

砷暴露通过激活ERK信号通路引起 HepG2细胞脂质代谢紊乱

张文鑫¹, 曾淑娴^{1,2}, 田先兵¹, 吴杰根¹, 郭莲仙³, 梁一^{1*}

(1. 广东医科大学医学技术学院检验医学研究所临床免疫学教研室, 广东省医学分子诊断重点实验室, 广东东莞 523808) (2. 深圳市龙岗区妇幼保健院 (汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院) 中心实验室, 广东深圳 518172) (3. 广东医科大学公共卫生学院, 广东东莞 523808)

摘要: 为探索食物砷暴露对肝脏脂质代谢的作用及其分子机制, 该研究构建了长时间喂养含砷饲料的 C57BL/6 小鼠模型及 HepG2 细胞模型。利用透射电子显微镜观察小鼠肝脏切片的超微结构, 通过免疫印迹及试剂盒法检测细胞脂质代谢相关指标。结果显示, 砷暴露小鼠肝脏脂滴明显减少、变小。体外实验中, HepG2 细胞在 10、20、30、40 $\mu\text{mol/L}$ 砷暴露后, 固醇调节元件结合蛋白 1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c, SREBP-1c) 相对表达分别为 0.73、0.60、0.54、0.40, 脂肪酸合成酶 (Fatty Acid Synthase, FASN) 相对表达水平分别为 0.88、0.77、0.75、0.82; 甘油三酯 (Triglyceride, TG) 相对表达分别为 0.94、0.78、0.78、0.73; 胆固醇 (Total Cholesterol, TC) 相对表达分别为 0.95、0.73、0.70、0.57, 细胞脂质代谢发生紊乱。细胞外信号调节激酶 (Extracellular Signal-Regulated Kinase, ERK) 磷酸化相对表达水平分别为 5.72、23.78、33.20、47.17, ERK 信号通路被激活。ERK 抑制剂 PD98059 预处理后, HepG2 细胞的 SREBP-1c、FASN 相对表达水平分别上升至 1.2、1.3; TG、TC 相对表达也分别恢复到 1.2、1.2。该研究为 ERK 信号在砷暴露引起 HepG2 细胞脂质代谢紊乱中的作用提供了理论基础。

关键词: 砷; 细胞外信号调节激酶; 脂质代谢

文章编号: 1673-9078(2025)01-1-7

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2025.1.1479

Lipid Metabolism Disorders in HepG2 Cells Induced by Arsenic Exposure through ERK Signaling Pathway Activation

ZHANG Wenxin¹, ZENG Shuxian^{1,2}, TIAN Xianbing¹, WU Jiegen¹, GUO Lianxian³, LIANG Yi^{1*}

(1. Department of Clinical Immunology, Institute of Laboratory Medicine, Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics, School of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China) (2. Central Laboratory, Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City (Longgang Maternity and Child Institute of Shantou University Medical College), Shenzhen 518172, China) (3. School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

引文格式:

张文鑫, 曾淑娴, 田先兵, 等. 砷暴露通过激活ERK信号通路引起HepG2细胞脂质代谢紊乱[J]. 现代食品科技, 2025, 41(1): 1-7.

ZHANG Wenxin, ZENG Shuxian, TIAN Xianbing, et al. Lipid metabolism disorders in HepG2 cells induced by arsenic exposure through erk signaling pathway activation [J]. Modern Food Science and Technology, 2025, 41(1): 1-7.

收稿日期: 2023-12-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81102850); 广东省医学科研基金项目 (A2022392); 广东医科大学专业建设项目 (4SG21014G)

作者简介: 张文鑫 (1998-), 男, 硕士, 研究方向: 免疫学, E-mail: 13809763470@163.com; 共同第一作者: 曾淑娴 (1997-), 女, 硕士, 研究方向: 免疫学, E-mail: 347172242@qq.com

通讯作者: 梁一 (1981-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 环境砷暴露与机体健康, E-mail: liangyigdmu@163.com

Abstract: To investigate the impact of dietary arsenic exposure on hepatic lipid metabolism and its underlying molecular mechanisms, C57BL/6 mice were chronically fed arsenic-containing chow, and an arsenic-exposed HepG2 cell model was used. Mouse liver structure was examined with transmission electron microscopy, and lipid metabolism indicators in HepG2 cells were analyzed through immunoblotting and assay kits. Results showed a significant reduction in both the number and size of lipid droplets in the livers of the arsenic-exposed group. *In vitro* experiments revealed decreased expression of Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c (SREBP-1c) and Fatty Acid Synthesis (FASN) proteins in HepG2 cells exposed to arsenic concentrations ranging from 10 to 40 $\mu\text{mol/L}$ (SREBP-1c: 0.73, 0.60, 0.54, 0.40; FASN: 0.88, 0.77, 0.75, 0.82). Levels of triglycerides (TG) and total cholesterol (TC) also declined (TG: 0.94, 0.78, 0.78, 0.73; TC: 0.95, 0.73, 0.70, 0.57), indicating arsenic-induced lipid metabolism disruption. Additionally, phosphorylated Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) expression increased significantly following arsenic exposure (5.72, 23.78, 33.20, 47.17), suggesting ERK pathway activation. Pre-treatment with PD98059, an ERK activation inhibitor, led to increased SREBP-1c and FASN expression in arsenic-exposed HepG2 cells (SREBP-1c: 1.2; FASN: 1.3), as well as elevated TG and TC levels (TG: 1.2; TC: 1.2). These findings provide a theoretical basis for the role of ERK signaling in arsenic-induced lipid metabolism disorders in HepG2 cells.

