

辛酸对小鼠代谢综合征的干预作用



陈炜敏^{1, 2, 3}, 曹 慧², 陈洪彪², 郭泽芬^{1, 2, 3}, 樊怡卓^{1, 2, 3}, 陈金辉^{1, 2, 3}, 赵秀举^{1, 2, 3}

1. 武汉轻工大学生命科学与技术学院 (武汉 430023)
2. 武汉轻工大学发育健康营养多组学大数据研发小组 (武汉 430023)
3. 武汉轻工大学生物数据知识智能技术融合中心 (武汉 430023)

【摘要】目的 探究辛酸饮食对改善小鼠健康状况及降低患代谢综合征风险的作用, 为辛酸防治代谢综合征的应用奠定理论基础。**方法** 将 60 只 SPF 级 C57BL/6J 小鼠随机分为低脂组 (雌、雄性各 10 只) 和高脂组 (雌、雄性各 20 只), 高脂组诱导建立代谢综合征小鼠模型, 评估模型成立后随机分出高脂对照 (HF) 组 (雌、雄性各 10 只) 和辛酸干预 (HF-OC) 组 (雌、雄性各 10 只)。通过代谢组学核磁共振氢谱法 (¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy, ¹H NMR) 技术寻找辛酸干预小鼠代谢综合征的显著差异代谢物和相关代谢途径, 系统综合地阐释辛酸饮食干预代谢综合征的作用机制。**结果** 在代谢方面, 辛酸干预显著降低代谢综合征小鼠肝脏 β-葡萄糖、亮氨酸、α-葡萄糖、氧化谷胱甘肽、谷氨酰胺和天冬氨酸浓度, 并提高甘氨酸水平。辛酸干预代谢综合征主要显著影响 4 条代谢途径, 分别为乙氧基化物和二羧基化物的代谢, 谷胱甘肽代谢, 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸的代谢, 以及丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢。**结论** 辛酸饮食可能抑制肝脏脂肪堆积、缓解肝脏脂代谢负荷和改善脂代谢、氨基酸代谢和能量代谢紊乱等, 以达到对代谢综合征的抑制。

【关键词】 代谢综合征; 辛酸; 代谢组学; 核磁共振氢谱法; 肝脏代谢物; 小鼠

【中图分类号】 R 589; R-332 **【文献标识码】** A

Intervention of octanoic acid on metabolic syndrome in mice

CHEN Weimin^{1,2,3}, CAO Hui², CHEN Hongbiao², GUO Zefen^{1,2,3}, FAN Yizhuo^{1,2,3}, CHEN Jinhui^{1,2,3}, ZHAO Xiuju^{1,2,3}

1. School of Life Science and Technology, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China
2. Development, Health and Nutrition Multi-omics Big Data Research and Development Team, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China
3. Biodata Knowledge Intelligence Technology Fusion Center, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China

Corresponding author: ZHAO Xiuju, Email: dZRdez@163.com

【Abstract】Objective To explore the effect of octanoic acid diet on improving the health status and reducing the risk of metabolic syndrome in mice, and to lay a theoretical foundation for the application of octanoic acid in the prevention and treatment of metabolic syndrome. **Methods** Sixty SPF-grade C57BL/6J mice were randomly divided into a low-fat group (10 female and 10 male mice) and a high-fat group (20 female and 20 male mice).

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202409124

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFD0901103)

通信作者: 赵秀举, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: dZRdez@163.com

The high-fat group was induced to establish a mouse model of metabolic syndrome. After the model was established, the mice were randomly divided into high-fat (HF) control group (10 female and 10 male mice) and octanoic acid intervention (HF-OC) group (10 female and 10 male mice). The metabolites and related metabolic pathways of octanoic acid in mice with metabolic syndrome were identified by ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H NMR), and the mechanism of octanoic acid diet in mice with metabolic syndrome was systematically and comprehensively explained. **Results** In terms of metabolism, octanoic acid intervention significantly reduced the concentrations of β -glucose, leucine, α -glucose, oxidized glutathione, glutamine, and aspartate in the livers of mice with metabolic syndrome, while increasing the level of glycine. Octanoic acid intervention on metabolic syndrome primarily significantly affected four metabolic pathways: ethoxycarbonylation and dicarboxylation metabolism; glutathione metabolism; glycine, serine, and threonine metabolism; alanine, aspartate, and glutamate metabolism. **Conclusion** The intervention effect of octanoic acid on metabolic syndrome may be attributed to its ability to inhibit liver fat deposition, alleviate the burden of lipid metabolism in the liver, and improve disorders in lipid metabolism, amino acid metabolism, and energy metabolism.

【Keywords】 Metabolic syndrome; Octanoic acid; Metabonomics; ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy; Liver metabolites; Mice

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 被定义为胰岛素抵抗、中心性肥胖、高血糖、高血压和血脂异常等代谢性疾病的组合^[1-2]。MS 与慢性炎症和血管内皮功能紊乱导致的动脉粥样硬化加速有关,可显著增加心血管疾病风险^[3]。为了防止 MS 向糖尿病和心血管疾病的恶性发展,需要采取有效的干预措施。研究发现,含有部分脂肪酸的饮食干预可以缓解胰岛素抵抗,降低心血管疾病风险^[4]。脂肪酸是构成中性脂肪、磷脂和糖脂等脂质的主要物质,主要影响人类的能量、代谢、储藏、膜结构与动力学和信号转导等^[5-6]。研究发现,脂肪酸显著影响神经系统疾病、内分泌疾病和代谢性疾病,如糖尿病、动脉粥样硬化和阿尔茨海默病等^[7-10]。中链脂肪酸及其甘油酯在改善肥胖和糖脂代谢、神经系统疾病、心血管疾病和癌症方面均具有良好的生理功效^[11]。作为中链脂肪酸中最常用的脂肪酸之一,辛酸对炎症、糖尿病、动脉粥样硬化、耐药性癫痫和癌症等疾病有一定的抑制作用^[12]。宫雪等的研究发现,相较于油酸,辛酸可以明显降低糖尿病小鼠的体重、体脂肪、血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平^[13],这可能与中链脂肪酸能够降低脂肪合成酶类的活性有关^[14]。辛酸饮食可能对 MS 有一定的改善作用,但具体作用机制有待进一步研究。

代谢组学是由 Nicholson 等^[15]首次提出的概

念,即对生物系统因生理过程、病理刺激或者基因改变所产生的动态多参数的应答进行的定量测定。Tang 等^[16]进一步定义代谢组学是有关机体内源性代谢物整体及其变化规律的科学。代谢组学技术对样本进行检测获得代谢指纹图谱和数据,然后对预处理后的数据进行单变量和多变量统计分析,获得代谢物动态变化的信息,确定潜在的生物标志物和相关受影响途径,最后通过相关信息对所研究体系进行更深层次的分析^[17]。因此,可采用代谢组学技术了解辛酸干预 MS 疾病过程中代谢物的变化,筛选潜在的代谢标志物,了解其发生发展机制,为早期诊断和预防提供新思路^[18-19]。本研究旨在探究辛酸饮食对改善小鼠健康状况和降低患 MS 风险的作用,为辛酸防治 MS 的应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 试剂与仪器

重水 (D_2O)、3,3-四氘代丙酸钠盐 (TSP) 购自 Cambridge Isotope Laboratories 公司, $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (分析纯)、无水乙醇 (分析纯)、甲醇 (分析纯) 购自国药集团化学试剂有限公司。

仪器包括 ACCU-CHEK 血糖仪 (罗氏诊断有限公司)、AS 60/220.R2 电子天平 (RADWAG)、YRE-301 旋转蒸发器 (巩义市予华仪器有限责

任公司)、SHZ-82 水浴恒温振荡器(常州市国旺仪器制造有限公司)、DGX-9003B 烤箱(上海福玛实验仪器有限公司)、超低温冰箱(Thermo)、MX-F 涡旋混合器(Servicebio)、Chemray 240&800 全自动生化分析仪(深圳雷杜生命科技)、D3024R 台式高速冷冻离心机(大龙)、AVANCE III600 MHz NMR 波谱仪(Bruker)、MR-23i 型高速冷冻离心机(法国 Jouan 公司)。

