

丁世彬,李洋,陈玉萍,等. PM2.5 对代谢相关脂肪性肝病模型小鼠肝淋巴生成的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(8): 985-991.

DING S B, LI Y, CHEN Y P, et al. Effect of particulate matter 2.5 on hepatic lymphangiogenesis in metabolic-associated fatty liver disease model mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(8): 985-991.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.08.004

PM2.5 对代谢相关脂肪性肝病模型小鼠 肝淋巴生成的影响

丁世彬¹, 李洋¹, 陈玉萍², 蒋金金^{1*}

(1. 江苏医药职业学院公共卫生与管理学院, 江苏 盐城 224005; 2. 江苏医药职业学院科技处, 江苏 盐城 224005)

【摘要】 目的 研究大气细颗粒物 (particulate matter 2.5, PM2.5) 暴露对 C57BL/6J 小鼠和代谢相关脂肪性肝病模型小鼠肝淋巴生成的影响, 为防治 PM2.5 暴露所致肝损伤提供新靶点。**方法** 将 40 只雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为正常组, PM2.5 组, 代谢相关脂肪性肝病模型组 (MAFLD 组) 和 PM2.5-MAFLD 组。MAFLD 组和 PM2.5-MAFLD 组小鼠连续 12 周给予高脂饲料, 其余两组给予普通饲料。从 13 ~ 16 周, PM2.5 组和 PM2.5-MAFLD 组小鼠通过气管滴注法进行 PM2.5 染毒 (每周 2 次); 其余两组小鼠同时通过气管滴注法滴注生理盐水。末次 PM2.5 染毒结束 24 h 后将实验动物处死。测定小鼠血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平; 用免疫荧光染色法评估肝淋巴 LYVE1 表达水平; 测定肝氧化应激指标 (4-HNE 和 T-GSH/GSSG) 水平; 用蛋白免疫印迹法测定肝淋巴生成标志蛋白 (PROX1 和 LYVE1), 淋巴生成调节蛋白 VEGF-C 和淋巴连接蛋白 VE-cadherin 的蛋白质表达水平。**结果** PM2.5 染毒显著增加了 MAFLD 组小鼠血清 AST 和 ALT 水平, 显著降低了肝组织 PROX1、LYVE1 和 VEGF-C 蛋白表达水平, 增加肝 4-HNE 水平和降低了肝 T-GSH/GSSG 水平 ($P < 0.05$)。然而, PM2.5 染毒并没有显著影响 C57BL/6J 小鼠血清 AST 和 ALT 水平、肝组织中 PROX1、LYVE1、VEGF-C 和 VE-cadherin 的蛋白表达水平及肝的 4-HNE 和 T-GSH/GSSG ($P > 0.05$)。**结论** PM2.5 染毒能显著加重 MAFLD 小鼠肝的氧化损伤, 并且能通过降低肝 VEGF-C 减少肝淋巴生成。

【关键词】 PM2.5; 代谢相关脂肪性肝病; 氧化应激; 淋巴生成

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 08-0985-07

Effect of particulate matter 2.5 on hepatic lymphangiogenesis in metabolic-associated fatty liver disease model mice

DING Shibin¹, LI Yang¹, CHEN Yuping², JIANG Jinjin^{1*}

(1. School of Public Health and Management, Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng 224005, China;

2. Technology Department, Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng 224005, China)

Corresponding author: JIANG Jinjin. E-mail: jiang_jinjin@163.com

【Abstract】 Objective To study the effect of fine particulate matter (particulate matter 2.5, PM2.5) exposure on hepatic lymphangiogenesis in C57BL/6J mice and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) model mice, and to provide a novel target for prevention and treatment of PM2.5-induced liver injury. **Methods** Forty male C57BL/6J mice

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (82204095), 江苏省自然科学基金青年基金项目 (BK20210141), 江苏高校“青蓝工程”资助项目 (2023-27, 2024-14), 江苏省卫生健康委员会医学科研项目 (M2022035)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (82204095), Natural Science Foundation for Young Scholars of Jiangsu Province (BK20210141), Training Program of “Qinglan Project” of Jiangsu College and University (2023-27, 2024-14), Medical Research Project of Jiangsu Commission of Health (M2022035).