Key words: arsenic; extracellular signal-regulated kinase (ERK); lipid metabolism

砷是环境中常见的污染物,广泛存在于土壤及水源中。全球约有 1~2 亿人可能暴露于高浓度的含砷地下水,其中绝大部分人口位于亚洲区域^[1]。砷包括无机砷和有机砷两种形式,无机砷作为环境毒物,与皮肤疾病、神经系统疾病、心血管疾病、糖尿病、多种肿瘤(皮肤癌、肝癌、膀胱癌等)发生发展密切相关^[2]。近年来,由于含砷化肥、农药等过度使用,致使砷元素残留于土壤及水源中,一些地区的农作物砷含量超标。水稻作为我国主要的粮食作物,是砷蓄积的主要农作物之一。研究指出,砷污染地区的水稻砷含量远高于旱作农作物^[3,4]。因此,长期的食物砷暴露对于人体健康的影响应引起重视。

机体中砷的代谢转化主要在肝脏中进行,砷通过参与调控肝脏糖原合成、葡萄糖耐受、脂质代谢等多个过程^[5-7],诱导活性氧介导的氧化应激反应,影响线粒体等功能,导致肝脏细胞自噬、凋亡或者坏死^[8-10]。砷暴露对肝脏的葡萄糖代谢稳态作用的研究较为深入^[11],但对肝脏脂质代谢影响的研究并不多。在 C57BL/6 小鼠模型中,高剂量(2.5 mg/L)砷处理 8 周,血清总甘油三酯水平显著下降,而肌肉总甘油三酯显著上升^[12];低剂量(0.25 和 1 mg/L)处理 2 周,血清总胆固醇和甘油三酯水平显著上调,固醇调节元件结合蛋白 1c、3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶、胆固醇 7 α -羟化酶等表达下调^[13]。大鼠砷暴露模型中甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等含量升高^[14,15]。在斑马鱼模型中砷暴露组患脂肪肝的比例显著高于对照组^[16]。这些研究表明,砷暴露与机体肝脏脂质代谢密切相关,需要进一步的探索。

ERK 是 MAPK 家族成员之一,在细胞生长分

化和脂质代谢过程中担当重要角色^[17,18]。已有研究表明,ERK 信号通路参与砷暴露后肝脏细胞的自噬和凋亡^[19]、肝脏星状细胞活化^[20]、肝脏细胞上皮-间叶转化和肝脏纤维化等过程^[21]。且在砷暴露后 ERK 是被激活或抑制,依赖于暴露浓度和时间^[22]。然而,ERK 信号在砷暴露干扰肝脏脂质代谢中的作用及其机制鲜有报道。因此,本研究模拟大米砷暴露,通过构建长时间喂养含砷饲料的 C57BL/6 小鼠模型,观察其肝脏脂质积累情况,并通过体外 HepG2 细胞模型初步探究砷暴露与脂质代谢紊乱的机制,为食物砷暴露对肝脏脂质代谢影响的研究提供数据。

1 材料与方法

1.1 动物模型

4 周龄的 SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠共 12 只购自广东省医学实验动物中心,随机平均分为实验组与对照组。对照组饲料符合 GB 14924.3-2010;含砷饲料先根据大米成分制备砷混合溶液^[23,24](体积分数分别为 iAs^V 7.3%、iAs^{III} 72.7%、MMA 1.0% 和 DMA 19.0%),混入对照组的饲料原料中,然后转化为颗粒饲料,总砷质量分数剂量为 30 mg/kg^[25]。小鼠饲养至成年(8 周龄)后,实验组喂养含砷饲料,对照组正常饮食,处理时间共 14 个月。该动物实验得到广东医科大学实验动物科学研究所动物护理和使用委员会的批准。动物实验批准许可证号为 GDY2004201。

1.2 试剂与仪器

亚砷酸钠为北京世纪奥科生物技术有限公司产

品；胆固醇与甘油三酯试剂盒购自北京普利莱基因有限公司；PD98059 为美国 MedChemExpress 公司产品；FASN、SREBP-1c、ERK、GAPDH 等抗体分别购自美国 Sigma 公司、Abcam 公司、Santa Cruz Biotechnology 公司、Proteintech 公司。