1.2 动物实验

60 只 SPF 级 C57BL/6J 小鼠(雌、雄性各 30 只), 3~4 周龄, 体重 13~15 g, 购自北京斯贝福生物技术有限公司, 许可证号: SCXK(京)2019-0010, 雌雄动物编号分别为 NO.110324201103164538 和 NO.110324203103131444, 饲养于华中科技大学同济医学院实验动物中心。所有小鼠在实验室适应性喂养 1 周, 温度为 $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$, 相对湿度为 $60\% \pm 5\%$, 光照/黑暗周期为 12/12 h。本研究经武汉轻工大学实验动物伦理委员会批准[SXYK(鄂)2016-0057]。适应 1 周后, 将小鼠按体重随机分为低脂(LF)组(雌、雄性各 10 只)、高脂组(雌、雄性各 20 只), 高脂组通过喂养含 60% 脂肪的饲料诱导建立 MS 模型。喂养 7 周后评估造模情况, 从满足条件的高脂对照(HF)组中分出干预(HF-OC)组(雌、雄性各 10 只), 喂养含有 2% 辛酸和 60% 脂肪的饲料。辛酸浓度根据课题组之前的毒理实验和文献确定^[20-21]。各组饲料具体成分见表 1。饲养期间观察小鼠状态, 记录其摄食量、体重等。

1.3 样品制备

将小鼠禁食不禁水至少 2 h, 后麻醉、取血, 于 4°C 、1 780 g 离心 15 min 分离出血浆, 贮存于 -80°C 冰箱待测。小鼠处死后, 解剖取出的脏器及其相关脂肪组织, 去除残余血液并吸干水分, 置于 -80°C 冰箱以备后续检测分析。

取出小鼠肝脏(50 ± 5)mg 放入 1.5 mL 离心管, 加入 600 μL 提取液(甲醇:水=2:1), 匀浆 90 s, 用 200 μL 匀浆介质洗涤仪器内壁, 后移至离心管, 再离心三次(4°C , 11 180 g, 10 min), 合并上清液, 再次离心(4°C , 16 099 g, 10 min), 取上清液。用冷冻干燥仪除去样品中的水分, 得到组织粉末样品。提取物粉末加 600 μL 组织缓冲液(0.15 M, K_2HPO_4 : NaH_2PO_4 约 4:1, 含 10% D_2O , TSP 0.001%) 混匀后置于 4°C , 16 090 g 离

表1 饲料组分及所占比例

Table 1. Feed components and proportions

成分(g)	LF组	HF组	HF-OC组
酪蛋白	200	200	200
L-胱氨酸	3	3	3
玉米淀粉	506.2	-	-
麦芽糊精	125	125	125
蔗糖	68.8	68.8	68.8
猪油	20	245	245
大豆油	25	25	25
矿物组合 S10026	10	10	10
磷酸氢钙	13	13	13
碳酸钙	5.5	5.5	5.5
一水柠檬酸钾	16.5	16.5	16.5
维生素组合	10	10	10
纤维素	50	50	50
酒石酸氢胆碱	2	2	2
辛酸	-	-	15.8
合计	1 055	773.8	789.6
能量(kcal/g)	3.85	5.24	5.14

注: LF, 低脂组; HF, 高脂组; HF-OC, 辛酸干预组。

心 10 min 取上清液 500 μL 至 5 mm 核磁管上样。

1.4 核磁共振法检测

采用 Bruker 600 MHz Avance III 谱仪检测(中心频率为 600.13 MHz), 使用一维的 NOESY-GPR1D 脉冲序列测定核磁共振氢谱法(^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy, ^1H NMR) 图谱。预饱和在等待时间(RD)和混合时间(t_m)期间进行, RD 为 2 s, t_m 为 100 ms, t_1 为 4 μs , 90° 脉冲宽度大约为 10 μs , 时域采样点数为 32 k, 谱宽为 20 ppm, 采样累加次数 64 次。

1.5 统计分析

采用 Origin 2021 软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料用均值和标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

^1H NMR 数据使用 MestReNova 14 软件进行相位校正和基线校正, 以 TSP 甲基质子的化学位移为参考, 以 0.004 ppm 的宽度对图谱分段积分, 并对信号重叠区域进行去卷积、去水峰等处理, 后使用中心化(center scaling, Ctr)、帕勒托缩放(pareto scaling, Par)和自动格式化(unit variance scaling, UV)标准化方法对所有积分数据进行预处理。处理后的数据导入 SIMCA 14.1 软件进行主成分分析(principal component analysis, PCA)和偏最小二乘回归法(partial least squares

regression, PLS) 分析, 通过模型参数 Q^2 (模型的可预测性) 与 R^2 (模型的拟合性) 评估模型的质量, 置换检验 (置换数 =200) 评估模型的预测性能。在模型成立的基础上, 提取变量投影重要性 (variable importance in projection, VIP)。以 $VIP > 1$ 和 $P < 0.05$ 为筛选条件找出显著差异代谢物。采用 MetaboAnalyst 代谢分析软件 (<http://www.metaboanalyst.ca>) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 数据库 (<https://www.kegg.jp/kegg/>) 对差异代谢物的代谢途径进行分析, 显著影响的代谢途径的筛选条件为途径影响值大于 0.1。

2 结果

2.1 代谢综合征模型的建立

2.1.1 小鼠成长指数和空腹血糖

如表 2 所示, 经过造模 2 月后, 3 月龄 LF 组和 HF 组小鼠除摄食量无显著差异外, 相较于 LF 组, HF 组小鼠的日摄入量、体重和空腹血糖均显著高于 LF 组 ($P < 0.05$), 说明 HF 组小鼠已

出现肥胖和血脂异常的症状。

2.1.2 口服葡萄糖耐量试验分析

如图 1 所示, HF 组雌鼠在各个时间段的血糖浓度均高于 LF 组雌鼠, 尤其是在 0 min、60 min、90 min、120 min 这 4 个时间点有显著差异 ($P < 0.05$); HF 组雄鼠在 0 min、30 min、90 min、120 min 这 4 个时间点的血糖浓度也显著高于 LF 组雄鼠 ($P < 0.05$)。说明 HF 组小鼠已出现明显的糖耐量受损现象, 其中雌鼠的血糖浓度波动趋于平稳状态, 而相较于两组雌鼠之间的差异, 两组雄鼠的血糖浓度差异更大, 说明 HF 组雄鼠对糖耐量受损情况比雌鼠严重。

2.1.3 血清生化指标

小鼠的甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 含量测定结果见图 2。与 LF 组小鼠相比, HF 组小鼠的 TG 和 LDL-C 水平均显著升高 ($P < 0.05$)。相较于雌鼠, HF 组雄鼠的 HDL-C 水平明显高于 LF 组雄鼠

表 2 LF 组和 HF 组小鼠的成长指数和空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Growth index and fasting glucose of mice in LF group and HF group ($\bar{x} \pm s$)

指标	雌鼠			雄鼠		
	LF组	HF组	P值	LF组	HF组	P值
初始体重 (g)	16.53 ± 0.76	17.00 ± 0.85	0.209	17.92 ± 0.65	18.02 ± 0.87	0.660
摄食量 (g)	2.87 ± 0.05	3.01 ± 0.26	0.127	3.14 ± 0.13	2.95 ± 0.19	0.129
摄入能量 (kcal · g ⁻¹ · d ⁻¹)	11.06 ± 0.20	15.78 ± 1.37	<0.001	12.10 ± 0.51	15.50 ± 0.99	<0.001
体重 (g)	18.98 ± 0.95	20.48 ± 0.94	0.002	23.26 ± 1.15	25.06 ± 2.36	0.002
空腹血糖 (mmol · L ⁻¹)	5.03 ± 0.31	6.10 ± 0.73	<0.001	4.85 ± 0.76	10.01 ± 0.97	<0.001

