

DOI:10.3969/j.issn.1003-5060.2025.05.014

# PPAR $\beta$ 对双酚 A 诱导的小鼠肝脏脂质代谢紊乱的调控

李长青, 杨少华, 申 男, 汪惠丽

(合肥工业大学 食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230601)

**摘要:**双酚 A(BPA)是一种外源性内分泌干扰物,与多种代谢相关疾病密切相关,生命早期 BPA 暴露会导致雄性小鼠非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD),但该效应是否具有持续的暴露依赖性尚不清楚。文章研究过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)调控 BPA 诱导的小鼠肝脏脂质代谢紊乱的机制,选用雄性 C57BL/6 小鼠作为实验对象,设置对照组(生理盐水)和 BPA 组(BPA 给药量 500  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ),以灌胃方式对 3 周龄小鼠进行药物暴露至 8 周龄,随后经过 56 d 停药期。结果显示:BPA 组小鼠肝脏出现脂质堆积,经过 56 d 停药期,肝脏脂质堆积得到部分缓解,但是血清检测结果显示肝脏损伤依然存在;mRNA 和蛋白质印迹(Western blotting, WB)结果显示,PPARs 3 种亚型中的  $\beta$  蛋白表达显著升高,且其下游靶基因硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-coenzyme A desaturase 1, SCD1)、载脂蛋白 D(APOD)差异性表达( $P < 0.05$ )。该研究结果表明,PPAR $\beta$  参与调控 BPA 暴露导致的小鼠脂质代谢紊乱,停止暴露后,PPAR $\beta$  上调可缓解肝脏脂质堆积的症状。

**关键词:**双酚 A(BPA);代谢紊乱;肝脂堆积;过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs);脂肪酸氧化

**中图分类号:**Q493.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5060(2025)05-0670-07

## PPAR $\beta$ regulates BPA-induced hepatic lipid metabolism disorders in mice

LI Changqing, YANG Shaohua, SHEN Nan, WANG Huili

(School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230601, China)

**Abstract:** A variety of metabolism-related diseases can be induced by bisphenol A(BPA), an exogenous endocrine disruptor. The early-life BPA exposure causes nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD) in male mice, but whether this effect has a persistent exposure dependence remains unclear. This study was conducted to investigate the mechanism of peroxisome proliferators-activated receptors(PPARs) in regulating BPA-induced hepatic lipid metabolism disorders in mice. Male C57BL/6 mice were selected as experimental subjects, and the experimental groups were set up as control group(saline) and BPA group(500  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  BPA). Drug exposure was performed in 3-week-old mice by gavage until 8 weeks of age, followed by a 56 d withdrawal period. The results showed hepatic lipid accumulation in BPA-exposed mice, which was partially relieved after a 56 d withdrawal period, but serum test results showed that liver damage still existed. The mRNA and Western blotting(WB) results showed that the  $\beta$  protein expression was significantly elevated in three isoforms of PPARs and its target genes stearoyl-coenzyme A desaturase 1(SCD1) and apolipoprotein D(APOD) were differentially expressed ( $P < 0.05$ ). The results showed that PPAR $\beta$  was involved in regulating the disorders of lipid metabolism in mice caused by BPA exposure, and the upregulation of PPAR $\beta$  alleviated the symptoms of hepatic lipid accumulation after cessation of exposure.

**Key words:** bisphenol A(BPA); metabolic disorders; hepatic lipid accumulation; peroxisome proliferators-activated receptors(PPARs); fatty acid oxidation

收稿日期:2023-03-21;修回日期:2023-05-09

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82273666)

作者简介:李长青(1996—),男,安徽淮北人,合肥工业大学硕士生;

汪惠丽(1974—),女,安徽桐城人,博士,合肥工业大学教授,博士生导师,通信作者, E-mail: wanghl@hfut.edu.cn.

双酚A(BPA)最初作为增塑剂应用于塑料制品中,人群接触的主要方式为食品包装,但随着BPA在环境中的积累,接触风险逐渐增加。体外研究表明,BPA与人颗粒样肿瘤细胞KGN、巨噬细胞的毒性作用存在时间依赖性<sup>[1-2]</sup>;人群以口服方式接触BPA,其体内半衰期一般为6h,以尿液方式代谢约需要24h<sup>[3]</sup>。但是,一项关于禁食时长与体内BPA量的研究表明,通过皮肤、呼吸等方式摄入的BPA会具有更长的半衰期。同时,BPA具有亲脂性,容易在脂质体内形成蓄积,并且能够穿过血脑屏障和胎盘屏障<sup>[4-5]</sup>。大量研究表明,BPA能够与肥大细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞等免疫细胞作用,从而干扰免疫系统平衡诱发炎症<sup>[6-7]</sup>,BPA诱导炎症可以通过p38MAPK、NF- $\kappa$ B、STAT1等多信号通路。而长期慢性炎症会引起一系列肝损伤,如产生过量的活性氧(reactive oxygen species,ROS)会引起氧化应激、破坏脂质代谢平衡、激活肝星状细胞诱发肝纤维等<sup>[8-9]</sup>。生命早期BPA暴露与肥胖、2型糖尿病、血脂异常以及非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)等病症密切相关<sup>[10]</sup>。

