doi:10.11659/jjssx.04E024074

·基础研究·

基于代谢组学研究高压电击后小鼠皮肤损伤的特点和机制

杨 潇,邓 平,陈思羽,李经典,王 徽,岳 洋,余争平,高 鹏,皮会丰 (陆军军医大学军事预防医学系军队劳动卫生学教研室/电磁辐射医学防护教育部重点实验室,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 基于代谢组学研究高压电击对皮肤的损伤效应,分析其造成的代谢差异,探究其致伤机理。**方法** 将16只SPF级C57BL/6J雄性小鼠分为电击组(头部皮肤电击处理)和对照组(头部皮肤电击声光刺激),观察2组小鼠处理后皮肤外观情况。通过组织HE染色、EVG染色、Masson染色分析电击导致的组织病理学改变。采用GC-MS和LC-MS代谢组学分析电击暴露后皮肤代谢谱及组织代谢物改变情况并进行差异代谢物分析。合并所得的差异代谢物,并进行KEGG富集分析。**结果** 高压电击后小鼠皮肤破损可至真皮层,表皮层部分增厚、掀起、分离,真皮层中皮肤附属器结构被破坏,大量炎症细胞浸润,肿胀明显,伴有充血,出现重度皮肤炎症反应,皮肤屏障功能受损。代谢组学分析提示,电击暴露后多出现代谢物改变。KEGG富集分析结果显示,电击显著影响癌症的中心碳代谢通路,戊糖磷酸路径,嘌呤代谢,甘氨酸、丝氨酸与苏氨酸代谢过程,氨基酸tRNA生物合成机制,甘油磷脂代谢路径,嘧啶代谢规律,糖酵解/糖异生,丙氨酸代谢过程,胰高血糖素信号通路等。**结论** 高压电击可导致皮肤深度破损,扰乱其能量代谢、氨基酸代谢,严重干扰其抗氧化和DNA修复系统功能。

[关键词] 电工作业;高压电击伤;皮肤损伤;代谢组学;KEGG富集分析

[中图分类号] R135.99 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-04-16

Study on the characteristics and mechanisms of skin damage in mice after high-voltage electric shock based on metabolomics

YANG Xiao, DENG Ping, CHEN Si-yu, LI Jing-dian, WANG Hui, YUE Yang, YU Zheng-ping, GAO Peng, PI Hui-feng (Department of Occupational Health, College of Preventive Medicine/Key Laboratory of Ministry of Education on Electromagnetic Radiation Protection, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the damage effect of high-voltage electric shock on skin based on metabolomics, analyze its metabolic differences, and explore its injury mechanism. **Methods** A total of 16 SPF C57BL/6J male mice were divided into the electric shock group (head skin received electric shock treatment) and control group (head skin received electric shock acoustic-optical stimulation), and the skin appearance after treatment of mice in the two groups was observed. The histopathological changes caused by electric shock were analyzed by

[基金项目] 重庆英才包干制项目(cstc2024ycjh-bgzxm0102);重庆市科卫联合医学科研项目(重大项目)(2023DBXM006)

[通信作者] 皮会丰,E-mail:pihuifeng2010@163.com

[14] Brabletz S, Schuhwerk CH, Brabletz T, et al. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression[J]. EMBO J, 2021, 40(18): e108647-e108657. doi: 10.15252/embj.2021108647.

[15] Li L, Xia S, Zhao Z, et al. EMP3 as a prognostic biomarker correlates with EMT in GBM[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 89-103. doi: 10.1186/s12885-023-11796-0.

[16] Kim JY, Hong N, Park S, et al. Jagged1 intracellular domain/SMAD3 complex transcriptionally regulates TWIST1 to drive glioma invasion[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(12): 822-834. doi: 10.1038/s41419-023-06356-0.

[17] Liu J, Zhu X, Gao L, et al. Expression and prognostic role of glia maturation factor-γ in gliomas[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15(3): 906762-906772. doi: 10.3389/fnmol.2022.906762.

[18] Fu Z, Chen Z, Ye J, et al. Identifying PLAUR as a pivotal gene of tumor microenvironment and regulating mesenchymal phenotype of glioblastoma[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(4): 840-857. doi: 10.3390/cancers16040840.

[19] Lu H, Cao LL, Ballout F, et al. Reflux conditions induce E-cadherin cleavage and EMT via APE1 redox function in oesophageal adenocarcinoma[J]. Gut, 2023, 73(1): 47-62. doi: 10.1136/gutjnl-2023-329455.