注: LF, 低脂组; HF, 高脂组。

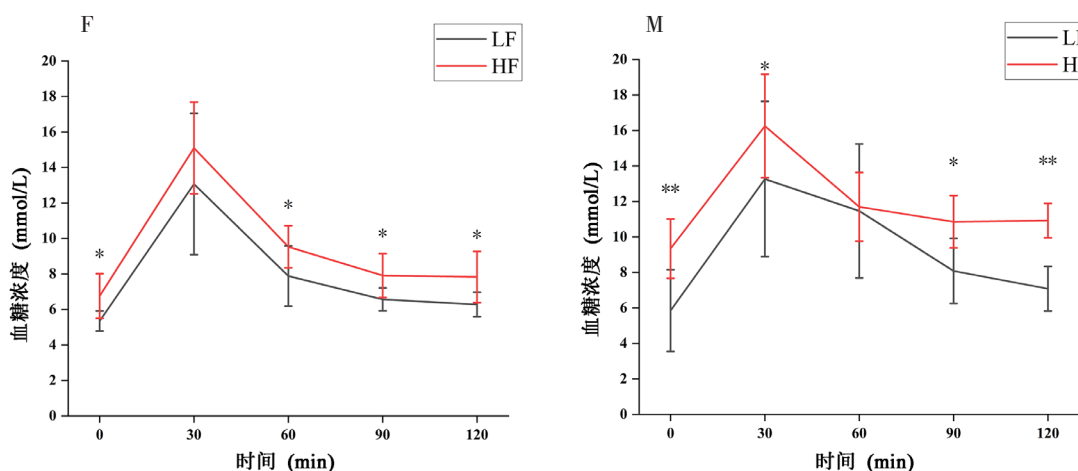


图 1 LF 组和 HF 组小鼠的口服葡萄糖耐量试验曲线

Figure 1. Oral glucose tolerance test curves of mice in LF group and HF group

注: 采用独立样本 t 检验, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; F, 雌性; M, 雄性; LF, 低脂组; HF, 高脂组。

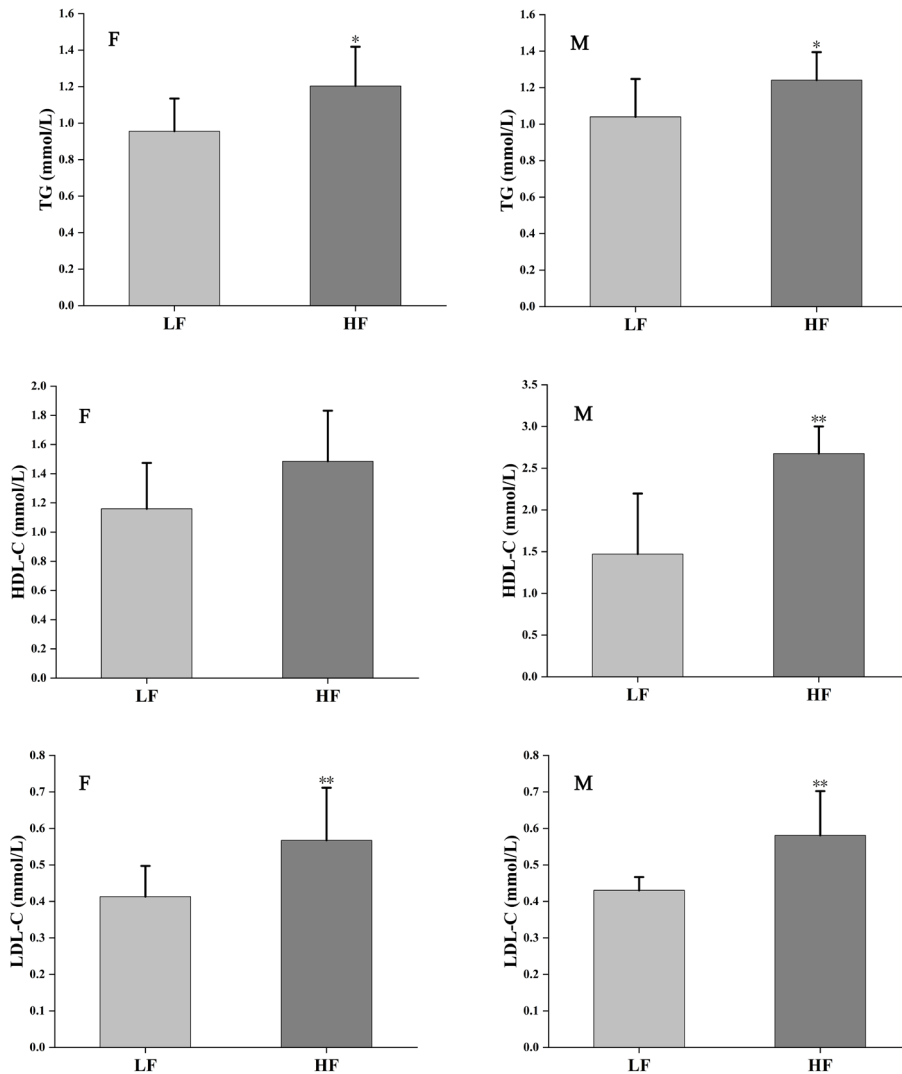


图2 LF组和HF组小鼠的血脂变化

Figure 2. Blood lipid changes in mice in LF group and HF group

注：采用独立样本 t 检验，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；F，雌性；M，雄性；LF，低脂组；HF，高脂组；TG，triglyceride，甘油三酯；HDL-C，high-density lipoprotein cholesterol，高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C，low-density lipoprotein cholesterol，低密度脂蛋白胆固醇。

($P < 0.01$)。说明 HF 组小鼠已出现高血脂症状，其中雄鼠高血脂症状更加明显。相较于 LF 组小鼠，HF 组小鼠表现出肥胖、糖耐量受损以及高血脂的病理现象，表明 MetS 模型已成功建立，且雄鼠造模数据更优于雌鼠。

2.2 辛酸干预的代谢综合征小鼠成长指数

3 月龄 HF 组和 HF-OC 组小鼠的初始体重无明显差异。造模成功后，HF-OC 组雌鼠摄入能量和体重显著低于 HF 组雌鼠 ($P < 0.05$)，空腹血糖无明显差异。HF-OC 组雄鼠的体重显著低于 HF 组雄鼠 ($P < 0.05$)，其能量摄入和空腹血糖相对 HF 组雄鼠无差异。说明 OC 可以显著降低 MS 小鼠的体重，抑制 MS 小鼠的肥胖。见表 3。

2.3 辛酸干预代谢综合征的代谢组学结果

2.3.1 代谢物归属

根据代谢物的化学位移、裂分模式与 ^1H - ^1H COSY、 ^1H - ^1H TOCSY、 ^1H - ^{13}C HMBC、 ^1H - ^{14}N HSQC 等一系列 2D NMR 提供的耦合信息，并结合 Chenomx NMR Suite、代谢组数据库 (<http://www.hmdb.ca/>)、生物磁共振数据库及相关文献参考^[22-26]，对小鼠肝脏代谢物的谱峰进行了归属和确认，见表 4、图 3。得到的核磁图谱经对比分析发现，代谢物主要为醋酸盐、腺苷、丙氨酸、胆碱、肌酸、富马酸、谷氨酰胺、甘油磷酸胆碱、甘氨酸、糖原、组氨酸、肌苷、二磷酸肌苷、三磷酸肌苷、异亮氨酸、乳酸、亮氨酸、烟酸盐、

表3 HF组和HF-OC组小鼠的成长指数和空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Growth index and fasting glucose of mice in HF group and HF-OC group ($\bar{x} \pm s$)

指标	雌鼠			雄鼠		
	HF组	HF-OC组	P值	HF组	HF-OC组	P值
初始体重 (g)	23.75 ± 2.09	23.84 ± 1.13	0.867	32.51 ± 3.33	32.58 ± 3.67	0.950
摄食量 (g)	2.83 ± 0.24	2.68 ± 0.34	0.115	2.52 ± 0.22	2.52 ± 0.26	>0.999
摄入能量 (kcal · g ⁻¹ · d ⁻¹)	14.82 ± 1.28	13.78 ± 1.74	0.038	13.22 ± 1.14	12.95 ± 1.32	0.493
体重 (g)	28.04 ± 3.34	22.82 ± 3.42	<0.001	41.20 ± 5.52	33.06 ± 1.56	<0.001
空腹血糖 (mmol · L ⁻¹)	5.3 ± 0.73	5.3 ± 1.37	>0.999	6.24 ± 1.24	6.18 ± 0.87	0.860