在能量代谢过程中,肝脏作为核心调节器官,具有吸收饮食途径来源的游离脂肪酸、处理过量脂质的作用,并且肝脏是脂质新生的主要场所。研究表明BPA能够使肝脏代谢紊乱,诱发肝脏炎症,增加肝脏纤维化发病率<sup>[9,11]</sup>,但截至目前,BPA致肝脏脂质代谢紊乱的机制尚不明确。

本课题组前期研究了基于转录组测序筛选出过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors,PPARs)通路参与调控BPA导致的肝脏脂质代谢紊乱<sup>[12]</sup>。基于此,本研究进一步探究PPARs参与调控的作用机制。

PPARs有 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 3种亚型,是NAFLD、血脂异常和2型糖尿病的潜在治疗靶点之一。3种亚型的表达位置和功能具有特异性,共同维持能量代谢平衡<sup>[13]</sup>。其中:PPAR $\alpha$ 主要表达在肝脏、肌肉和脂肪组织中,通过调节脂肪酸 $\beta$ 氧化来提高脂肪酸的代谢;PPAR $\gamma$ 主要表达在脂肪组织中,促进脂肪细胞分化以提高脂肪贮存能力,诱导脂滴生成;PPAR $\beta$ 表达最为广泛,具有 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚型部分功能,但其功能上还存在部分争议<sup>[14-15]</sup>。因此,本文通过建立青春期雄性C57BL/6小鼠BPA暴露模型,探究PPARs在BPA暴露前、后的表达模式,进一步研究其作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

BPA购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司;DMSO购于国药集团化学试剂有限公司;Total RNA Extractor购于Invitrogen公司;AT301-02反转录试剂盒、AQ141-01 q-PCR试剂盒、ECL化学发光显影试剂盒均购于北京全式金生物技术有限公司;BCA试剂盒购于Biosharp生物科技有限公司;PPAR $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ 抗体(鼠抗)、GAPDH抗体(鼠抗)、二抗(鼠抗)均购于Proteintech;PPAR $\beta$ 激动剂(GW501516)购于MCE公司。

### 1.2 实验设备

所用设备有:病理切片机(Leica Biosystems)、分光光度计(One drop)、PCR仪(BIORAD)、荧光定量PCR仪(Roche)、SDS-PAGE垂直电泳仪(天能)、电泳槽(天能)、转膜槽(天能)、高效液相色谱仪(WATERS)、化学发光仪(Tanon)、Aperio ScanScope CS2高分辨率载玻片扫描仪(Leica Biosystems)。

### 1.3 动物暴露模型

2月龄C57BL/6小鼠购于江苏华创信诺医药科技有限公司,以雌雄比2:1交配过夜,通过检查阴道栓的方式判定是否受孕,随后将母鼠单独饲养。将3周龄雄性子代小鼠随机分为以下4组(每组8只):8周龄对照组(35d生理盐水);8周龄BPA组(35d 500  $\mu$ g/(kg·d) BPA);16周龄对照组(35d生理盐水+56d正常饮食);16周龄BPA组(35d 500  $\mu$ g/(kg·d) BPA+56d正常饮食)。对小鼠进行灌胃生理盐水或BPA暴露至56d,停止暴露56d,小鼠过夜禁食,经二氧化碳麻醉后,对小鼠进行眼球取血,离心后去取上清液,置于超低温冰箱保存;收集肝脏在液氮中速冻后,保存于超低温冰箱。小鼠全程饲养于SPF级动物房,12h光照/12h黑暗循环,恒温21~25  $^{\circ}$ C,相对湿度50%~55%,自由摄食饮水。

实验动物生产许可证编号为SCXK(苏)2020-009;实验动物使用许可证编号为SYXK(皖)2021-006;实验动物伦理审查证明编号为HFUT20210413002。