[20] Muniz-Bongeers LR, Mclain CB, Saxena M, et al. MMP2 and TLRs modulate immune responses in the tumor microenvironment[J]. JCI Insight, 2021, 6(12): e144913-e144927. doi: 10.1172/jci.insight.144913.

[21] Bao Z, Zeng W, Zhang D, et al. SNAI1 induces EMT and lung metastasis of tumours secreting CXCL2 to promote the invasion of M2-type immunosuppressed macrophages in colorectal cancer[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(7): 2867-2881. doi: 10.7150/ijbs.66854.

(编辑:龙小芬)

HE staining, EVG staining and Masson staining. GC-MS and LC-MS metabonomics were used to analyze the changes of skin metabolism spectrum and tissue metabolites after electric shock exposure, and the differential metabolites were analyzed. The obtained differential metabolites were combined and KEGG enrichment analysis was conducted. **Results** After high-voltage electric shock, the skin of mice could be damaged to the dermis, and the epidermis was partially thickened, lifted and separated. The structure of skin appendages in the dermis was destroyed, with a large number of inflammatory cells infiltrating and obvious swelling, accompanied by congestion, which led to severe skin inflammatory reaction and impaired skin barrier function. Metabonomics analysis suggested that the metabolites changed after electric shock exposure. KEGG enrichment analysis showed that electric shock significantly affected the central carbon metabolism pathway of cancer, pentose phosphate pathway, purine metabolism, glycine, serine and threonine metabolism processes, amino acid tRNA biosynthesis mechanism, glycerophospholipid metabolism pathway, pyrimidine metabolism pattern, glycolysis/gluconeogenesis, alanine metabolism process, glucagon signal pathway and so on. **Conclusion** High voltage electric shock can cause deep skin damage, disturb its energy metabolism and amino acid metabolism, and seriously interfere with its antioxidant and DNA repair system functions.

Keywords: electrician operation; high-voltage electric shock injury; skin damage; metabolomics; KEGG enrichment analysis

电击可导致皮肤烧伤,而高压电击伤可延伸到皮肤和更深的皮下脂肪[1],是一种相对少见但具有潜在破坏性的多系统损伤,其发病率和致死率高,发生场所具有明显的人群特征,大多数成人电击伤发生在工作场所,而儿童电击伤主要发生在家中[2]。据相关研究显示,发达国家电击伤发生率约为4%,我国电击伤发生率约为15%[3]。以上数据表明,我国电击伤,无论是病例数、住院患者比例,还是每年的发生率,都远高于发达国家和全球平均水平。成人电击伤已经成为由工作造成的创伤性死亡的第四大原因[4]。高压电击伤是高压电工作人员的主要职业危险因素。据统计,在与触电有关的工伤死亡中,42%是由于不恰当接触架空电缆造成的[5]。

皮肤作为人体最大的防御机制,能保障机体内部组织免受外界危害[6]。然而目前关于高压电击造成皮肤损伤的研究多集中在皮肤损伤表型,高压电击导致皮肤损伤的分子机制和潜在危害尚不明确[7-9]。皮肤中含有许多低分子量化合物,其中一些化合物完成特定的生理作用,而另一些则是代谢的副产物[10]。有研究探讨了电击伤后皮肤的伤口管理和治疗方案[11],但对于损害皮肤的代谢活动缺少清晰准确的科学论述。因此,为了更好地对高压电击伤进行有效治疗,本研究采用GC-MS和LC-MS联合开展代谢组学分析,通过检测小鼠电击皮肤的非靶向代谢组学筛选差异代谢物并分析其对应的代谢通路,与皮肤损伤组织病理分析进行对照,揭示可能的作用机制与潜在危害,探讨高压电击对小鼠皮肤病理损伤及血清代谢组学的影响,为进一步探索高压电击对皮肤的损伤效应提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

选取SPF级C57BL/6J雄性小鼠16只(6周龄,体质量20~25 g),饲养于温度20~25 ℃、湿度60%左右的通风鼠笼中。所有小鼠由陆军军医大学实验动物中心提供[动物生产许可证号:SCXK(渝)2022-0011;使用许可证号:SYXK(渝)2022-0018]。本研究的实验设计、实验过程及动物处死方法均经陆军军医大学实验动物福利伦理审查委员会审批(批准号:AMUWEC20226182)。