注: HF, 高脂组; HF-OC, 辛酸干预组。

表4 小鼠肝脏代谢物信号归属

Table 4. The signaling assignment of metabolite in mice livers

序号	代谢物英文名称	代谢物中文名称	δ ¹ H (ppm) 和多重性
1	Isoleucine	异亮氨酸	0.944(t), 1.274(m), 1.472(m), 1.014(d), 1.985(m), 3.675(d)
2	Leucine	亮氨酸	0.96(d), 0.97(d), 1.718(m), 1.69(m), 3.74(t)
3	Valine	缬氨酸	0.995(d), 1.046(d), 2.274(m), 3.621(d)
4	Threonine	苏氨酸	1.33(d), 4.256(q), 3.6(d)
5	Lactate	乳酸	1.33(d), 4.12(q)
6	Alanine	丙氨酸	1.485(d), 3.786(q)
7	Lysine	赖氨酸	3.03(t), 1.738(m), 1.475(m), 1.519(m), 1.92(m), 3.77(t)
8	Acetate	醋酸盐	1.923(s)
9	Glutamine	谷氨酰胺	2.43(m), 2.168(m), 3.78(t)
10	β-Hydroxybutyrate	β-羟基丁酸酯	1.205(d), 4.169(m), 2.31(m), 2.415(m)
11	Succinate	琥珀酸盐	2.408(s), 2.408(s)
12	Methanol	甲醇	3.36(s)
13	Oxidized glutathione	氧化谷胱甘肽	3.781(t), 2.168(m), 2.537(m), 4.761(q), 3.767(m), 2.978(dd), 3.314(dd)
14	Uracil	尿嘧啶	5.81(d), 7.54(d)
15	Uridine	尿苷	3.861(dd), 3.925(dd), 4.12(m), 4.238(m), 4.36(m), 5.923(d), 5.907(d), 7.883(d)
16	Fumaric acid	富马酸	6.524(s)
17	Histidine	组氨酸	7.104(s), 7.907(s)
18	Hypoxanthine	次黄嘌呤	8.20(s), 8.218(s)
19	Inosine	肌苷	8.246(s), 8.354(s), 6.105(d), 4.778(m), 4.447(m), 4.287(m), 3.871(dd), 3.985(dd)
20	Nicotinate	烟酸盐	8.946(t), 8.72(dd), 7.602(dd), 8.261(m)
21	Tryptophan	色氨酸	7.33(s), 7.548(d), 7.739(d), 7.199(t), 7.291(t)
22	Glycogen	糖原	5.423(m), 3.596(m)
23	Glycine	甘氨酸	3.566(s)
24	Pantothenic acid	泛酸	0.84(s)
25	Uridine 5'-monophosphate	尿苷-5'-单磷酸	5.993(d), 8.11(d), 5.982(d), 4.41(m)
26	Inosine diphosphate	肌苷二磷酸	8.55(s)
27	Inosine triphosphate	肌苷三磷酸	8.51(s)
28	Choline	胆碱	3.20(s), 3.51(m), 4.06(m)
29	Phosphocholine	磷酸胆碱	3.21(s), 3.59(m), 4.16(m)
30	Glycerophosphocholine	甘油磷酸胆碱	3.22(s), 3.63(m), 4.30(m)
31	β-glucose	β-葡萄糖	4.64(d), 3.24(dd), 3.49(t), 3.40(dd), 3.46(ddd), 3.72(dd), 3.89(dd)
32	α-glucose	α-葡萄糖	5.23(d), 3.53(dd), 3.71(dd), 3.41(dd), 3.83(m), 3.76(dd), 3.84(dd)
33	Adenosine	腺苷	4.45(t), 6.10(d), 8.24(s), 8.35(s)
34	Creatine	肌酸	3.03(s), 3.93(s)
35	Tyrosine	酪氨酸	6.90(d), 7.19(d)
36	Phenylalanine	苯丙氨酸	7.32(m), 7.37(m), 7.42(m)
37	Formate	甲酸盐	8.46(s)
38	Trimethylamine	三甲胺	2.88(s)

续表4

序号	代谢物英文名称	代谢物中文名称	$\delta^1\text{H}$ (ppm) 和多重性
39	N-acetyl-aspartate	N-乙酰天冬氨酸	2.02(s)
40	β -alanine	β -丙氨酸	2.61(t), 3.12(t)
41	Arginine	精氨酸	1.68(m), 1.92(m), 3.23(t), 3.78(t)
42	Aspartate	天冬氨酸	2.68(dd), 2.79(dd), 3.89(dd)
43	Butyrate	丁酸	0.90(t), 1.55(m), 2.18(t),
44	Cholesterol	胆固醇	0.66(m), 0.7(m), 0.84(m)
45	Guanine	鸟嘌呤	7.70(s)
46	Guanosine	鸟苷	8.21(s), 6.65(d)
47	D-3-hydroxybutyrate	D-3-羟基丁酸	1.259(d), 2.34(dd), 2.39(dd), 4.15(dt)
48	Lipid	脂质	0.89(m), 1.27(m), 2.0(m), 2.3(m), 2.78(m), 5.3(m)
49	Orotate	乳酸盐	6.24(s)
50	Taurine	牛磺酸	3.27(t), 3.43(t)
51	Triglycerides	甘油三酯	0.87(t), 1.29(m)
52	Trimethylamine-N-oxide	三甲胺-N-氧化物	3.27(s)

注: s, 单峰; d, 双重峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; dd, 双重峰; ddd, 三重峰; dt, 双重峰。

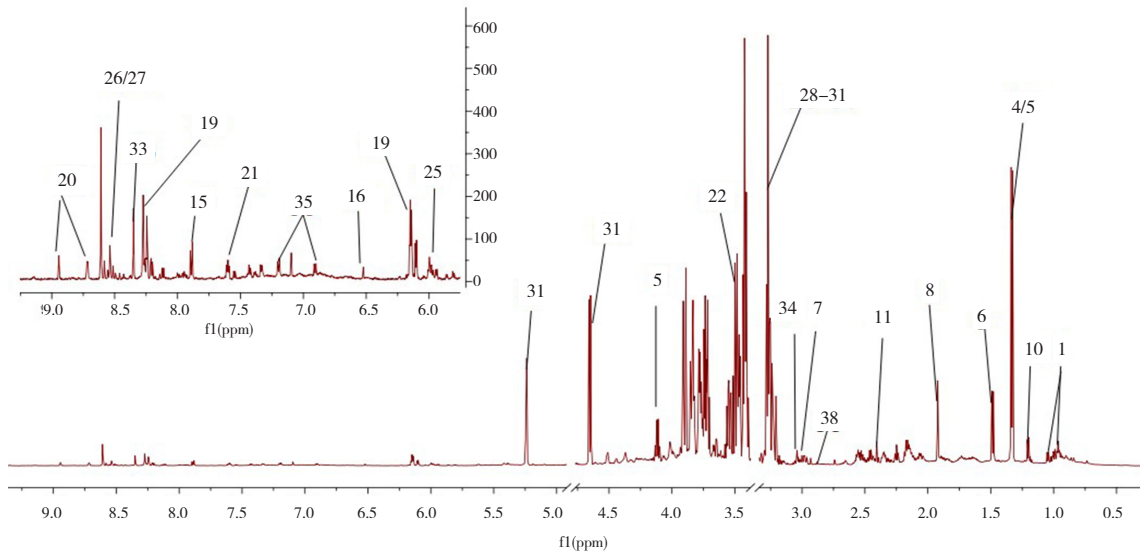


图3 HF-OC组小鼠肝脏代谢物 ^1H 1D NMR图谱

Figure 3. ^1H 1D NMR mapping of liver metabolites in the HF-OC group of mice

注: HF-OC, 辛酸干预组。根据化学位移、峰裂分模式、二维谱、代谢组数据库和文献报道归属代谢物, 归属代谢物为1异亮氨酸; 4苏氨酸; 5乳酸; 6丙氨酸; 7赖氨酸; 8醋酸盐; 10 β -羟基丁酸酯; 11琥珀酸盐; 15尿苷; 16富马酸; 19肌苷; 20烟酸盐; 21色氨酸; 22糖原; 25尿苷5'-一磷酸; 26肌苷二磷酸; 27三磷酸肌苷; 28胆碱; 29磷酸胆碱; 30甘油磷酸胆碱; 31 β -葡萄糖; 33腺苷; 35酪氨酸; 38三甲胺; 其他代谢物详见表4。