### 1.4 血清指标检测

血清中总胆固醇(TCHO)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)和高密度脂蛋白(HDL-C)采用试剂盒检测(南京建成生物工程研究所);肝损伤指标总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、总

胆汁酸(TBA)、谷丙转氨酶(ALT)由合肥诺森医学检验实验室检测。

### 1.5 HE 染色和油红 O 染色

取适量肝脏组织置于 4% 多聚甲醛中固定,经石蜡包埋后,通过病理切片机切割成厚度为 5  $\mu\text{m}$  的组织切片。通过苏木素浸染 10 min,乙醇分化 1 min,水洗 30 min。继续在伊红染液中浸染 1 min,水洗后进行封片,随后用高分辨率载玻片扫描仪进行扫描。

肝组织经 4% 多聚甲醛固定后,用冰冻切片机将肝组织切割成 10  $\mu\text{m}$  组织切片,严格按照油红 O 染色试剂盒操作步骤进行组织染色。

### 1.6 肝脏总 RNA 提取及定量检测

取适量肝组织置于 1.5 mL 无酶 EP 管中,加入 1 mL Total RNA Extractor 充分研磨后,严格按照试剂盒说明书步骤完成提取。取 500 ng RNA 样本,使用反转录试剂盒将 RNA 转录为 cDNA。使用荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)试剂盒对特定基因表达进行检测。

所用引物及其序列见表 1 所列。表 1 中:APOD 为载脂蛋白 D;SCD1 为硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1;IL-6 为白细胞介素-6;TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;IL-1 $\beta$  为白细胞介素-1 $\beta$ 。

表 1 引物序列

引物	方向	序列(5'—3')	引物	方向	序列(5'—3')
APOD	F	TGAACCAAGTAAAGGGTGAAGC	PPAR $\alpha$	F	ACCACTACGGAGTTCACGCATG
	R	CACGAGGGCATAGTTTTTCAT		R	GAATCTTGCAGCTCCGATCACAC
SCD1	F	TGCTGGGGCGAGACTTTTGT	PPAR $\beta$	F	CGCACCTTTGTCATCCAC
	R	GGATTGAATGTTCTTGTCTAGGG		R	CTGGCAGCGGTAGAACACG
IL-6	F	CTGCAAGAGACTTCCATCCAG	PPAR $\gamma$	F	CTCCAAGAATACCAAAGTGCGA
	R	AGTGGTATAGACAGGTCTGTTGG		R	TCGCACTTTGGTATTCTTGGAG
TNF- $\alpha$	F	GGTGCTATGTCTCAGCCTCTT	IL-1 $\beta$	F	GCCATAGAAGTATGATGAGAGGGAG
	R	GCCATAGAAGTATGATGAGAGGGAG		R	TGGACCTTCCAGGATGAGGACA

### 1.7 肝脏总蛋白提取及免疫印迹检测

用含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液提取肝脏组织中的总蛋白,加入 5  $\times$  SDS loading buffer,沸水中煮 15 min,冷却后保存于超低温冰箱。

蛋白样品经聚丙烯酰胺凝胶电泳后,通过转膜槽转移至 PVDF 膜。用脱脂牛奶封闭 1 h 后,PVDF 膜用 1  $\times$  PBST 清洗 3 次。在 4  $^{\circ}\text{C}$  条件下,一抗过夜孵育,用 1  $\times$  PBST 洗膜 3 次;二抗于室温条件下对膜孵育 1 h,再用 1  $\times$  PBST 洗膜 3 次;最后进行显影。

### 1.8 数据分析

实验数据采用 GraphPad Prism 8 处理和 t 检验,用(平均值  $\pm$  标准差)表示;数据进行显著性差异分析,\* 表示  $P < 0.05$ ,\*\* 表示  $P < 0.01$ ,\*\*\* 表示  $P < 0.001$ 。