环保型脱蜡液、通用型组织固定液、HE染色套装、EVG染色套装、Masson染色套装购自赛默飞世尔科技(上海)公司;无水乙醇、二甲苯、中性树胶购自国药集团(上海)化学试剂有限公司。

1.2 分组处理

小鼠适应性饲养1周后随机分为电击组和对照组,每组8只。电击组:由于电流通过阻力最大的组织是骨骼[12],为了最大限度地探索高压电击对皮肤的损伤,故本研究选择小鼠头部皮肤作为电击处。自制小鼠固定器,将小鼠固定后用电击装置(型号K98,江苏柯林,输出电压20 kV)持续电击小鼠头部5 s,4%水合氯醛腹腔麻醉,取电击装置接触处皮肤作为组织样本,分为2份,1份置于4%多聚甲醛溶液中常温固定保存24 h以上,另1份迅速冷冻后于-80 ℃超低温冰箱中保存备用。

对照组:将小鼠固定后,使用电击装置进行声光刺激5 s,4%水合氯醛腹腔麻醉,将电极片接触处皮肤作为组织样本,分为2份,1份置于4%多聚甲醛溶液中常温固定保存24 h以上,另1份迅速冷冻后于-80 ℃超低温冰箱中保存备用。

将多聚甲醛固定保存的样本脱水,脱水后的组织透蜡15 min并包埋,将蜡块固定在病理切片机上进行

连续切片。

1.3 HE染色

将常温固定保存的组织样本切片依次放入脱蜡液Ⅰ、脱蜡液Ⅱ、无水乙醇Ⅰ、无水乙醇Ⅱ中，自来水清洗后进行HE染色，脱水封固，显微镜镜检，采集图像，分析不同组别间损伤细胞比例差异[12]。

1.4 EVG染色

将常温固定保存的组织样本切片依次放入脱蜡液Ⅰ、脱蜡液Ⅱ、无水乙醇Ⅰ、无水乙醇Ⅱ中，自来水清洗后进行EVG染色，脱水封固，显微镜镜检，采集图像，分析不同组别间的弹性纤维差异[14]。

1.5 Masson染色

将常温固定保存的组织样本切片依次放入脱蜡液Ⅰ、脱蜡液Ⅱ、无水乙醇Ⅰ、无水乙醇Ⅱ中，自来水清洗后进行Masson染色，脱水封固，显微镜镜检，采集图像分析不同组别间的胶原纤维差异[15]。

1.6 代谢组学分析

1.6.1 GC-MS分析 将低温保存的样本通过前处理后制成样品，使用DB-5MS毛细管柱（长度为30 m，外径为0.25 mm，内径为0.25 μm），载气采用高纯度的氦气（≥99.999%），流速设为1.0 mL/min。在260 ℃下，采用不分流进样于进样口加入1 μL样品，并设置5 min的延迟质谱采集，避免溶剂峰干扰。程序升温过程：先以60 ℃的初始温度保持30 s，随后以8 ℃/min的速率递增到125 ℃；然后以8 ℃/min的速率升温到210 ℃，15 ℃/min的速率增至270 ℃；再以20 ℃/min的速率升温到305 ℃，保持5 min。电离方式选用电子轰击离子源，离子源温度设为230 ℃，四极杆温度为150 ℃，电子能量为70 eV。扫描方式选择全扫描模式，质谱扫描范围设为50~500 m/z。

1.6.2 LC-MS分析 使用ACQUITY UPLC HSS T3（100 mm×2.1 mm，1.8 μm）色谱柱，柱温设为45 ℃，流动相A为水（含有0.1%甲酸）、流动相B为乙腈（含0.1%甲酸），流速为0.35 mL/min，进样量为2 μL。离子源选择电喷雾电离源，对样品分别进行正负离子模式的质谱信号采集。

1.7 代谢组学数据分析及统计学处理

使用AbfConverter软件将质谱原始数据转化为Abf格式，借助MS-DIAL和Progenesis QI软件进行基线过滤、峰识别、积分、保留时间校正、峰对齐和归一化处理；使用R软件进行深入分析，其中采用无监督的主成分分析（principal components analysis, PCA）来展示样本间的总体分布情况及分析过程的稳定性；然后使用有监督的正交偏最小二乘法分析（orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA）来探究各组间差异代谢物。将得到的差异代谢物在LUG数据库、EMBD数据库和KEGG数据库中进行检索与确认。