【作者简介】 丁世彬, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 空气污染与代谢性疾病。Email: dingshibin@163.com

【通信作者】 蒋金金, 女, 副教授, 研究方向: 空气污染与心血管疾病。Email: jiang_jinjin@163.com

were randomly divided into a control group, PM2.5 group, MAFLD group, and PM2.5-MAFLD group. Mice in the MAFLD and PM2.5-MAFLD groups were fed high-fat diet for 12 weeks, and mice in the other groups were fed normal chow diet. From weeks 13 to 16, mice in the PM2.5 and PM2.5-MAFLD groups were exposed to PM2.5 by tracheal instillation (twice per week), and mice in the other groups were instilled with saline at the same time. All animals were euthanized 24 h after the last PM2.5 instillation. Serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were measured, and the expression of LYVE1 in liver tissues was visualized using immunofluorescence staining. Hepatic oxidative stress markers levels (4-HNE and GSH/GSSG) were measured. The protein expression levels of lymphangiogenesis markers (PROX1 and LYVE1), lymphangiogenesis regulatory protein VEGF-C, and the lymphatic junctional function marker VE-cadherin in liver tissue were determined using Western Blot. **Results** PM2.5 exposure significantly increased the levels of serum AST and ALT, markedly decreased the protein expression of PROX1 and LYVE1, increased the protein expression of VEGF-C and VE-cadherin in the liver, increased the level of 4-HNE, and decreased the T-GSH/GSSG ratio in livers of mice in the MAFLD group ($P < 0.05$). However, PM2.5 exposure did not affect the levels of serum AST and ALT, protein expression of PROX1, LYVE1, or VEGF-C; level of 4-HNE; or T-GSH/GSSG ratio in the livers of the C57BL/6J mice ($P > 0.05$). **Conclusions** PM2.5 exposure obviously aggravated hepatic oxidative injury and reduced hepatic lymphangiogenesis by reducing the VEGF-C concentration in the livers of MAFLD model mice.

[Keywords] particulate matter 2.5; metabolic-associated fatty liver disease; oxidative stress; lymphangiogenesis

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

大气颗粒物(particulate matter, PM)是长期危害人类健康的空气污染物,其中大气细颗粒物(particulate matter 2.5, PM2.5)被认为是全球排名第五的死亡风险因素^[1],其对健康的危害日益受到关注。PM2.5是大气颗粒物中空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物,能直接通过呼吸进入血液循环,对肺及远端器官(如肝等)产生毒性作用^[2-3]。代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunctional-associated fatty liver disease, MAFLD)原称为非酒精性脂肪性肝病,是一种慢性肝代谢紊乱性疾病。由于我国居民高脂肪膳食模式的改变,MAFLD在我国部分地区居民的患病率已高达28.33%^[4]。研究证实,PM2.5能导致肝非酒精性脂肪肝样改变和加重肝纤维化^[5-6],但其对肝淋巴生成的影响目前尚无报道。淋巴血管系统从身体组织中清除间质液,并将其返回血液。研究发现,肝正常淋巴管结构和功能的破坏在肝疾病的发生发展中起着至关重要的作用^[7]。通过比较观察大气PM2.5暴露对C57BL/6J小鼠和MAFLD模型小鼠肝淋巴生成的影响,为PM2.5所致肝损伤的防治提供实验证据和潜在靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF级40只6周龄雄性C57BL/6J小鼠(体重17~21 g),购自扬州大学比较医学中心【SCXK

(苏)2022-0009】。饲养在江苏医药职业学院实验动物房【SYXK(苏)2023-0005】,饲养环境每12 h昼夜明暗交替,室内温度为21~25℃,湿度为60%~70%,实验期间小鼠自由饮水和摄食。动物实验经过江苏医药职业学院实验动物伦理委员会审批(SYLL-2022-008)。

1.1.2 主要试剂与仪器

高脂饲料(脂肪供能60%)(南通特洛菲饲料科技有限公司,中国,批号21090119),丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)试剂盒(批号20220914),天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)试剂盒(批号20220914)和总谷胱甘肽(T-GSH)/氧化型谷胱甘肽(GSSG)测定试剂盒(批号20220905)(南京建成生物工程研究所,中国),4-羟基壬烯醛(4-HNE)ELISA试剂盒(上海酶联生物,中国,批号202209),蛋白提取试剂盒(江苏凯基生物技术有限公司,中国,批号20231113),BCA蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,中国,批号B0BM001200),anti-PROX1抗体(批号1015771-10),anti-LYVE1抗体(批号GR3389589-5)(Abcam上海公司,中国),anti-VEGF-C抗体(批号00106574)和anti-VE-cadherin抗体(批号00097913),GAPDH抗体(批号00097345)和Goat anti-rabbit IgG抗体(Proteintech生物技术有限公司,中国),超敏ECL发光试剂盒(上海雅酶生物科技有限公司,中国,批号01622098)。低温离心机