Infinite M200 PRO 酶标仪，瑞士 TECAN；Amersham Imager 680 超灵敏多功能成像仪，美国 GE；PowerPac 通用电泳仪，美国 Bio-Rad；脱色摇床，北京大龙兴创公司；KZ-III 低温组织研磨仪，武汉塞维尔科技公司。

1.3 实验方法

1.3.1 小鼠肝脏脂滴观察

小鼠肝脏先用戊二醛（2.5 wt.%）固定，再用四氧化锇（1 wt.%）固定，用乙醇脱水，然后包埋在环氧树脂中，制作成切片，利用透射电子显微镜观察小鼠肝脏的超微结构。

1.3.2 细胞培养及处理

HepG2 细胞用含 10 wt.% FBS、1 wt.% 双抗的 DMEM 培养，静置于恒定条件为 37 °C、 $\phi=5\%$ CO₂ 的培养箱中，每隔 3~4 d 传代一次，所用实验细胞保持 10 代以内。根据实验需要，NaAsO₂ 溶液与 PD98059 溶液试剂按说明书配置成所需的浓度。浓度梯度 0、10、20、30、40 $\mu\text{mol/L}$ 的 NaAsO₂ 作用于 HepG2 细胞 24 h；或 HepG2 细胞先用 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 PD98059 预处理 4 h，随后暴露于 30 $\mu\text{mol/L}$ 的 NaAsO₂ 24 h。

1.3.3 细胞蛋白提取

适量 RIPA 裂解液裂解细胞，冰上静置 10 min 后，用细胞刮刀将孔板内细胞轻轻全部刮取至 EP 管中，于高速离心机中以 4 °C、12 000 r/min 条件离心 15 min。取离心后的上清液重复离心一次即为全细胞蛋白提取物。用蛋白浓度试剂盒（BCA 蛋白试剂盒）检测蛋白浓度，加入适量 5 $\times$ loading buffer 煮沸 5 min 后，保存于 -20 °C 冰箱。

1.3.4 免疫印迹

以每孔 10 μg 蛋白含量确定上样体积，样品在电压 80 V 条件下电泳 30 min 至分离胶后，再用电压 120 V 电泳 80 min，使蛋白彻底分离。转膜使用湿转法，使用 300 mA、80 min 条件将蛋白样品完全转印至 PVDF 膜上。用 $\phi=5\%$ 脱脂牛奶室温封闭 1~2 h 后，使用 SREBP-1c（1:1 000）、FASN（1:1 000）、

ERK（1:1 000）、p-ERK（1:1 500）、GAPDH（1:1 500）等特异性抗体孵育条带，并于 4 °C 过夜。二抗（1:10 000）室温孵育 1 h，使用辣根过氧化物酶作为发光液，经超灵敏多功能成像仪检测膜灰度，并用 Image J 软件对灰度结果进行定量分析。

1.3.5 细胞甘油三脂、胆固醇含量检测

收集处理后的 HepG2 细胞，并进行细胞计数。按照甘油三脂，胆固醇检测试剂盒说明书进行检测，使用酶标仪在 550 nm 波长处测定吸光度，按照给定公式计算出细胞内甘油三酯、胆固醇含量。

1.3.6 统计分析

采用 Graphpad Prism 8.0 或 SPSS 18.0 软件进行数据处理分析，结果为至少三个实验的平均值 $\pm$ 标准差（Mean $\pm$ SD）。两组间比较采用 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析（One-way ANOVA），*P* < 0.05 时具有统计学差异。

2 结果与讨论

2.1 砷暴露对小鼠肝脏和 HepG2 细胞脂质代谢的影响

研究表明，长期砷暴露可以引起多种代谢物的表达发生改变，包括葡萄糖、脂类和氨基酸等^[7]。为探究食物中主要砷代谢形态，同时也是毒性较高的三价砷（iAs^{III}）^[23,26]对脂质代谢的影响，构建了长期砷暴露小鼠模型，使用含砷饲料喂养 C57BL/6 小鼠 14 个月，收集小鼠肝脏组织，使用透射电子显微镜对其观察。结果显示，与正常喂养组相比，砷暴露小鼠肝脏中的脂滴数量明显减少且变小（图 1a~1b）。另外，使用不同浓度的亚砷酸钠（NaAsO₂）对 HepG2 细胞进行处理，SREBP-1c 蛋白相对表达分别为 0.73、0.60、0.54、0.40；FASN 蛋白相对表达分别为 0.88、0.77、0.75、0.82，都随着砷暴露浓度增加而降低（图 1c~1e）。细胞内甘油三脂及胆固醇表达也呈现随砷剂量的增加而减少趋势，其中甘油三脂相对表达分别为 0.94、0.78、0.78、0.73；胆固醇相对表达分别 0.95、0.73、0.70、0.57（图 1f~1g）。这些结果表明，长期砷暴露影响小鼠肝脏脂质代谢，而砷暴露则引起 HepG2 细胞脂质代谢紊乱。