筛选具有显著差异的代谢物（$P<0.05$且FC>2），并提取其KEGG化合物ID，将差异代谢物映射至KEGG数据库的代谢通路，利用KEGG Mapper完成通路归属，采用超几何检验评估各通路中差异代谢物的富集显著性，并通过FDR校正筛选$P<0.05$的显著通路，绘制通路图，标注差异代谢物在通路中的位置及表达趋势。

使用SPSS 27.0软件进行统计学分析，数据均以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 电击暴露皮肤损伤观察

电击后小鼠皮肤部分区域出现红肿、红疹、破溃等皮肤破损现象，严重者伴有渗出物，见图1。

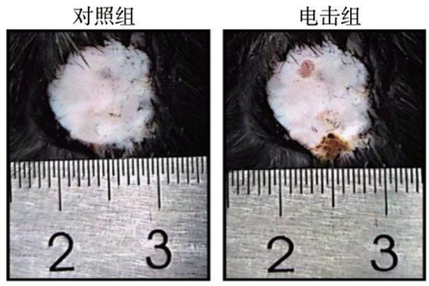


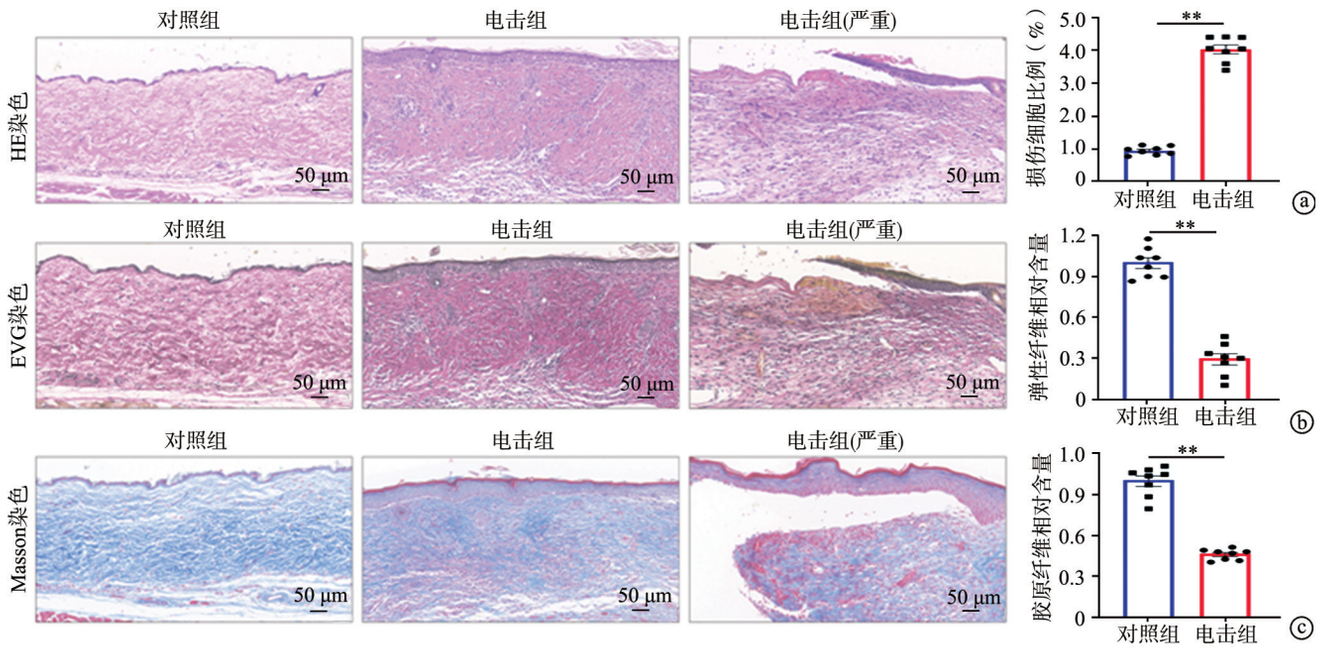
图1 电击暴露皮肤损伤情况

2.2 电击暴露皮肤组织病理学损伤分析

电击组可见皮肤破损至真皮层，表皮层部分增厚、掀起、分离，真皮层中皮肤附属器结构被破坏，大量炎症细胞浸润，细胞核增大，核质比升高，损伤细胞比例明显增加（图2a）。EVG染色结果显示，电击组皮肤弹性纤维相对含量减少、分布紊乱（图2b）。Masson染色显示，与对照组相比，电击组皮肤胶原纤维相对含量显著下降（图2c）。