## 2 结果与分析

### 2.1 BPA 致小鼠肝脏代谢紊乱分析

#### 2.1.1 BPA 致肝脏脂质堆积

本文对 8 周龄小鼠肝脏进行 HE 染色和油红 O 染色分析,结果如图 1、图 2 所示。

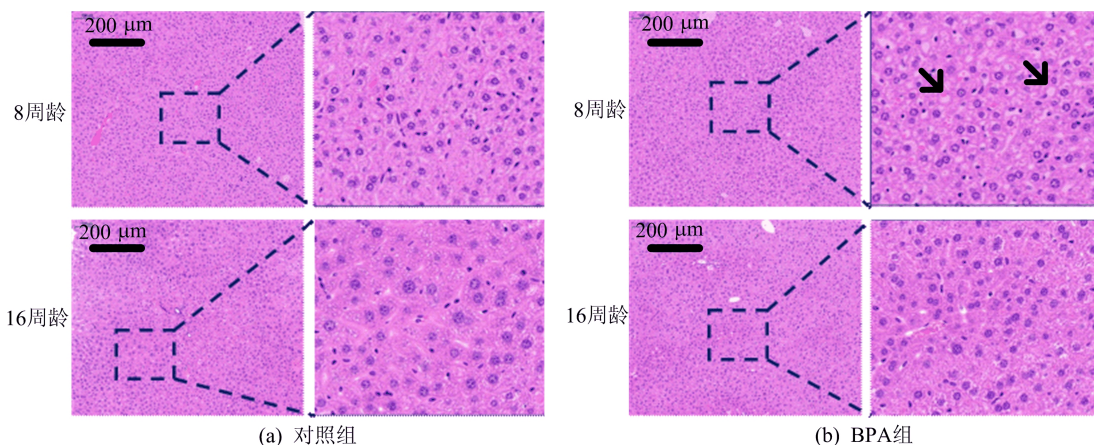


图 1 小鼠肝脏 HE 染色结果

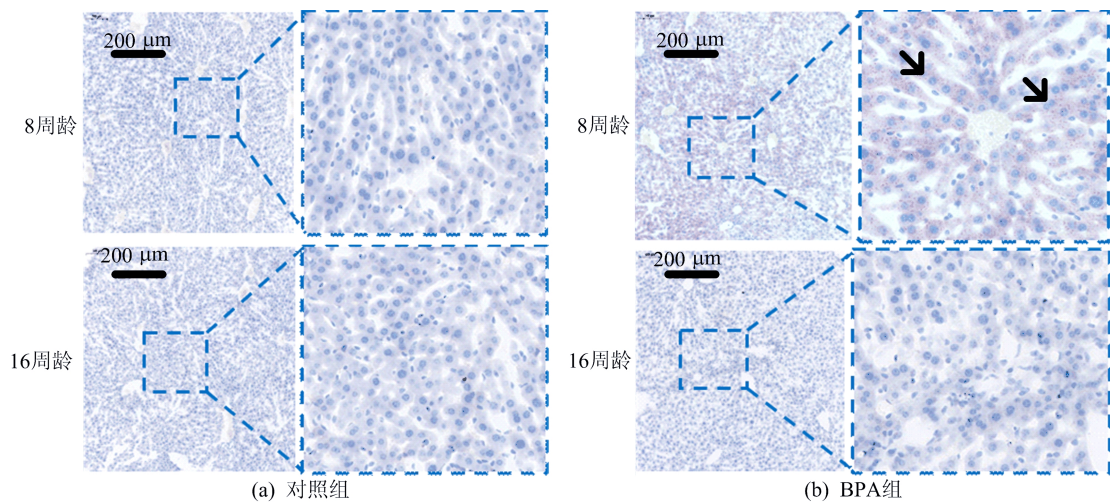


图 2 肝脏油红 O 染色结果

HE 染色结果表明 BPA 组小鼠肝脏出现空泡状脂滴,油红 O 染色结果显示 BPA 组呈现出明显的脂质堆积现象。进一步检测小鼠肝脏脂质堆积情况如图 3 所示,可以看出 TG 的相对量显著升高( $P < 0.001$ ),具有 NAFLD 疾病表型。经过 56 d 停药处理,BPA 组肝脏脂质堆积得到部分缓解,并且肝脏相对质量无明显差异。