(Eppendorf 公司, 德国), Tanon 凝胶成像系统(上海天能科技有限公司, 中国), 全自动酶标仪(Thermo 公司, 美国), 大流量颗粒采样器(武汉天虹, TH-1000C 型)。

1.2 方法

1.2.1 大气 PM_{2.5} 采集和处理

将采样点设在江苏医药职业学院图书馆, 将石英纤维滤膜作为采样膜安装于大流量颗粒采样器采集大气 PM_{2.5}。每次采集结束后, 将石英纤维滤膜置于 -80 °C 保存。PM_{2.5} 处理过程参照本团队过往研究^[8], 具体如下: 将剪成边长 1 cm 左右的正方形的石英纤维滤膜浸泡在超纯水中超声洗脱 4 h, 真空干燥 PM_{2.5} 并称重; 用无菌生理盐水配制成 7.15 mg/mL 的 PM_{2.5} 混悬液待用。

1.2.2 动物分组及 PM_{2.5} 染毒干预

小鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为以下 4 组(每组 10 只): 正常组, PM_{2.5} 组, 代谢相关脂肪性肝病模型组(MAFLD 组)和 PM_{2.5}-MAFLD 组。正常组和 PM_{2.5} 组小鼠给予普通饲料, MAFLD 组和 PM_{2.5}-MAFLD 组小鼠连续 12 周给予 60% 高脂饲料。第 13 ~ 16 周, PM_{2.5} 组和 PM_{2.5}-MAFLD 组小鼠通过气管滴注进行 PM_{2.5} 染毒(10 mg/kg, 每周滴注 2 次); 其余 2 组小鼠同时气管滴注生理盐水。本研究 PM_{2.5} 染毒剂量主要依据世界卫生组织发布的《全球空气质量指南》中关于 PM_{2.5} 浓度的第一个过渡阶段标准(24 h 平均浓度为 75 µg/m³)和小鼠的生理参数^[9]。

1.2.3 生化指标检测

最后一次 PM_{2.5} 染毒结束 24 h 后, 将小鼠用 20 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉后, 心脏穿刺取血, 然后处死小鼠, 分离肝组织。按试剂盒说明书测定血清 ALT 和 AST 水平; 按 T-GSH/GSSG 和 4-HNE ELISA 试剂盒说明书测定肝组织 T-GSH/GSSG 和 4-HNE 水平。

1.2.4 肝组织 LYVE1 免疫荧光染色

迅速分离肝组织后, 将肝右上组织固定于 4% 多聚甲醛溶液, 然后石蜡包埋固定, 切片后进行 LYVE1 荧光染色, 用激光共聚焦显微镜观察肝组织的淋巴染色图像。

1.2.5 检测淋巴标志物和淋巴生成关键调节蛋白表达水平

将 100 mg 肝组织放入匀浆器, 按蛋白提取试剂盒说明书提取肝组织总蛋白, 对肝样品蛋白浓度进行定量。将肝样品蛋白在 95 °C 下变性 20 min, 然后

置于 -80 °C 冰箱中保存待用。取 30 µg 肝组织样品在 SDS-PAGE 上进行电泳分离, 然后转移到 PVDF 膜上, 将膜用 5% 的脱脂奶粉封闭 2 h。将 PVDF 膜用洗脱缓冲液洗 3 次后, 用 anti-PROX1 抗体、anti-LYVE1 抗体、anti-VEGF-C 抗体、anti-VE-cadherin 抗体和 GAPDH 在 4 °C 下孵育过夜。将 PVDF 膜再次用洗脱缓冲液洗 3 次后, 用二抗孵育。用 Tanon 凝胶成像系统检测样本中目的蛋白的表达水平, 用 GAPDH 作为内参, 并用 Image J(1.45 s) 软件对蛋白免疫印迹条带的灰度值进行分析。

1.3 统计学分析

实验结果均用平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 并应用 SPSS 25.0 统计软件包对实验数据进行统计分析。数据是正态分布资料, 用单因素方差分析对多组的均数进行比较, 组间均数比较采用 Dunnett' T3 检验或 Bonferroni 检验; 数据是非正态分布资料, 采用非参数秩和检验对多组均数进行比较。 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 PM_{2.5} 暴露对 4 组小鼠体重和肝系数的影响