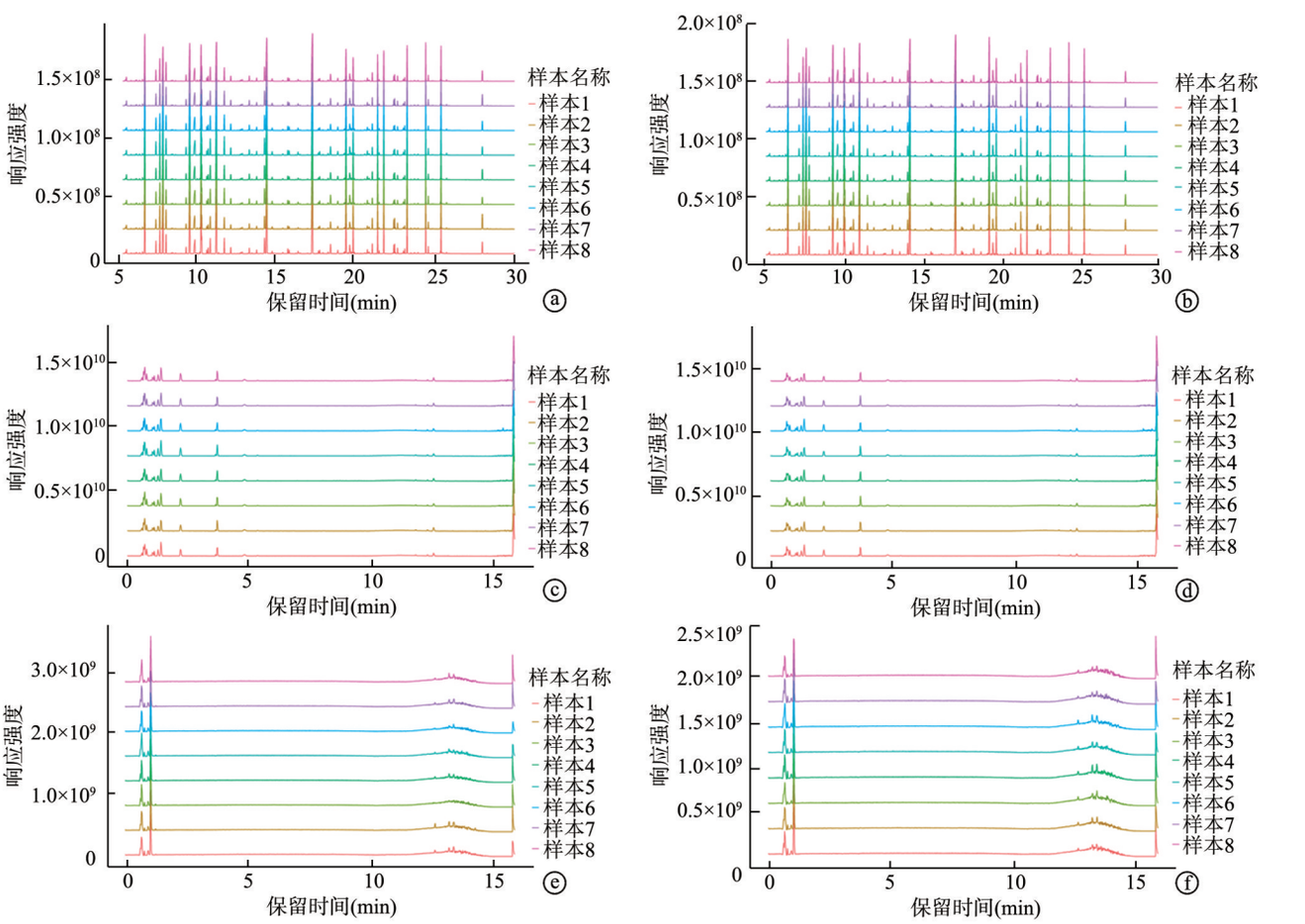
2.3 GC-MS和LC-MS分析电击暴露后的皮肤代谢谱改变

GC-MS分析和LC-MS分析（包括正离子模式和负离子模式），代谢谱各色谱峰的响应强度和保留时间基本重叠，说明在整个实验过程中仪器误差引起的变化较小，对照组及电击组样品质谱分析结果完整，数据可信度高（图3）。



a:HE染色检测损伤细胞变化;b:EVG染色检测弹力纤维变化;c:Masson染色检测胶原纤维变化 **:$P<0.01$

图2 电击暴露导致皮肤组织病理学改变



a:对照组GC-MS的总离子流图叠加图;b:电击组GC-MS的总离子流图叠加图;c:对照组LC-MS的正离子模式基峰色谱叠加图;d:电击组LC-MS的正离子模式基峰色谱叠加图;e:对照组LC-MS的负离子模式基峰色谱叠加图;f:电击组LC-MS的负离子模式基峰色谱叠加图