本研究中脂质合成的关键调节蛋白 SREBP-1c 和 FASN 表达在砷处理后明显下降，甘油三脂及胆固醇含量会随砷剂量的增加而减少，这与多项体内

体外实验结果是一致的^[7,27]。因此,本研究提示,长期砷暴露抑制脂质合成,降低细胞内甘油三酯及胆固醇含量,从而减少肝脏脂滴的数量。然而,也有研究发现,1 mmol/L的无机砷处理斑马鱼幼鱼120 h后会诱发脂肪肝^[16]。将大鼠使用5 mg/kg的含砷水暴露九个月后,可见肝脏组织脂肪细胞增多,甘油三酯含量增加,肝脏脂质堆积明显^[28]。使用50 mg/kg的含砷饲料喂养SD大鼠5个月,脂肪肝和脂质堆积显著增加^[31]。肝脏脂质堆积主要受四种调控机制影响:(1)肝脏细胞摄取循环脂肪酸提高;(2)肝脏脂肪酸合成提高;(3)肝脏 β -氧化水平降低;(4)肝脏脂肪输出降低^[29,30]。因此,这可能是由于不同的砷暴露模型、暴露时间长短、剂量等导致肝脏脂质代谢结果的差异。

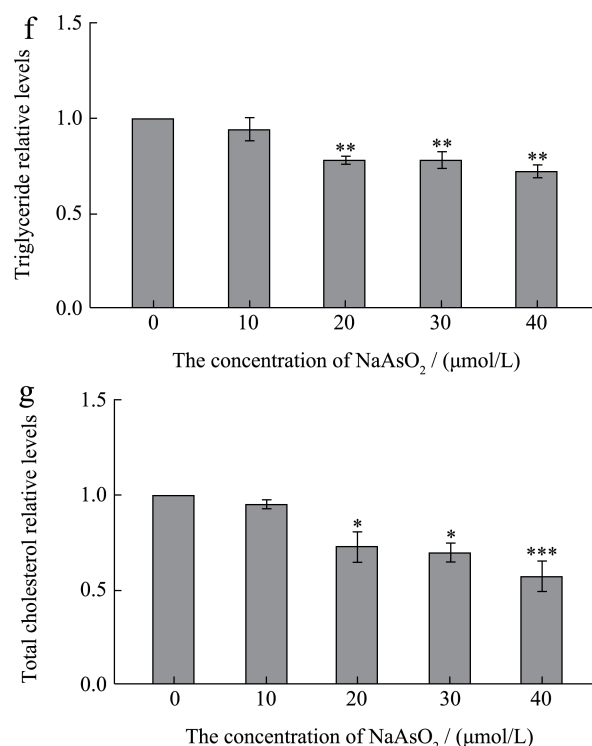
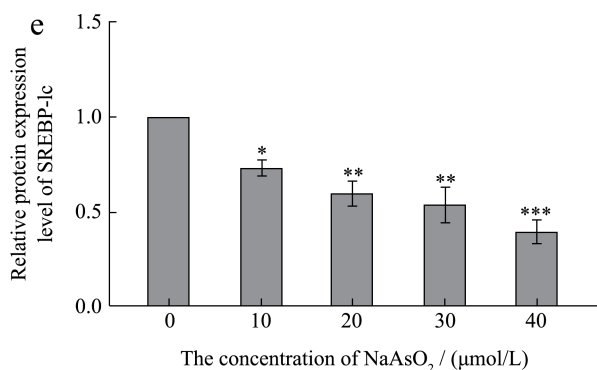
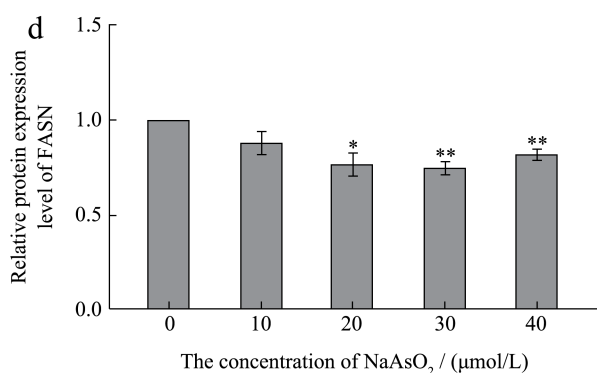
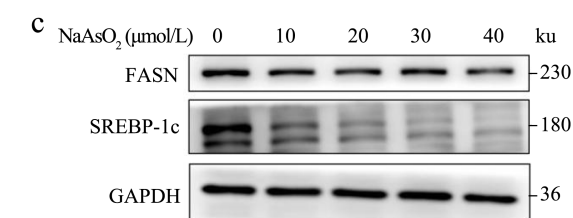
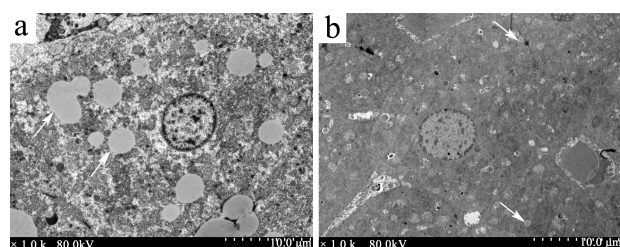