由图 1 可见, 正常组和 PM_{2.5} 组小鼠体重和肝系数无统计学意义, 并且 MAFLD 组和 PM_{2.5}-MAFLD 组小鼠体重和肝系数也无统计学意义($P > 0.05$)。但 MAFLD 组小鼠体重和肝系数均明显高于正常组, 具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 PM_{2.5} 暴露对 4 组小鼠血清 AST 和 ALT 水平的影响

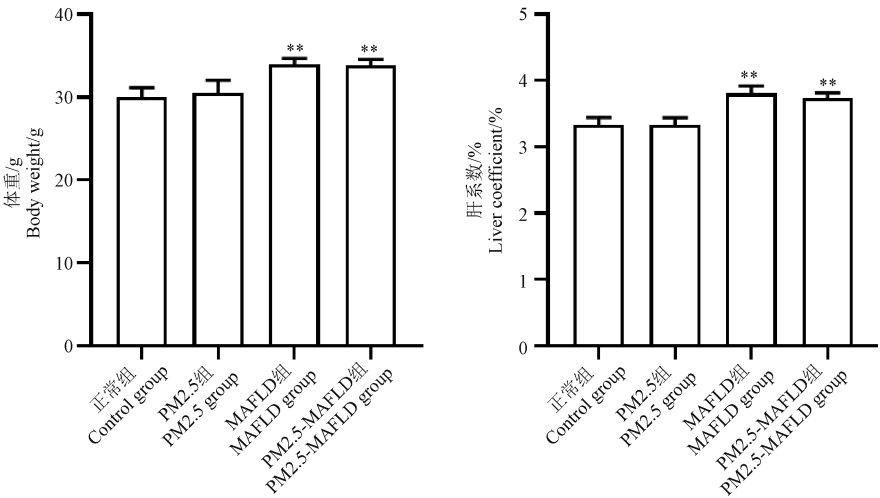
由图 2 可见, PM_{2.5} 暴露对 C57BL/6J 小鼠血清 AST 和 ALT 水平均无显著影响($P > 0.05$); 但 PM_{2.5} 暴露显著增加了 MAFLD 组小鼠血清 AST 和 ALT 水平, 具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 PM_{2.5} 暴露对 4 组小鼠肝淋巴表达的影响

由图 3 肝组织 LYVE1 免疫荧光染色可见, 与正常组相比, MAFLD 组小鼠肝 LYVE1 表达降低; 与 MAFLD 组小鼠相比, PM_{2.5}-MAFLD 组小鼠肝 LYVE1 表达降低; 这些结果表明: 长期 HFD 喂养能降低小鼠肝淋巴生成, 而 PM_{2.5} 暴露能降低 MAFLD 小鼠肝淋巴生成。

2.4 PM_{2.5} 暴露对 4 组小鼠肝 T-GSH/GSSG 比值和 4-HNE 的影响

由图 4 可见, 与 MAFLD 组小鼠相比, PM_{2.5}-MAFLD 组小鼠肝 4-HNE 含量明显增加, 肝 T-GSH/

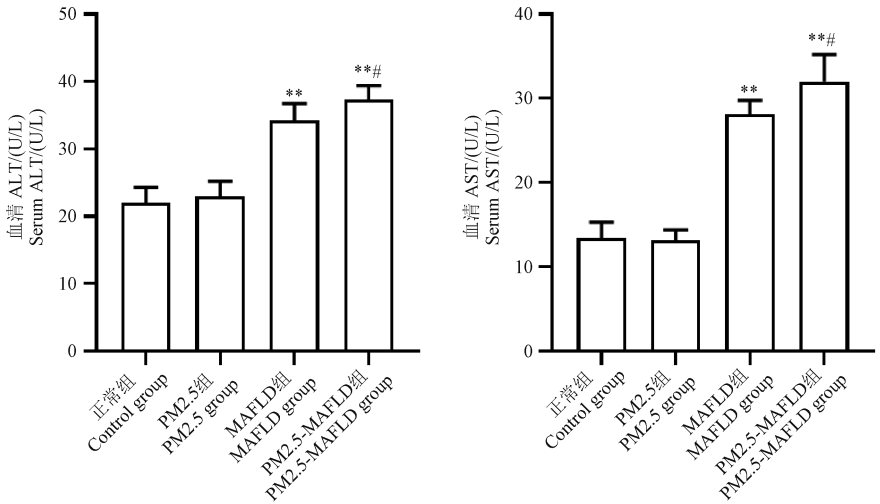


注:与正常组相比, ** $P < 0.01$ 。(下图同)