氧化谷胱甘肽、磷脂酰胆碱、苏氨酸、三甲胺、谷氨酸、酪氨酸、尿素、尿苷 5'-一磷酸、 β -葡萄糖、 β -羟基丁酸盐、 α -葡萄糖、精氨酸和天门冬氨酸等。此外, 三组的代谢物均存在浓度变化, 可进一步寻找显著差异代谢物。

2.3.2 主成分分析结果

HF组和HF-OC组小鼠的肝脏样本的PCA得分见图4, 主要包括全分类、组别和性别为主要分类依据的PCA得分图。HF组和HF-OC组样本显著分离, 其中HF-OC组样本分散程度大于HF

组; 雌鼠、雄鼠样本明显分离, 雌鼠相对雄鼠样本分布更加聚集。

2.3.3 差异代谢物变化

对 ^1H 1D NMR肝脏代谢数据使用Ctr、Par和UV方法预处理, 得到的肝脏数据的PLS得分图见图4。比较3种方法的PLS得分图中的 Q^2 值, 发现经过Ctr预处理后的肝脏数据的以Lee's指数为Y的PLS得分图的 Q^2 值最大, 为0.68; 并经过排列检验, 随机排列代表组别的Y变量200次, 得到的 R^2 为0.947, Q^2 为0.782, 说明以Ctr预处

理的 Lee's 指数为 Y 的 PLS 模型成立。

HF 组和 HF-OC 组 3 月龄小鼠肝脏数据的正交偏最小二乘法 (orthogonal partial least squares, OPLS) (以 Class 为 Y) 得分图和对应的 VIP 图见图 5。将筛选出的肝脏 ¹H 1D NMR 图谱的化学位移与表 4 进行进一步归属。相较于 HF 组雌鼠, HF-OC 组雌鼠肝脏中异亮氨酸、亮氨酸、丙氨酸、醋酸盐、 α -葡萄糖、 β -葡萄糖、

甘氨酸、氧化谷胱甘肽、谷氨酸、天冬氨酸和肌苷这 11 种代谢物水平有显著差异; HF-OC 组雄鼠与 HF 组雄鼠主要在 β -葡萄糖、 α -葡萄糖、甘氨酸、亮氨酸、氧化的谷胱甘肽、谷氨酰胺、天冬氨酸和肌酸这 8 种代谢物水平方面差异明显。胆碱、肌酸、富马酸、甘油磷酸胆碱、组氨酸、磷脂酰胆碱和尿素为 7 种显著差异代谢物可能是辛酸干预 MS 小鼠共同的关键差异代谢物。

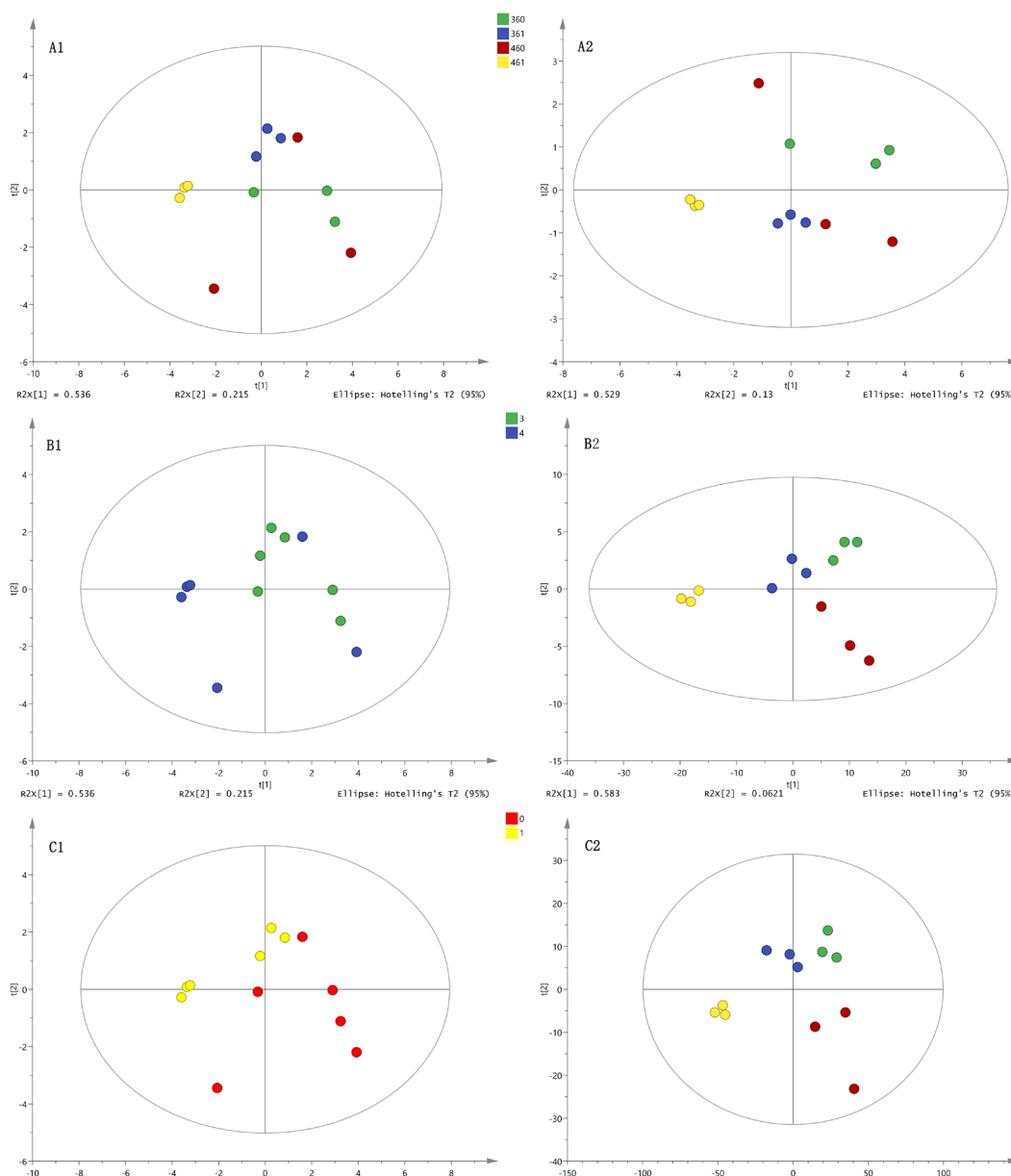


图4 HF组和HF-OC组小鼠磁共振图谱肝脏代谢数据的主成分分析得分图和3种预处理后的偏最小二乘回归法分析得分图

Figure 4. Principal component analysis score plots of nuclear magnetic resonance liver metabolic data and partial least squares regression score plots after 3 pretreatments in the HF group and HF-OC group of mice

注: HF, 高脂组; HF-OC, 辛酸干预组; A1、B1和C1为肝脏代谢数据的主成分分析得分图; A1, 所有样本; B1, 组别; C1, 性别。A2、B2和C2为3种预处理后的偏最小二乘回归法分析得分图; A2, 中心化 (Ctr); B2, 帕勒托缩放 (Par); C2, 自动格式化 (UV)。图例中第1个数字表示组别 (3高脂、4辛酸干预), 第2个数字表示小鼠年龄 (6月龄), 最后1个数字表示性别 (0雄性、1雌性)。