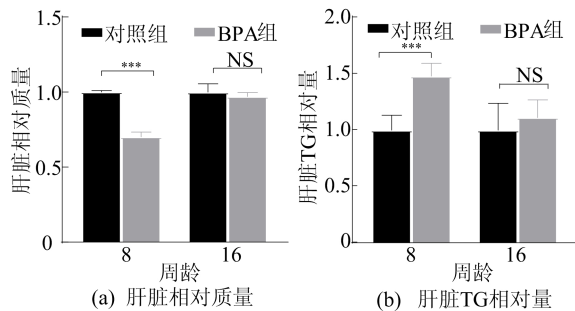


图 3 小鼠肝脏相对质量及 TG 相对量

### 2.1.2 BPA 对小鼠肝脏生化指标的影响

为了进一步探究 BPA 对小鼠肝脏功能的影响,本文对 16 周龄小鼠血清中 TBIL、ALB、TBA 和 ALT 相对量进行检测,结果如图 4 所示。

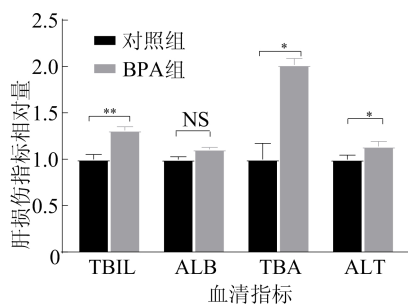


图 4 BPA 暴露对小鼠血清肝细胞损伤指标的影响

从图 4 可以看出,相较于对照组,BPA 组小

鼠血清中 TBIL、TBA、ALT 相对量显著增加。结果表明小鼠肝功能受到损伤,过量的脂质堆积使肝细胞受到持续性的损伤。

### 2.2 BPA 致小鼠肝脏代谢紊乱的机制研究

PPARs 作为配体诱导核转录因子,其靶基因功能与脂肪酸生成和代谢、脂滴的形成和转运密切相关。肝脏 PPARs 基因表达量如图 5 所示。

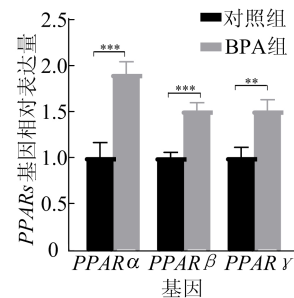


图 5 肝脏 PPARs 基因表达

从图 5 可以看出,16 周龄小鼠肝脏中 3 种亚型基因表达水平均显著升高( $P < 0.01$ )。进一步检测 3 种亚型在 16 周龄小鼠肝脏中的蛋白表达水平,结果如图 6 所示,可以看出 PPAR $\beta$  蛋白表达显著升高( $P < 0.001$ )。

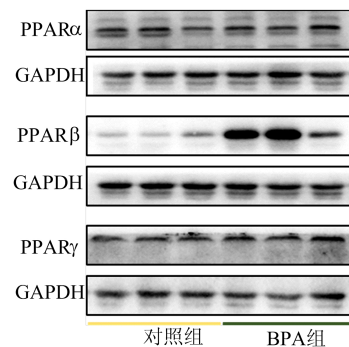


图 6 肝脏蛋白表达情况

此外,本研究进一步检测  $\beta$  亚型下游基因表达情况,如图 7 所示。

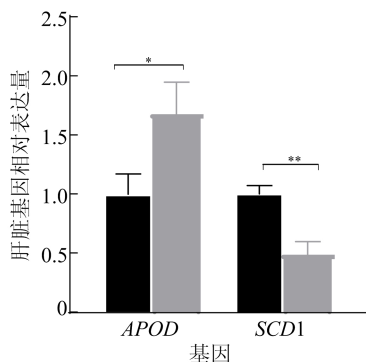


图 7 肝脏 PPAR 下游基因表达量

从图 7 可以看出,SCD1 基因表达量显著降低( $P < 0.01$ ),APOD 基因表达量显著升高( $P < 0.05$ )。为了进一步验证 PPAR $\beta$  调控 BPA 致肝脏脂质堆积的机制,本实验选用人原代肝细胞(HHL-5)细胞株进行体外实验,结果如图 8 所示。

油红 O 染色结果显示,PPAR $\beta$  激动剂 GW501516 能够缓解 BPA 导致的肝脏脂质堆积,如图 9 所示。

从图 9 可以看出,BPA 暴露能够使肝细胞内 TG 和 TCHO 相对量显著升高( $P < 0.05$ ),而 GW501516 处理后,细胞内 TG 和 TCHO 相对量显著性降低( $P < 0.05$ )。