图1 砷暴露对小鼠肝脏和 HepG2 细胞脂质代谢的影响

Fig.1 Effects of arsenic exposure on hepatic lipid metabolism and HepG2 cells

注: 使用正常饲料与含砷饲料分别喂养14个月后,取小鼠肝脏组织制作电镜切片观察。不同浓度的亚砷酸钠(0~40 μmol/L)处理 HepG2 细胞24 h后,采用免疫印迹法检测 SREBP-1c、FASN 的表达情况;使用甘油三酯与胆固醇试剂盒检测细胞 TG、TC 含量。图 a 为对照组小鼠肝脏电镜图,图 b 为砷喂养组小鼠肝脏电镜图,箭头所指为脂滴;图 c 为 HepG2 细胞蛋白电泳条带图,图 d、图 e 是图 c 的统计分析结果;图 f、图 g 分别为 HepG2 细胞 TG、TC 含量。GAPDH 作为内参,对照组设为1。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

2.2 砷暴露对 ERK 信号通路的影响

多种环境刺激会诱导 ERK 的磷酸化和活化,有研究提示 ERK 参与砷诱导的细胞凋亡与自噬^[19],然而也有多项研究发现砷暴露对 ERK 通路的作用并不一致^[22]。因此,进一步检测了不同浓度的亚砷酸钠作用于 HepG2 细胞24 h后 ERK 的活化情况。图2显示,不同浓度的砷暴露后,磷酸化 ERK 的相对表达水平分别为5.72、23.78、33.20、47.17,明显上调,提示 ERK 信号被激活。

与本研究结果相似,人正常肝细胞 L-02 暴露于亚砷酸钠24 h后,ERK 磷酸化水平增加^[19,31]。肝脏星状细胞 Lx-2 暴露于不同浓度亚砷酸钠24 h,ERK 磷酸化水平也显著增加^[20]。长期暴露于亚砷酸钠

的大鼠肝脏组织 ERK 磷酸化水平显著提高^[21]。也有研究发现, 砷暴露时间大于 24 h, 或浓度低于 2 $\mu\text{mol/L}$ 则诱导 ERK 磷酸化水平降低^[22]。这些研究提示, ERK 信号通路在砷暴露后被激活或抑制, 依赖于暴露浓度和时间。短时间高浓度暴露会激活 ERK 的磷酸化, 长时间低浓度暴露会抑制 ERK 的磷酸化。