图 1 PM2.5 对体重和肝系数的影响

Note. Compared with control group, ** $P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 1 Effects of PM2.5 on body weight and liver coefficient



注:与 MAFLD 组相比, # $P < 0.05$ 。(下图同)

图 2 PM2.5 对血清 AST 和 ALT 含量的影响

Note. Compared with MAFLD group, # $P < 0.05$. (The same in the following figures)

Figure 2 Effects of PM2.5 on the content of ALT and AST in serum

GSSG 比值显著降低,具有统计学意义 ($P < 0.05$);但正常组和 PM2.5 组小鼠肝 T-GSH/GSSG 比值和 4-HNE 含量差异无显著性 ($P > 0.05$)。

2.5 PM2.5 暴露对 4 组小鼠肝淋巴标志蛋白 PROX1 和 LYVE1 蛋白表达的影响

由图 5 可见,正常组和 PM2.5 组小鼠肝组织 PROX1 和 LYVE1 的蛋白表达差异无显著性 ($P > 0.05$);PM2.5-MAFLD 组小鼠肝组织 PROX1 和 LYVE1 的蛋白表达显著低于 MAFLD 组,具有统计意义 ($P < 0.05$)。MAFLD 组小鼠肝组织 PROX1

的蛋白表达低于正常组,具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.6 PM2.5 暴露对 4 组小鼠肝 VEGF-C 和 VE-cadherin 蛋白表达的影响

由图 6 可见,正常组和 PM2.5 组小鼠肝组织 VEGF-C 和 VE-cadherin 的蛋白表达差异无显著性 ($P > 0.05$);PM2.5-MAFLD 组小鼠肝组织 VEGF-C 蛋白表达均显著低于 MAFLD 组,具有统计意义 ($P < 0.05$);PM2.5-MAFLD 组小鼠肝组织 VE-cadherin 蛋白表达高于 MAFLD 组,但无显著性差异

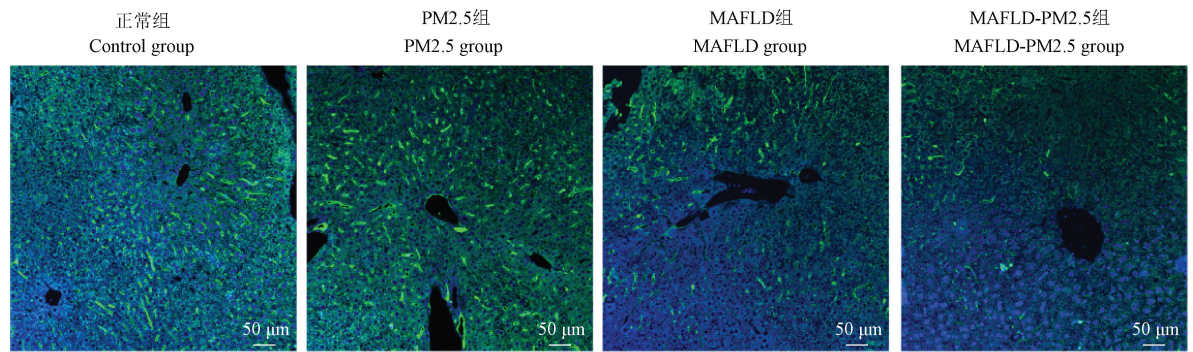


图3 小鼠肝淋巴标志物 LYVE1 免疫荧光染色

Figure 3 Immunofluorescence staining of lymphoid marker LYVE1 of liver in the mice

