代谢稳定的作用, 当机体缺乏 ApoO 时, 将更难抵抗脂质超负荷状

态从而诱发肥胖表型。

脂质代谢的重要场所和主要器官在肝脏<sup>[12-13]</sup>。甘油三酯蓄积过多, 游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA)、总胆固醇、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、神经酰胺和鞘磷脂 (sphingolipid, SM) 异常的代谢是导致脂质代谢紊乱的主要原因<sup>[12, 14-15]</sup>, 而这些成分主要在肝脏细胞中产生和贮存<sup>[16-17]</sup>。本实验对 WT 和 HO 小鼠进行肝脏脂质组学检测, 在有明显差异的脂质种类中, 观察到 TG 水平增加, 与总碳原子数和不饱和度无关, 表明 HO 小鼠更易导致肝脏甘油三

酯的堆积。除了甘油三酯在肝脏的堆积以外,肝脏脂质组学检测表明肝脏磷脂组成发生剧烈变化。PC 和 PE 是细胞膜的重要组成部分<sup>[18-19]</sup>,其在细胞膜上的分布是细胞膜完整性和物质跨膜运输的重要调节因素。本研究中 HO 小鼠与 WT 小鼠相比,PC 和 PE 含量在整体上变化不明显,然而 PC(16:0/22:5)、PC(18:0/22:5)、PC(18:0/20:4)、PE(18:0/22:5)、PE(18:0/22:4)、PE(20:0/20:4)等组分的磷脂含量下降,这些含量下降的磷脂不饱和程度较高,可能与细胞膜流动性有关。

截至目前,关于 ApoO 的研究大多是基于 ApoO 基础水平及过表达水平,尚缺少利用 ApoO 整体敲除小鼠进行表型探究的相关研究。本实验在当前研究基础上,成功构建 ApoO 基因全敲小鼠,形成成熟稳定的基因鉴定体系,并进行高脂喂养诱导肥胖,发现 HO 小鼠更倾向于出现一系列代谢综合征有关表现。沿着这些线索,借助于 ApoO 基因敲除小鼠模型,能更好地了解 ApoO 在生物体内的作用及作用机制。

#### [参考文献]

- [1] LAMANT M, SMIH F, HARMANCEY R, et al. ApoO, a novel apolipoprotein, is an original glycoprotein up-regulated by diabetes in human heart [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(47): 36289-36302.
- [2] TURKIEH A, CAUBÈRE C, BARUTAUT M, et al. Apolipoprotein O is mitochondrial and promotes lipotoxicity in heart [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(5): 2277-2286.
- [3] KOOB S, BARRERA M, ANAND R, et al. Data supporting the role of the non-glycosylated isoform of MIC26 in determining cristae morphology [J]. *Data Brief*, 2015, 4:135-139.
- [4] KOOB S, BARRERA M, ANAND R, et al. The non-glycosylated isoform of MIC26 is a constituent of the mammalian MICOS complex and promotes formation of crista junctions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(7): 1551-1563.
- [5] WEIJLER A M, SCHMIDINGER B, KAPIOTIS S, et al. Oleic acid induces the novel apolipoprotein O and reduces mitochondrial membrane potential in chicken and human hepatoma cells [J]. *Biochimie*, 2018, 147:136-142.
- [6] SCHMIDINGER B, WEIJLER A M, SCHNEIDER W J, et al. Hepatosteatosis and estrogen increase apolipoprotein O production in the chicken [J]. *Biochimie*, 2016, 127: 37-43.
- [7] YU B L, WU C L, ZHAO S P. Plasma apolipoprotein O level increased in the patients with acute coronary syndrome [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(9): 1952-1957.
- [8] WU C L, ZHAO S P, YU B L. Microarray analysis provides new insights into the function of apolipoprotein O in HepG2 cell line [J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12:186.
- [9] TIAN F, WU C L, YU B L, et al. Apolipoprotein O expression in mouse liver enhances hepatic lipid accumulation by impairing mitochondrial function [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(1): 8-14.
- [10] NIJSTAD N, DE BOER J F, LAGOR W R, et al. Over-expression of apolipoprotein O does not impact on plasma HDL levels or functionality in human apolipoprotein A- I transgenic mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1811(4): 294-299.
- [11] MONTASSER M E, O'HARE E A, WANG X, et al. An APOO pseudogene on chromosome 5q is associated with low-density lipoprotein cholesterol levels [J]. *Circulation*, 2018, 138(13): 1343-1355.
- [12] 李娜, 刘佳, 王广, 等. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂对代谢相关脂肪性肝病作用机制的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(5): 446-450.
- [13] LEFORT C, CANI P D. The liver under the spotlight: bile acids and oxysterols as pivotal actors controlling metabolism [J]. *Cells*, 2021, 10(2): 400.
- [14] SHI Y, LAM S M, LIU H, et al. Comprehensive lipidomics in apoM<sup>-/-</sup> mice reveals an overall state of metabolic distress and attenuated hepatic lipid secretion into the circulation [J]. *J Genet Genomics*, 2020, 47(9): 523-534.
- [15] WALTHER A, CANNISTRACI C V, SIMONS K, et al. Lipidomics in major depressive disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9:459.
- [16] PARK H M, PARK K T, PARK E C, et al. Mass spectrometry-based metabolomic and lipidomic analyses of the effects of dietary platycodon grandiflorum on liver and serum of obese mice under a high-fat diet [J]. *Nutrients*, 2017, 9(1): 71.
- [17] KARTSOLI S, KOSTARA C E, TSIMIHODIMOS V, et al. Lipidomics in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(8): 436-450.
- [18] FUENTES N R, SALINAS M L, KIM E, et al. Emerging role of chemoprotective agents in the dynamic shaping of plasma membrane organization [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2017, 1859(9 Pt B): 1668-1678.
- [19] KIMURA A K, KIMURA T. Phosphatidylserine biosynthesis pathways in lipid homeostasis: toward resolution of the pending central issue for decades [J]. *FASEB J*, 2021, 35(1): e21177.

(此文编辑 许雪梅)