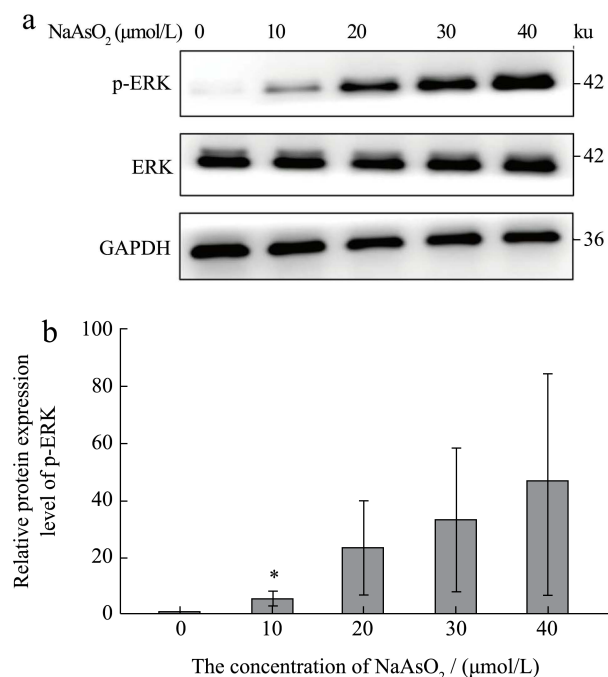


图2 砷暴露对 ERK 信号通路的影响

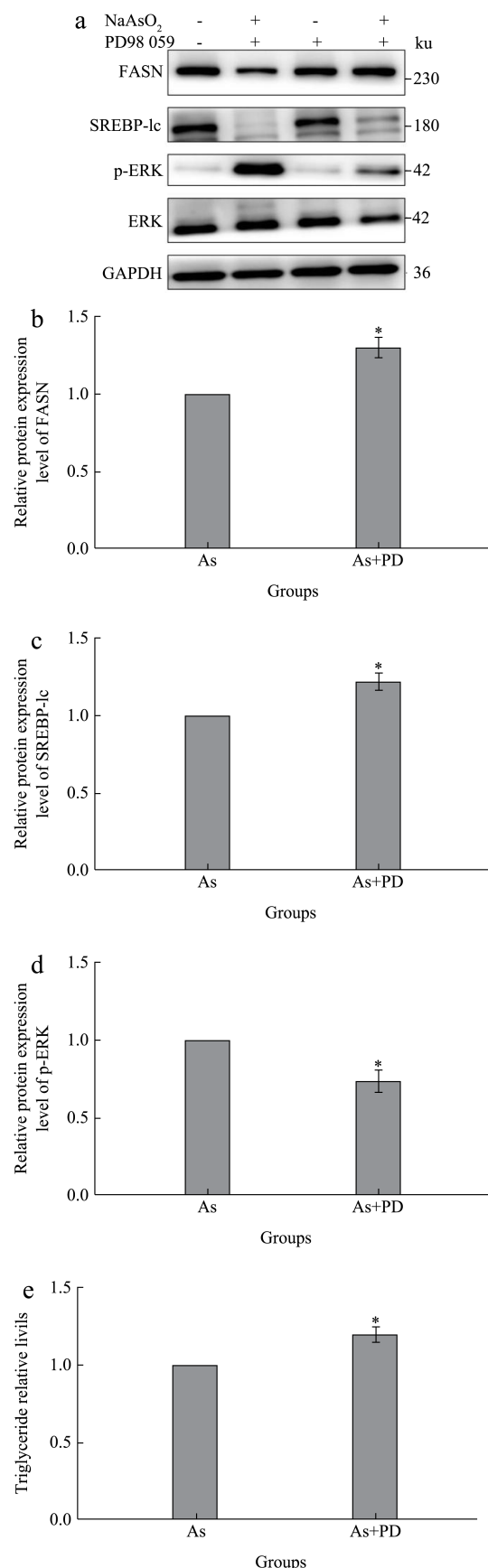
Fig.2 Effects of arsenic exposure on the ERK signaling pathway

注: 不同浓度的亚砷酸钠 (0~40 $\mu\text{mol/L}$) 处理 HepG2 细胞 24 h 后, 免疫印迹法检测细胞磷酸化 ERK 的表达情况。图 a 为蛋白电泳条带图, 图 b 是图 a 的统计分析结果。GAPDH 作为内参, 对照组设为 1, * $P < 0.05$ 。

2.3 ERK 抑制剂 PD98059 对砷暴露下 HepG2 细胞脂质代谢紊乱的作用

为进一步探究 ERK 信号激活在砷暴露引起肝脏脂质代谢紊乱中的作用, 使用 ERK 的抑制剂 PD98059 (10 $\mu\text{mol/L}$) 对 HepG2 细胞进行预处理 4 h, 随后暴露于 30 $\mu\text{mol/L}$ 亚砷酸钠 24 h。结果显示, 抑制 ERK 的活化后, SREBP-1c、FASN 蛋白相对表达分别恢复至 1.2、1.3, 砷暴露所致下调的效应被抑制。细胞甘油三酯、胆固醇相对表达分别上调至 1.2、1.2, 差异具有统计学意义 (图 3a~3f)。该结果提示, ERK 信号通路激活介导了砷暴露下

HepG2 细胞脂质代谢紊乱的发生。



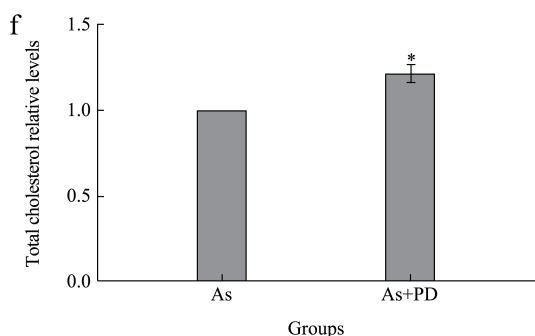


图3 ERK 抑制剂 PD98059 对砷暴露下 HepG2 细胞脂质代谢紊乱的作用

Fig.3 Effect of ERK inhibitor PD98059 on lipid metabolism disorder in HepG2 cells under arsenic exposure

注: HepG2 细胞经 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 PD98059 预处理 4 h 后, 暴露于 30 $\mu\text{mol/L}$ 的亚砷酸钠 24 h。免疫印迹法检测调控脂质代谢的 SREBP-1c、FASN 及 ERK 活化的表达情况, 甘油三酯与胆固醇试剂盒检测细胞 TG、TC 含量。图 a 为蛋白电泳条带图, 图 b~d 是图 a 的统计分析结果; 图 e、图 f 分别为细胞甘油三酯、胆固醇含量。GAPDH 作为内参, 砷暴露组设为 1, * $P < 0.05$ 。