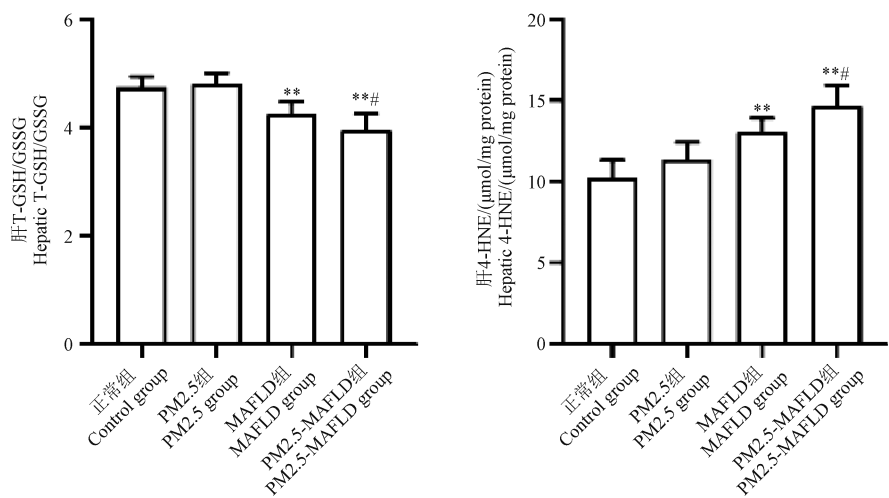
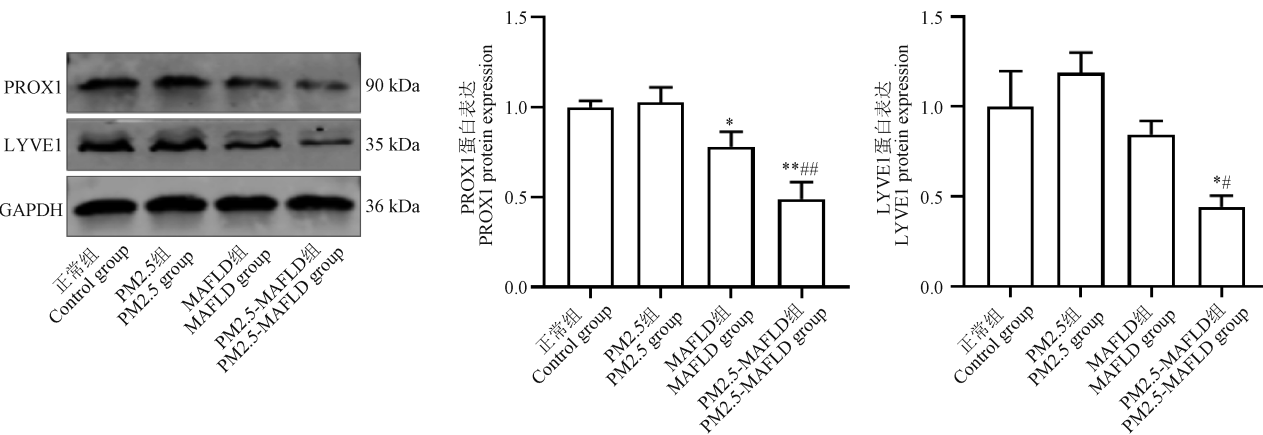


图4 PM2.5 对肝 T-GSH/GSSG 和 4-HNE 水平的影响

Figure 4 Effects of PM2.5 on hepatic T-GSH/GSSG and 4-HNE



注:与正常组相比, * $P < 0.05$;与 MAFLD 组相比, ## $P < 0.01$ 。(下图同)

图5 PM2.5 对肝 PROX1 和 LYVE1 蛋白表达的影响

Note. Compared with control group, * $P < 0.05$. Compared with MAFLD group, ## $P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 5 Effects of PM2.5 on the protein expression of PROX1 and LYVE1 in liver

($P > 0.05$)。此外,MAFLD 组小鼠肝组织 VEGF-C 蛋白表达均显著低于正常组,具有统计学意义($P < 0.05$);但 MAFLD 组小鼠肝组织 VE-cadherin 蛋白表达与正常组无显著性差异($P > 0.05$)。