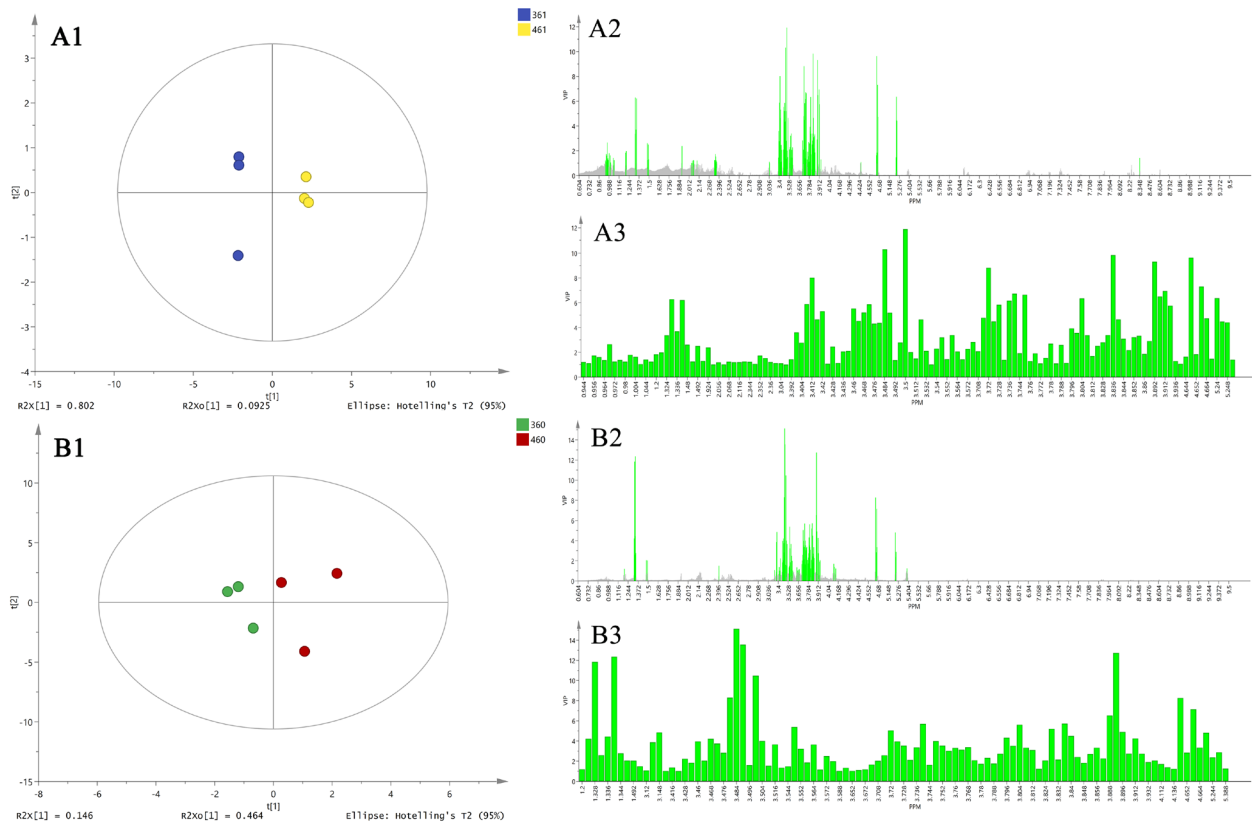


图5 HF组和HF-OC组雌鼠肝脏数据的正交偏最小二乘法（以Class为Y）得分图和对应的变量投影重要性图

Figure 5. Plots of orthogonal partial least squares (with Class as Y) scores and corresponding variable importance in projection for liver data of female rats in the HF group and HF-OC group

注：HF，高脂组；HF-OC，辛酸干预组；A1，6月龄HF组和HF-OC组雌鼠正交偏最小二乘法（以Class为Y）得分图；A2，对应的变量投影重要性（variable Importance in projection, VIP）图；A3，VIP > 1的VIP图；B1，6月龄HF组和HF-OC组雄鼠OPLS（以Class为Y）得分图；B2，对应的VIP图；B3，VIP > 1的VIP图。其中A2和B2图中绿色部分为VIP > 1的差异化学位移信号，灰色部分为VIP ≤ 1的化学位移信号。图例中第1个数字表示组别（3高脂、4辛酸干预），第2个数字表示小鼠年龄（6月龄），最后1个数字表示性别（0雄性、1雌性）。

2.3.4 肝脏显著差异代谢物变化

通过比较，发现HF组和HF-OC组小鼠的共同显著差异代谢物为甘氨酸、 β -葡萄糖、亮氨酸、 α -葡萄糖、氧化谷胱甘肽、谷氨酰胺和天冬氨酸7种差异代谢物。由图6可知，与LF组相比，HF组小鼠肝脏中 β -葡萄糖、亮氨酸、 α -葡萄糖、氧化谷胱甘肽、谷氨酰胺和天冬氨酸等物质的浓度上升，但甘氨酸浓度下降。辛酸干预后，HF-OC组小鼠肝脏中除甘氨酸外的6种代谢物浓度下降，而甘氨酸水平上升。

2.4 辛酸干预的代谢途径分析

HF组和HF-OC组小鼠的共同显著差异代谢物为磷脂酰胆碱、尿素、胆碱、甘油磷脂酰胆碱、富马酸、组氨酸和肌酸7种代谢物，采用MetaboAnalyst 5.0软件进行相关代谢途径分析。如图7所示，通过最相关的代谢途径的影

响值大于0.1，筛选出乙氧基化物和二羧基化物的代谢，谷胱甘肽代谢，甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸的代谢，丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢这4条代谢途径为辛酸干预MS的显著影响代谢途径。

3 讨论

本研究建立MS小鼠模型，喂养小鼠2月后，相比LF组小鼠，HF组小鼠表现出肥胖、糖耐量受损和高血脂的病理现象，表明MS模型建立成功，且雄鼠造模数据更优于雌鼠。持续喂养小鼠至6月龄，发现高脂饮食可以显著增加MS雄鼠体重，对MS雌鼠体重无明显影响。研究表明，雄鼠在高热量饮食下更容易肥胖，雌鼠的棕色脂肪组织中解偶联蛋白1和马达蛋白KIF5B的表达水平升高以加强产热功能，从而消耗多余能量来

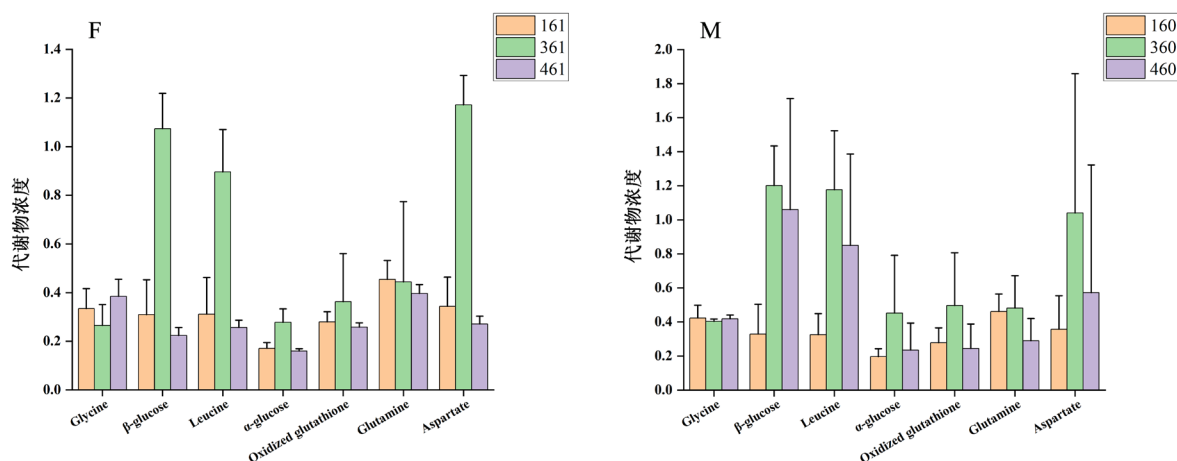


图6 雌雄小鼠中7个差异代谢物动态变化

Figure 6. Dynamics of 7 differential metabolites in male and female mice

注：F，雌性；M，雄性；Glycine，甘氨酸；β-glucose，β-葡萄糖；Leucine，亮氨酸；α-glucose，α-葡萄糖；Oxidized glutathione，氧化谷胱甘肽；Glutamine，谷氨酰胺；Aspartate，天冬氨酸。图例中第1个数字表示组别（1低脂、3高脂、4辛酸干预），第2个数字表示小鼠年龄（6月龄），最后1个数字表示性别（0雄性、1雌性）。