砷被认为是机体代谢的干扰物, 近年越来越多研究表明, 砷暴露通过干扰脂质代谢诱导肝脏胰岛素耐受、纤维化、肿瘤等^[32,33], 然而其作用机制并不明确。砷可通过抑制肝脏 LXR/RXR 信号, 调控脂质和胆固醇代谢, 而肠道菌群可逆转这种抑制作用^[13]。砷作用下, lncRNA PU.1 AS 通过抑制 EZH2/Sirt6/SREBP-1c 信号降低肝脏细胞甘油三酯的合成^[34]。MAPK/ERK 信号激活是糖脂代谢紊乱发生的关键机制, MAPK/ERK 信号被抑制后, 糖脂代谢紊乱能得到缓解^[35,36]。已有研究表明, ERK 信号通路参与 PINK1/Parkin 介导的 L-02 细胞砷暴露后的自噬和凋亡^[19]; 介导砷暴露诱发的 Mig-6 基因启动子区域的甲基化, 从而诱导 LX-2 细胞活化和细胞外基质堆积^[20]; 长期砷暴露的大鼠模型中, ERK 活化促进肝脏细胞上皮-间叶转化和肝脏纤维化^[21]。而 ERK 信号在砷暴露干扰肝脏脂质代谢中的作用及其机制鲜有报道。有报道表明, ERK 可促进脂质代谢, 而 SREBP 是脂质代谢、细胞增殖的重要调控因子^[17,18]。本研究提示, ERK 信号在砷暴露诱发的脂质代谢紊乱中起重要的调控作用, 抑制其活性, 可逆转由砷引发的脂质代谢的关键蛋白和甘油三酯、胆固醇的表达变化。但该信号通路调控脂质代谢关键蛋白 SREBP 和 FASN 的分子机制还需要进一步的研究探索。

3 结论

本文通过模拟大米砷暴露的 C57BL/6 小鼠模型, 发现长期喂养含砷饲料小鼠肝脏脂滴减少及变小。体外 HepG2 细胞暴露于亚砷酸钠后, ERK 信号通路激活, 脂质代谢调控蛋白 SREBP-1c、FASN 的蛋白表达下调, 导致细胞甘油三酯、胆固醇含量降低。该研究表明, ERK 信号在亚砷酸钠诱导的脂质代谢紊乱中起关键作用, 为砷暴露引起肝脏代谢紊乱提供新的理论依据。

参考文献

- [1] BERG J P A M. Global threat of arsenic in groundwater [J]. Science, 2020, 368(6493): 845-850.
- [2] CHEN Q Y, COSTA M. Arsenic: a global environmental challenge [J]. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2021, 61: 47-63.
- [3] MUEHE E M, WANG T, KERL C F, et al. Rice production threatened by coupled stresses of climate and soil arsenic [J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 4985.
- [4] SUN S K, XU X, TANG Z, et al. A molecular switch in sulfur metabolism to reduce arsenic and enrich selenium in rice grain [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 1392.
- [5] EICK S M, STEINMAUS C. Arsenic and obesity: a review of causation and interaction [J]. Current Environmental Health Reports, 2020, 7(3): 343-51.
- [6] RAHAMAN M S, RAHMAN M M, MISE N, et al. Environmental arsenic exposure and its contribution to human diseases, toxicity mechanism and management [J]. Environmental Pollution, 2021, 289: 117940.
- [7] RUAN Y, FANG X, GUO T, et al. Metabolic reprogramming in the arsenic carcinogenesis [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2022, 229: 113098.
- [8] RENU K, SARAVANAN A, ELANGO VAN A, et al. An appraisal on molecular and biochemical signalling cascades during arsenic-induced hepatotoxicity [J]. Life Sciences, 2020, 260: 118438.
- [9] BECK R, STYBLO M, SETHUPATHY P. Arsenic exposure and type 2 diabetes: microRNAs as mechanistic links? [J]. Current Diabetes Reports, 2017, 17(3): 18.
- [10] QIU T, PEI P, YAO X, et al. Taurine attenuates arsenic-induced pyroptosis and nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting the autophagic-inflammasomal pathway [J]. Cell Death and Disease, 2018, 9(10): 946.
- [11] CASTRIOTA F, RIESWIJK L, DAHLBERG S, et al. A state-of-the-science review of arsenic's effects on glucose homeostasis in experimental models [J]. Environmental Health Perspectives, 2020, 128(1): 16001.