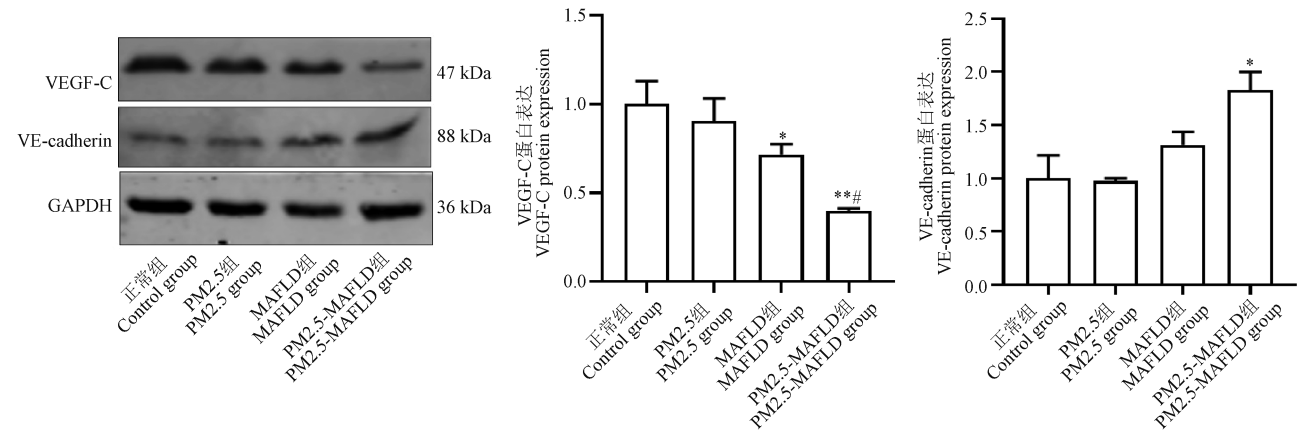


图 6 PM2.5 对肝 VEGF-C 和 VE-cadherin 蛋白表达的影响

Figure 6 Effects of PM2.5 on the protein expression of VEGF-C and VE-cadherin in liver

3 讨论

MAFLD 包括单纯性肝脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化，最终发展为肝癌。MAFLD 的“二次打击学说”已被研究者广泛认可：肝脂肪酸的蓄积对肝细胞造成脂肪合成和转运功能发生紊乱，肝细胞发生脂肪变性，即“一次打击”；而肝细胞脂肪变引起的氧化损伤、脂质过氧化和炎症会对肝细胞造成进一步损伤，即“二次打击”^[10]。研究报道，给予实验动物高脂饮食，会最终促使动物表现出肥胖和肝损伤^[11]。因此，本研究连续 12 周给予 C56BL/6J 小鼠高脂饮食（脂肪供能为 60%）建立 MAFLD 模型小鼠。PM2.5 主要通过氧化损伤和炎症等途径造成机体器官和组织损伤。以往的研究发现长期 PM2.5 暴露能导致远端器官肝的氧化损伤和纤维化改变^[12-13]。本研究发现，短期 PM2.5 暴露能加重 MAFLD 模型小鼠的肝氧化损伤，但短期 PM2.5 暴露对 C56BL/6J 小鼠肝无明显影响，这提示 MAFLD 人群是 PM2.5 的易感人群，该类人群更应减少暴露于 PM2.5。

肝淋巴系统是肝微循环不可分割的一部分，肝淋巴管具有保留液体和调节免疫系统的功能。肝中淋巴管结构和功能的破坏在各种肝疾病的发病机制中起着至关重要的作用。氧化应激能影响淋巴生成，并且低水平的活性氧对于淋巴生成至关重要^[14]，因此推测 PM2.5 暴露导致的肝氧化应激可能影响肝淋巴生成。目前 PM2.5 对肝淋巴管生成和淋巴功能的影响尚无报道。PROX1 和 LYVE-1 被认为是淋巴内皮细胞的标志物^[15-17]。本研究首次发现 PM2.5 暴露能显著降低 MAFLD 小鼠肝

PROX1 和 LYVE-1 的表达水平，表明 PM2.5 能减少 MAFLD 小鼠肝的淋巴生成。VEGF-C 与淋巴管的生成密切相关，抑制 VEGF-C 的表达能减少淋巴生成^[18]。本研究发现 PM2.5 暴露能显著减少 MAFLD 小鼠肝 VEGF-C 的蛋白质表达，表明 PM2.5 可能通过抑制肝 VEGF-C 表达来减少 MAFLD 小鼠肝的淋巴生成。

淋巴管被单层淋巴内皮细胞覆盖，没有平滑肌细胞，缺乏连续的基底膜，形成了高度可渗透的按钮状连接。当淋巴细胞增殖受到影响，会导致淋巴管渗漏，淋巴管泵送能力下降，大分子清除障碍。研究已经证实，肥胖和高脂饮食能导致实验动物的肝淋巴功能紊乱^[19]。VE-cadherin 是参与血管结构形成的一种重要的粘附分子，其过度表达代表淋巴管通透性的损伤^[20-21]。本研究发现，高脂饮食能一定程度增加 C57BL/6J 小鼠肝 VE-cadherin 蛋白表达水平；PM2.5 暴露对 MAFLD 模型小鼠肝 VE-cadherin 蛋白表达水平没有明显影响，以上结果提示长期高脂饮食可能导致小鼠肝淋巴通透性损伤，而短期 PM2.5 暴露并没有导致 MAFLD 模型小鼠肝淋巴通透性损伤。

综上所述，PM2.5 能增加 MAFLD 模型小鼠肝损伤和氧化应激，通过降低肝 VEGF-C 减少肝淋巴生成，提示调控淋巴生成关键蛋白可能作为防治空气污染所致肝损伤的潜在药物靶点。

参 考 文 献 (References)

[1] QIU Y N, WANG G H, ZHOU F, et al. PM2.5 induces liver fibrosis via triggering ROS-mediated mitophagy [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 167: 178-187.