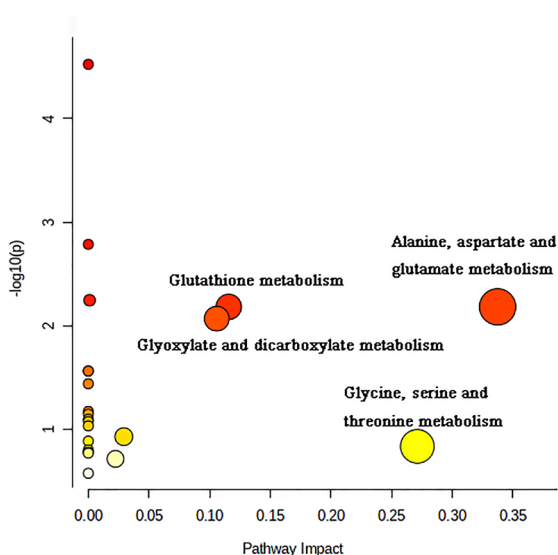


图7 HF组和HF-OC组小鼠肝脏差异代谢物的途径分析

Figure 7. Pathway analysis of hepatic differential metabolites of mice in HF and HF-OC groups

注：HF，高脂组；HF-OC，辛酸干预组；图中每个圆点代表每条代谢途径，圆点颜色越深表示差异显著性越强；圆点越大说明相关通路差异代谢物数量越多，筛选标准为Pathway Impact > 0.1。图中显著代谢途径分别为Alanine, aspartate and glutamate metabolism（丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢）；Glutathione metabolism（谷胱甘肽代谢）；Glyoxylate and dicarboxylate metabolism（乙醛酸和二羧酸代谢）；Glycine, serine and threonine metabolism（甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢）。

维持机体能量代谢平衡^[27]。因此，雌鼠可能通过产热功能维持能量平衡，相对雄鼠而言不易患肥胖等代谢性紊乱疾病。

采用辛酸饮食疗法，通过代谢组学¹H NMR技术探讨辛酸干预MS的作用机制。6月龄小鼠成长指标变化显示，辛酸干预可显著降低MS雌

雄小鼠的体重，抑制其肥胖。肝脏¹H NMR代谢组学研究发现，辛酸干预显著降低MS小鼠的肝脏β-葡萄糖、亮氨酸、α-葡萄糖、氧化谷胱甘肽、谷氨酰胺和天冬氨酸浓度，并提高甘氨酸水平。辛酸干预使MS小鼠肝脏中β-葡萄糖、α-葡萄糖浓度降低，可能是由于辛酸干预能够调节小鼠体内的葡萄糖代谢通路，缓解MS的高血糖症状。对于亮氨酸和谷氨酰胺浓度变化的机制，研究发现氧化谷胱甘肽的水平与机体氧化应激呈正相关关系^[28]。辛酸干预降低MS小鼠肝脏氧化谷胱甘肽水平，可抑制肝脏产生更多的氧自由基和活性氧化物或提高肝脏的抗氧化能力，使氧化谷胱甘肽生成减少，抑制MS肝脏的氧化应激。丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢主要参与身体的能量代谢、抗氧化反应以及神经递质等多个方面的生理功能。前期研究表明，MS患者体内肝酶（如天冬氨酸转移酶和丙氨酸转移酶）浓度相对较高，使肝脏天冬氨酸浓度升高，导致肝脏受损，从而增加心血管疾病发生的风险^[29]。辛酸干预可能通过降低MS小鼠肝脏天冬氨酸浓度，减少肝脏损伤。研究发现，MS患者的血浆甘氨酸水平低于健康个体；甘氨酸可以减轻高脂饮食诱导小鼠肝脏脂质沉积，改善糖代谢，提高胰岛素敏感性^[30-31]。因此，辛酸干预可能通过提高甘氨酸浓度，缓解MS导致的肝脏脂质沉积。进一步研究发现，辛酸干预MS主要影响乙氧基化物和二羧基化物的代谢，谷胱甘肽代谢，甘氨酸、丝

氨酸和苏氨酸的代谢以及丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢 4 条代谢途径来乙氧基化物和二羧基化物的代谢, 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸的代谢可能与肝脏损伤相关联, 辛酸饮食干预可能通过调节这两条代谢途径来减轻肝损伤。肝脏代谢组学研究表明, 谷胱甘肽代谢在肝脏代谢和解毒及氧化应激反应等方面有重要作用^[32]。辛酸干预可能使 MS 小鼠肝脏氧化谷胱甘肽水平降低, 影响谷胱甘肽代谢, 改善肝脏代谢紊乱和氧化应激问题。因此, 辛酸饮食可能通过降低血糖浓度、减少脂肪沉积、抑制氧化应激和提高胰岛素敏感性等方面改善 MS 导致的高血糖、肥胖、氧化应激、肝损伤和能量代谢紊乱, 达到干预 MS 的作用。

本研究基于 ¹H NMR 代谢组学, 建立高脂小鼠模型, 探索辛酸对小鼠 MS 的干预作用及机制, 发现辛酸可能抑制肝脏脂肪沉积、提高胰岛素敏感性、抗炎、改善代谢紊乱, 从而干预小鼠 MS。本研究结果一定程度上为辛酸干预代谢类疾病和日常营养的合理摄入提供了依据, 为后续更深入地研究辛酸奠定了基础。然而, 本研究中辛酸摄入在同一组样本间表现出个体差异, 但因本实验检测样本量较少, 有必要在后续的研究中增加样本量, 以更准确地观察变化趋势; 其次, 可以纳入更多来自不同组织或体液的样本, 以解释辛酸干预对代谢物变化的影响; 最后, 本实验对于辛酸预防 MS 的作用仅研究到营养干预环节, 后期可引入风险因素继续观察机体产生的变化并完整阐明其中机制。

参考文献

- 1 Dasilva G, Pazos M, García-Egido E, et al. Lipidomics to analyze the influence of diets with different EPA: DHA ratios in the progression of Metabolic Syndrome using SHROB rats as a model[J]. *Food Chem*, 2016, 205: 196–203. DOI: [10.1016/j.foodchem.2016.03.020](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.03.020).
- 2 Brede S, Serfling G, Klement J, et al. Clinical Scenario of the Metabolic Syndrome[J]. *Visc Med*, 2016, 32(5): 336–341. DOI: [10.1159/000449028](https://doi.org/10.1159/000449028).
- 3 McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome[J]. *Clin Dermatol*, 2018, 36(1): 14–20. DOI: [10.1016/j.clindermatol.2017.09.004](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004).
- 4 Xu H, Li X, Adams H, et al. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 128. DOI: [10.3390/ijms20010128](https://doi.org/10.3390/ijms20010128).
- 5 Tao FF, Ngadi M. Recent advances in rapid and nondestructive determination of fat content and fatty acids composition of muscle foods[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(9): 1565–1593. DOI: [10.1080/10408398.2016.1261332](https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1261332).
- 6 韩璐, 盛灵慧, 高运华, 等. 脂肪酸标准物质的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2020, 36(5): 9–15. [Han L, Sheng LH, Gao YH, et al. Research progress on fatty acid standard reference material[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2020, 36(5): 9–15.] DOI: [10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2019-0995](https://doi.org/10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2019-0995).
- 7 孙雅文, 于红霞. 膳食脂肪酸构成与代谢综合征 [J]. *卫生研究*, 2013, 42(6): 1021–1023. [Sun YW, Yu HX. Dietary fatty acid composition and metabolic syndrome[J]. *Journal of Hygiene Research*, 2013, 42(6): 1021–1023.] DOI: [10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2013.06.030](https://doi.org/10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2013.06.030).
- 8 李莹莹, 田思淼, 沈慧, 等. 脂肪酸与 2 型糖尿病相关性的研究进展 [J]. *医学综述*, 2022, 28(1): 133–138. [Li YY, Tian SM, Shen H, et al. Research progress on correlation between fatty acids and type 2 diabetes mellitus[J]. *Medical Recapitulate*, 2022, 28(1): 133–138.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2084.2022.01.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2022.01.024).
- 9 饶圣宏, 张志敏. 脂肪酸与阿尔茨海默症关系的研究进展 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2020, 41(9): 1133–1136. [Rao SH, Zhang ZM. Recent advances on the association between fatty acid and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Qiqihar Medical University*, 2020, 41(9): 1133–1136.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-1256.2020.09.29](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1256.2020.09.29).
- 10 Rioux V, Legrand P. Saturated fatty acids: simple molecular structures with complex cellular functions[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10(6): 752–758. DOI: [10.1097/mco.0b013e3282f01a75](https://doi.org/10.1097/mco.0b013e3282f01a75).
- 11 付稀钰, 赵敏洁, 冯凤琴. 中链脂肪酸基于肠道微生态改善代谢综合征的研究进展 [J]. *食品科学*, 2023, 44(19): 417–428. [Fu XY, Zhao MJ, Feng FQ, et al. Research progress on the role of medium-chain fatty acids in improving metabolic syndrome by regulating intestinal microecology[J]. *Food Science*, 2023, 44(19): 417–428.] DOI: [10.7506/spkx1002-6630-20220801-003](https://doi.org/10.7506/spkx1002-6630-20220801-003).
- 12 Damiano F, De Benedetto GE, Longo S, et al. Decanoic acid and not octanoic acid stimulates fatty acid synthesis in U87MG glioblastoma cells: a metabolomics study[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 783. DOI: [10.3389/fnins.2020.00783](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00783).
- 13 宫雪, 张永, 刘英华, 等. 中链脂肪酸对糖尿病小鼠脂代谢的影响及相关机制研究 [J]. *军医进修学院学报*, 2012, 33(8): 876–878. [Gong X, Zhang Y, Liu YH, et al. Effect of medium chain fatty acid on lipid metabolism of mice with diabetes mellitus and its mechanism[J]. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*, 2012, 33(8): 876–878.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-1139.2012.08.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-1139.2012.08.031).
- 14 李闪悦. 高尿酸血症、代谢综合征与冠心病的研究进展 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(23): 1, 3. [Li SY. Research progress on hyperuricemia, metabolic syndrome and coronary heart disease[J]. *Electronic Journal of Clinical Medical Literature*, 2020, 7(23): 1, 3.] DOI: [10.16281/j.cnki.jocml.2020.23.001](https://doi.org/10.16281/j.cnki.jocml.2020.23.001).
- 15 Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of