- [12] GONG Y, LIU J, XUE Y, et al. Non-monotonic dose-response effects of arsenic on glucose metabolism [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2019, 377: 114605.
- [13] CHI L, LAI Y, TU P, et al. Lipid and cholesterol homeostasis after arsenic exposure and antibiotic treatment in mice: potential role of the microbiota [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2019, 127(9): 97002.
- [14] WAGHE P, SARKAR S N, SARATH T S, et al. Subchronic arsenic exposure through drinking water alters lipid profile and electrolyte status in rats [J]. *Biological Trace Element Research*, 2017, 176(2): 350-354.
- [15] RIVAS-SANTIAGO C, GONZALEZ-CURIEL I, ZARAZUA S, et al. Lipid metabolism alterations in a rat model of chronic and intergenerational exposure to arsenic [J]. *Biomed Research International*, 2019, 2019: 4978018.
- [16] BAMBINO K, ZHANG C, AUSTIN C, et al. Inorganic arsenic causes fatty liver and interacts with ethanol to cause alcoholic liver disease in zebrafish [J]. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 2018, 11(2): dmm031575.
- [17] WU S C, LO Y M, LEE J H, et al. Stomatin modulates adipogenesis through the ERK pathway and regulates fatty acid uptake and lipid droplet growth [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 4174.
- [18] YU Z, LI H, WANG M, et al. GDNF regulates lipid metabolism and glioma growth through RET/ERK/HIF-1/SREBP-1 [J]. *International Journal of Oncology*, 2022, 61(3): 109.
- [19] DUAN T, HU T, WU C, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is involved in NaAsO₂-induced apoptosis of human hepatic cells through activation of ERK signaling [J]. *Toxicology in Vitro*, 2020, 66: 104857.
- [20] WANG D, RUAN W, FAN L, et al. Hypermethylation of Mig-6 gene promoter region inactivates its function, leading to EGFR/ERK signaling hyperphosphorylation, and is involved in arsenite-induced hepatic stellate cells activation and extracellular matrix deposition [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 439: 129577.
- [21] WANG D, XU H, FAN L, et al. Hyperphosphorylation of EGFR/ERK signaling facilitates long-term arsenite-induced hepatocytes epithelial-mesenchymal transition and liver fibrosis in sprague-dawley rats [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 249: 114386.
- [22] LI D, WEI Y, XU S, et al. A systematic review and meta-analysis of bidirectional effect of arsenic on ERK signaling pathway [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(3): 4422-32.
- [23] CHEN L, LI C, ZHONG X, et al. The gut microbiome promotes arsenic metabolism and alleviates the metabolic disorder for their mammal host under arsenic exposure [J]. *Environment International*, 2023, 171: 107660.
- [24] 王佳婷, 方衡, 杨林洁, 等. 大米中的砷形态对小鼠各组织中砷代谢分布及其病理特征的影响 [J]. *现代食品科技*, 2020, 36(4): 9-17.
- [25] LIU X, WANG J, DENG H, et al. In situ analysis of variations of arsenicals, microbiome and transcriptome profiles along murine intestinal tract [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 427: 127899.
- [26] EL-GHIATY M A, EL-KADI A O S. The duality of arsenic metabolism: impact on human health [J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2023, 63: 341-58.
- [27] GASSER M, LENGLET S, BARARPOUR N, et al. Arsenic induces metabolome remodeling in mature human adipocytes [J]. *Toxicology*, 2023, 500: 153672.
- [28] WEI S, QIU T, WANG N, et al. Ferroptosis mediated by the interaction between Mfn2 and IRE α promotes arsenic-induced nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Environmental Research*, 2020, 188: 109824.
- [29] GEISLER C E, RENQUIST B J. Hepatic lipid accumulation: cause and consequence of dysregulated glucoregulatory hormones [J]. *Journal of Endocrinology*, 2017, 234(1): R1-R21.
- [30] MEEUX R C R, WATT M J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(9): 509-20.
- [31] WU L, ZHANG S, ZHANG Q, et al. The molecular mechanism of hepatic lipid metabolism disorder caused by NaAsO₂ through regulating the ERK/PPAR signaling pathway [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022: 6405911.
- [32] BIBHA K, AKHIGBE T M, HAMED M A, et al. Metabolic derangement by arsenic: a review of the mechanisms [J]. *Biological Trace Element Research*, 2023, 21: 38284.
- [33] CHEN X, WU R, WU H, et al. Integrated miRNA-mRNA analysis reveals the dysregulation of lipid metabolism in mouse liver induced by developmental arsenic exposure [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2023, 445: 130459.
- [34] DONG Z, LI C, YIN C, et al. LncRNA PU.1 AS regulates arsenic-induced lipid metabolism through EZH2/Sirt6/SREBP-1c pathway [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2019, 85: 138-46.
- [35] FAN X, LI X, LI J, et al. Polystyrene nanoplastics induce glycolipid metabolism disorder via NF- κ B and MAPK signaling pathway in mice [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2024, 137: 553-66.
- [36] MUBARAK S A, OTAIBI A A, QARNI A A, et al. Reduction in insulin mediated ERK phosphorylation by palmitate in liver cells is independent of fatty acid induced ER stress [J]. *Nutrients*, 2022, 14(17): 3641.