[2] GUO B, GUO Y, NIMA Q, et al. Exposure to air pollution is associated with an increased risk of metabolic dysfunction-

associated fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2022, 76(3): 518–525.

[3] LI D, LI Y, LI G, et al. Fluorescent reconstitution on deposition of PM2.5 in lung and extrapulmonary organs [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(7): 2488–2493.

[4] XU X, ZHOU X, TIAN T, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of MAFLD and NAFLD in Chinese health examination populations [J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(4): 777–786.

[5] CHEN J, WU L, YANG G, et al. The influence of PM2.5 exposure on non-alcoholic fatty liver disease [J]. Life Sci, 2021, 270: 119135.

[6] ZHU L, ZHANG Q, HUA C, et al. Melatonin alleviates particulate matter-induced liver fibrosis by inhibiting ROS-mediated mitophagy and inflammation via Nrf2 activation [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 268: 115717.

[7] JEONG J, TANAKA M, IWAKIRI Y. Hepatic lymphatic vascular system in health and disease [J]. J Hepatol, 2022, 77(1): 206–218.

[8] 蒋金金, 张国富, 董雅琪, 等. 急性PM2.5暴露对C57BL/6J小鼠和酒精性脂肪肝模型小鼠肺组织炎症的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(4): 520–525.

JIANG J J, ZHANG G F, DONG Y Q, et al. Effects of acute PM2.5 exposure on lung inflammation and NLRP3 inflammasome activation in C57BL/6J mice and alcoholic fatty liver disease model mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(4): 520–525.

[9] ZHANG Y, HU H, SHI Y, et al. ¹H NMR-based metabolomics study on repeat dose toxicity of fine particulate matter in rats after intratracheal instillation [J]. Sci Total Environ, 2017, 589: 212–221.

[10] CLARE K, DILLON J F, BRENNAN P N. Reactive oxygen species and oxidative stress in the pathogenesis of MAFLD [J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(5): 939–946.

[11] 蔡江帆, 陈民利. 非酒精性脂肪肝动物模型的研究概况 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 128–136.

CAI J F, CHEN M L. Research progress on animal models of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(1): 128–136.

[12] XU M X, GE C X, QIN Y T, et al. Prolonged PM2.5 exposure elevates risk of oxidative stress-driven nonalcoholic fatty liver disease by triggering increase of dyslipidemia [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 130: 542–556.

[13] WEI C T, WANG Y W, WU Y C, et al. Reparative efficacy of liposome-encapsulated oleanolic acid against liver inflammation induced by fine ambient particulate matter and alcohol in mice [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(5): 1108.

[14] SINGLA B, AITHABATHULA R V, KIRAN S, et al. Reactive oxygen species in regulating lymphangiogenesis and lymphatic function [J]. Cells, 2022, 11(11): 1750.

[15] GARCÍA NORES G D, CUZZONE D A, ALBANO N J, et al. Obesity but not high-fat diet impairs lymphatic function [J]. Int J Obes (Lond), 2016, 40(10): 1582–1590.

[16] KAZENWADEL J, VENUGOPAL P, OSZMIANA A, et al. A Prox1 enhancer represses haematopoiesis in the lymphatic vasculature [J]. Nature, 2023, 614(7947): 343–348.

[17] TANAKA M, IWAKIRI Y. The hepatic lymphatic vascular system: structure, function, markers, and lymphangiogenesis [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2016, 2(6): 733–749.

[18] ILAN I S, YSLAS A R, PENG Y, et al. A 3D human lymphatic vessel-on-chip reveals the roles of interstitial flow and VEGF-A/C for lymphatic sprouting and discontinuous junction formation [J]. Cell Mol Bioeng, 2023, 16(4): 325–339.

[19] BYUN K A, OH S, SON M, et al. Dieckol decreases caloric intake and attenuates nonalcoholic fatty liver disease and hepatic lymphatic vessel dysfunction in high-fat-diet-fed mice [J]. Mar Drugs, 2021, 19(9): 495.

[20] BURCHILL M A, FINLON J M, GOLDBERG A R, et al. Oxidized low-density lipoprotein drives dysfunction of the liver lymphatic system [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 11(2): 573–595.

[21] DUONG C N, VESTWEBER D. Mechanisms ensuring endothelial junction integrity beyond VE-cadherin [J]. Front Physiol, 2020, 11: 519.

[收稿日期] 2024-01-28