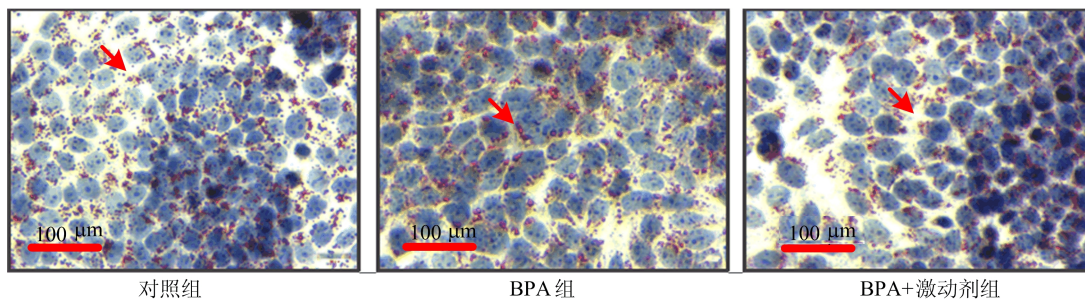


图 8 细胞油红 O 染色结果

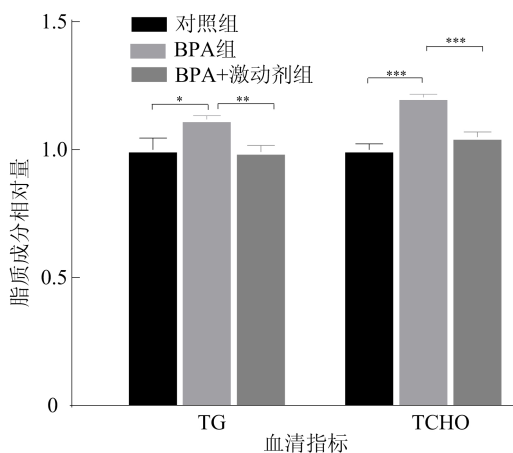


图 9 细胞内脂质成分的相对量

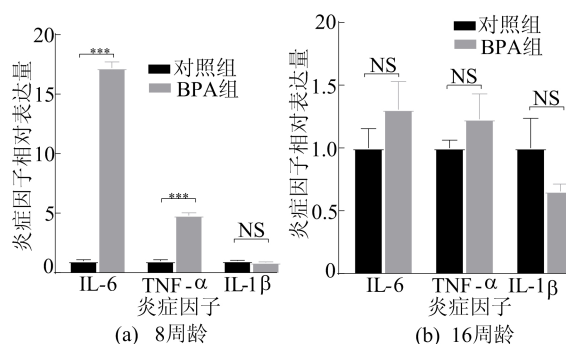


图 10 BPA 暴露促进小鼠肝脏炎症反应

### 2.2.2 BPA 诱导肝脏炎症

为了进一步研究 BPA 暴露导致的肝脏代谢紊乱是否伴随炎症现象,本研究检测了炎症相关因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的表达量,结果如图 10 所示。

由图 10 可知:8 周龄 BPA 组小鼠肝脏中的 IL-6、TNF- $\alpha$  相对表达量均呈现显著升高趋势( $P < 0.001$ );在 16 周龄小鼠肝脏中,BPA 组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  相对表达量升高趋势均得到恢复。

## 3 讨 论

BPA 暴露会诱导多种健康问题,使代谢系统紊乱<sup>[16-17]</sup>。基于华东地区人群队列研究,母婴尿液中 BPA 浓度与儿童肥胖、NAFLD 呈显著正相关<sup>[13]</sup>。在斑马鱼、小鼠、猪等模式生物中也发现 BPA 暴露会诱导肝脏脂质堆积并伴随肝脏炎症<sup>[18-19]</sup>。课题组前期研究表明生命早期 BPA 暴露诱发小鼠肝脏脂质堆积。本研究以青春期小鼠为动物模型进行实验,同样出现了小鼠肝脏脂质堆积,这与文献<sup>[19-20]</sup>结果一致。因此,BPA 暴露会引起不同时期小鼠肝脏脂质代谢紊乱。

文献[21]报道口服双酚A的安全剂量不超过500  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ,文献[22]规定人体双酚A暴露安全标准为50  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 以下。但是,目前我国对BPA还没有明确的限量标准。研究表明,人和小鼠的药物换算比约为1:12.3,本研究以EPA规定为参考,选用500  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 作为药物暴露安全剂量。依据小鼠的发育周期选择的药物暴露窗口为21~56 d,以模拟人体青春期BPA暴露,但在本研究中小鼠肝脏出现了明显的脂滴积聚现象,可能是由于青春期为BPA影响机体的关键时期,从而导致伤害性加剧,或由于本研究选用灌胃的方式与常规饮水暴露不同。

生命早期BPA暴露使小鼠肝脏呈现脂质堆积,在停止暴露后,虽然肝脏的脂质堆积情况得到了部分缓解,但是肝功能依然处于受损状态,表明BPA对小鼠肝脏可能造成了不可逆转的损伤。进一步对16周龄小鼠肝脏中PPARs的基因和蛋白表达水平进行检测,结果表明PPAR $\beta$ 蛋白水平显著升高。作为一种配体诱导型核转录因子,PPAR $\beta$ 表达受到多种内源性配体调控,其中包括长链脂肪酸、多酚类等<sup>[23]</sup>,炎症、氧化应激和胰岛素水平同样影响PPAR $\beta$ 表达<sup>[24]</sup>。因此,肝脏中过量脂质可能会诱导PPAR $\beta$ 表达水平升高。PPAR $\beta$ 的靶基因能够促进肌肉组织脂肪酸代谢和脂肪组织脂滴的形成。研究表明PPAR $\beta$ 激活能够缓解血脂异常和NAFLD<sup>[25]</sup>,特异性肝脏PPAR $\beta$ 缺失使小鼠肝脏中甘油三酯含量升高,这与本研究的结果一致。