- biological NMR spectroscopic data[J]. *Xenobiotica*, 1999, 29(11): 1181–1189. DOI: [10.1080/004982599238047](https://doi.org/10.1080/004982599238047).
- 16 Tang HR, Wang YL. Metabonomics: a revolution in progress[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2006, 33(5): 401–417. DOI: [10.1088/0967-3334/27/5/S12](https://doi.org/10.1088/0967-3334/27/5/S12).
- 17 赵秀举, 王玉兰. 代谢组 NMR 分析与药物毒理研究 [J]. 波谱学杂志, 2011, 28(1): 1–17. [Zhao XJ, Wang YL. Applications of NMR-based metabonomic approaches in the assessment of drug toxicity[J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance*, 2011, 28(1): 1–17.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-4556.2011.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4556.2011.01.001).
- 18 Kozioł A, Pupek M. Application of metabolomics in childhood leukemia diagnostics[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2022, 70(1): 28. DOI: [10.1007/s00005-022-00665-6](https://doi.org/10.1007/s00005-022-00665-6).
- 19 Guo J, Zhao J, Liu R, et al. Metabolomics analysis of serum in pediatric nephrotic syndrome based on targeted and non-targeted platforms[J]. *Metabolomics*, 2021, 17(4): 38. DOI: [10.1007/s11306-021-01788-1](https://doi.org/10.1007/s11306-021-01788-1).
- 20 Cao H, Chen SF, Wang ZC, et al. Intervention of 4% salmon phospholipid on metabolic syndrome in mice based on colonic lipidomics analysis[J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102(8): 3088–3098. DOI: [10.1002/jsfa.11649](https://doi.org/10.1002/jsfa.11649).
- 21 Chen H, Li Y, Yi P, et al. Dietary interventions of salmon and silver carp phospholipids on mice with metabolic syndrome based on lipidomics[J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3199. DOI: [10.3390/cells11203199](https://doi.org/10.3390/cells11203199).
- 22 Zhao XG, Cao H. Linking research of biomedical datasets[J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(6): bbac373. DOI: [10.1093/bib/bbac373](https://doi.org/10.1093/bib/bbac373).
- 23 Amiel A, Tremblay-Franco M, Gautier R, et al. Proton NMR enables the absolute quantification of aqueous metabolites and lipid classes in unique mouse liver samples[J]. *Metabolites*, 2019, 10(1): 9. DOI: [10.3390/metabo10010009](https://doi.org/10.3390/metabo10010009).
- 24 Yan J, Wang D, Miao J, et al. Discrepant effects of α -endosulfan, β -endosulfan, and endosulfan sulfate on oxidative stress and energy metabolism in the livers and kidneys of mice[J]. *Chemosphere*, 2018, 205: 223–233. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2018.04.101](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.04.101).
- 25 Carneiro TJ, Araújo R, Vojtek M, et al. Multi-organ NMR metabolomics to assess in vivo overall metabolic impact of cisplatin in mice[J]. *Metabolites*, 2019, 9(11): 279. DOI: [10.3390/metabo9110279](https://doi.org/10.3390/metabo9110279).
- 26 Cheng H, Qin YA, Dhillon R, et al. Metabolomic analysis of carbohydrate and amino acid changes induced by hypoxia in naked mole-rat brain and liver[J]. *Metabolites*, 2022, 12(1): 56. DOI: [10.3390/metabo12010056](https://doi.org/10.3390/metabo12010056).
- 27 崔菊, 陈爱群, 庞婧, 等. 高脂饮食影响小鼠体内能量代谢的性别差异 [J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(7): 658–664. [Cui J, Chen AQ, Pang J, et al. Difference of energy metabolism between male and female mice exposed to high fat diet[J]. *Journal of Shanxi Medical University*, 2017, 48(7): 658–664.] DOI: [10.13753/j.issn.1007-6611.2017.07.005](https://doi.org/10.13753/j.issn.1007-6611.2017.07.005).
- 28 李翔辉, 刘瑞霞, 赵俊芳, 等. 巴拉圭茶对高脂膳食小鼠氧化还原状态的影响 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(11): 376–382. [Li XH, Liu RX, Zhao JF, et al. Effects of *ilex paraguariensis* on redox status in high-fat diet fed mice[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2022, 43(11): 376–382.] DOI: [10.13386/j.issn1002-0306.2021100191](https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021100191).
- 29 崔雅军. 肝酶与代谢综合征的相关性研究 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(20): 118–119, 121. [Cui YJ. Correlation study on the liver enzymes and metabolic syndrome[J]. *Chinese Community Doctors*, 2016, 32(20): 118–119, 121.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-614x.2016.20.75](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-614x.2016.20.75).
- 30 Imenshahidi M, Hossenzadeh H. Effects of glycine on metabolic syndrome components: a review[J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(5): 927–939. DOI: [10.1007/s40618-021-01720-3](https://doi.org/10.1007/s40618-021-01720-3).
- 31 袁越. 甘氨酸在非酒精性脂肪性肝病中的作用及其机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2018. [Yuan Y. Glycine ameliorates nonalcoholic fatty liver disease through activating AMPK signaling pathway in mice[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2018.] DOI: [10.27249/d.cnki.gnjyu.2018.000583](https://doi.org/10.27249/d.cnki.gnjyu.2018.000583).
- 32 邱祥玉, 胡金, 吴施国. 代谢组学在肝细胞癌研究中的应用 [J]. 中医学报, 2023, 38(3): 530–540. [Qiu XY, Hu J, Wu SG, et al. Application of metabolomics in study on hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Chinese Medicine*, 2023, 38(3): 530–540.] DOI: [10.16368/j.issn.1674-8999.2023.03.090](https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2023.03.090).

收稿日期: 2024 年 09 月 17 日 修回日期: 2024 年 12 月 30 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 陈炜敏, 曹慧, 陈洪彪, 等. 辛酸对小鼠代谢综合征的干预作用[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(2): 98–109. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202409124](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202409124).

Chen WM, Cao H, Chen HB, et al. Intervention of octanoic acid on metabolic syndrome in mice[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2025, 38(2): 98–109. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202409124](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202409124).