本课题组前期研究发现,PPAR $\beta$ 表达激活对于缓解BPA暴露引起的肝脏脂质堆积起关键的调控作用。本研究进一步检测16周龄小鼠肝脏中PPAR $\beta$ 下游基因SCD1的表达,结果表明BPA组SCD1表达显著降低,从而使脂质生成减少。SCD1是一种脂质新生和脂肪合成关键酶,SCD1缺失的小鼠能够抵抗饮食诱导的体质量增加,提高肝脏对脂肪酸的氧化的能力,而SCD1高水平表达与肥胖和多种代谢性疾病密切相关<sup>[26]</sup>。

另外,APOD作为小疏水分子的转运体,主要参与脂质运输和抗氧化反应<sup>[27]</sup>。本研究中,BPA组APOD基因表达量显著升高,可能是通过提高肝脏中脂质转运来缓解肝脏的脂质堆积。推测肝脏脂质堆积缓解可能是通过上调PPAR $\beta$ 使下游靶基因SCD1和APOD的转录水平改变,从而降低肝脏中脂肪酸生成,同时加速脂滴的降解和转运。

青春期BPA暴露通过调控PPARs参与损伤肝脏正常生理功能,肝脏脂质堆积具有持续的暴露依赖性。停止暴露后,机体通过上调肝脏中PPAR $\beta$ 表达使肝脏脂质堆积得到部分恢复,但是肝脏功能损伤依然存在。

## [参 考 文 献]

- [1] LALWANI D, RUAN Y, TANIYASU S, et al. Nationwide distribution and potential risk of bisphenol analogues in Indian waters[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 200: 110718.
- [2] HUANG M, HUANG M, LI X, et al. Bisphenol A induces apoptosis through GPER-dependent activation of the ROS/ $\text{Ca}^{2+}$ -ASK1-JNK pathway in human granulosa cell line KGN[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 208: 111429.
- [3] SASSO A F, PIROW R, ANDRA S S, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following dermal administration[J]. *Environment International*, 2020, 144: 106031.
- [4] YILMAZ B, TEREKECI H, SANDAL S, et al. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21(1): 127-147.
- [5] DIAMANTE G, CELY I, ZAMORA Z, et al. Systems toxicogenomics of prenatal low-dose BPA exposure on liver metabolic pathways, gut microbiota, and metabolic health in mice[J]. *Environment International*, 2021, 146: 106260.
- [6] WANG K, ZHAO Z, JI W. Bisphenol A induces apoptosis, oxidative stress and inflammatory response in colon and liver of mice in a mitochondria-dependent manner[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 117: 109182.
- [7] JI Y, GAO Y, CHEN H, et al. Indole-3-acetic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in mice via attenuation of hepatic lipogenesis, and oxidative and inflammatory stress[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2062.
- [8] ZHAO X J, YU H W, YANG Y Z, et al. Polydatin prevents fructose-induced liver inflammation and lipid deposition through increasing miR-200a to regulate Keap1/Nrf2 pathway[J]. *Redox Biology*, 2018, 18: 124-137.
- [9] AHMED O, ROBINSON M W, O' FARRELLY C. Inflammatory processes in the liver: divergent roles in homeostasis and pathology [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6): 1375-1386.
- [10] DENG Y, HE H, WAN H, et al. Bisphenol A exposure, interaction with genetic variants and colorectal cancer via mediating oxidative stress biomarkers[J]. *Environmental Pollution*, 2021, 287: 117630.
- [11] KADONO K, KAGEYAMA S, NAKAMURA K, et al. Myeloid Ikaros-SIRT1 signaling axis regulates hepatic inflammation and pyroptosis in ischemia-stressed mouse and

- human liver[J]. *Journal of Hepatology*, 2022, 76(4): 896-909.
- [12] FANG R, YANG S, GU X, et al. Early-life exposure to bisphenol A induces dysregulation of lipid homeostasis by the upregulation of *SCD1* in male mice[J]. *Environmental Pollution*, 2022, 304: 119201.
- [13] FILALI-MOUNCEF Y, HUNTER C, ROCCIO F, et al. The ménage à trois of autophagy, lipid droplets and liver disease[J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 50-72.
- [14] WANG Y, NAKAJIMA T, GONZALEZ F J, et al. PPARs as metabolic regulators in the liver: lessons from liver-specific PPAR-null mice[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(6): 2061.
- [15] SHI D, HAN T S, CHU X, et al. An isocaloric moderately high-fat diet extends lifespan in male rats and *Drosophila* [J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(3): 581-597.
- [16] SUN L, LING Y, JIANG J, et al. Differential mechanisms regarding triclosan vs. bisphenol A and fluorene-9-bisphenol induced zebrafish lipid-metabolism disorders by RNA-Seq[J]. *Chemosphere*, 2020, 251: 126318.
- [17] LONG Z, FAN J, WU G, et al. Gestational bisphenol A exposure induces fatty liver development in male offspring mice through the inhibition of *HNF1b* and upregulation of *PPAR $\gamma$* [J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2021, 37(1): 65-84.
- [18] WU D, WU F J, LIN R, et al. Impairment of learning and memory induced by perinatal exposure to BPA is associated with ER $\alpha$ -mediated alterations of synaptic plasticity and PKC/ERK/CREB signaling pathway in offspring rats[J]. *Brain Research Bulletin*, 2020, 161: 43-54.
- [19] BASU D, GOLDBERG I J. Regulation of lipoprotein lipase-mediated lipolysis of triglycerides[J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2020, 31(3): 154-160.
- [20] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18(3): 151-166.
- [21] AUNGST J, ANDERSON S. Final report for the review of literature and data on BPA[R]. [S. l.]: Memorandum of Public Health Service Food and Drug Administration, 2014.
- [22] Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Center for Environmental Health, Fourth national report on human exposure to environmental chemicals [R]. Atlanta: [s. n.], 2009.
- [23] CHRISTOFIDES A, KONSTANTINIDOU E, JANI C, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses [J]. *Metabolism*, 2021, 114: 154338.
- [24] WEIHE P, WEIHRAUCH-BLÜHER S. Metabolic syndrome in children and adolescents; diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives[J]. *Current Obesity Reports*, 2019, 8(4): 472-479.
- [25] WANG Y, LEE C, TIEP S, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor  $\delta$  activates fat metabolism to prevent obesity[J]. *Cell*, 2003, 113(2): 159-170.
- [26] WOHLHIETER C A, RICHARDS A L, UDDIN F, et al. Concurrent mutations in *STK11* and *kEAP1* promote ferroptosis protection and *SCD1* dependence in lung cancer [J]. *Cell Reports*, 2020, 33(9): 108444.
- [27] RASSART E, DESMARAIS F, NAJYB O, et al. Apolipoprotein D[J]. *Gene*, 2020, 756: 144874.

(责任编辑 闫杏丽)

## (上接第 669 页)

- [3] YOUSEFIAN P, SHIN S, MOUSAVI A S, et al. Physiological association between limb Ballistocardiogram and arterial blood pressure waveforms; a mathematical model-based analysis[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 5146-5159.
- [4] ARMANFARD N, KOMEILI M, MIHAILIDIS A. Development of a smart home-based package for unobtrusive physiological monitoring[C]//IEEE 2018 40<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Honolulu, IEEE, 2018: 4444-4447.
- [5] 孔令琴, 吴育恒, 庞宗光, 等. 基于心冲击描记术的心率检测方法[J]. *中国激光*, 2020, 47(2): 430-438.
- [6] MCSHARRY P E, CLIFFORD G D, TARASSENKO L, et al. A dynamical model for generating synthetic electrocardiogram signals[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2003, 50(3): 289-294.
- [7] 胡广书. 现代信号处理教程[M]. 2 版. 北京: 清华大学出版社, 2015: 396-398.
- [8] DRAGOMIRETSKIY K, ZOSSO D. Variational mode decomposition[J]. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 2014, 62(3): 531-544.
- [9] RODRIGUES G S, NOTT D J, SISSON S A. Functional regression approximate Bayesian computation for Gaussian process density estimation[J]. *Computational Statistics & Data Analysis*, 2016, 103: 229-241.
- [10] WANG Z, GAN Z, LIU Z, et al. A dynamical model for generating synthetic Ballistocardiogram signals[C]//Eleventh International Conference on Advanced Computational Intelligence. Guilin, IEEE, 2019: 56-61.
- [11] 蒋佳静. 基于函数型高斯过程回归的时序数据建模研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.

(责任编辑 吴亮)