图3 2组GC-MS和LC-MS相关图

2.4 代谢组学分析电击暴露后皮肤组织代谢物改变

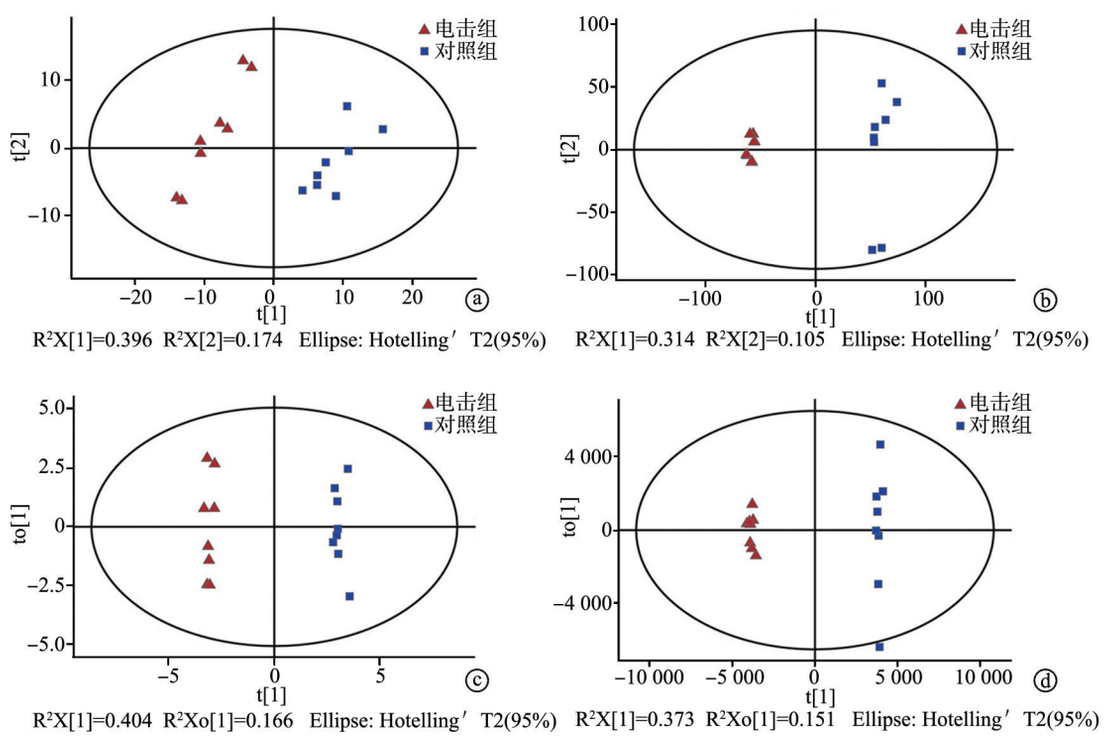
PCA结果显示,在GC-MS、LC-MS模式下,对照组和电击组样本显著分离,表明电击暴露导致皮肤代谢谱发生显著改变(图4a、b)。OPLS-DA模型显示,在GC-MS、LC-MS模式下,电击可导致皮肤发生显著的代谢紊乱(图4c、d)。

2.5 OPLS-DA模型验证

GC-MS代谢组学模型的R^2=0.841(Q^2=−0.543),LC-MS代谢组学模型的R^2=0.866(Q^2=−0.391),其置换检验回归线与纵轴交点均显著低于原始模型参数(图5a、b),表明OPLS-DA模型具有较好的稳定性和预测能力。进一步分析发现,GC-MS与LC-MS代谢组学的R^2X指标分别为0.404和0.373,且正相关代谢物(分布于右上象限)与负相关代谢物(聚集于左下象限)均显著偏离中心区域(图5c、d),提示代谢物差异。综合置换检验与S型曲线分析结果,本研究构建的计算模型未出现过拟合现象,所得数据能准确表征电击暴露引发的皮肤组织代谢重编程特征。

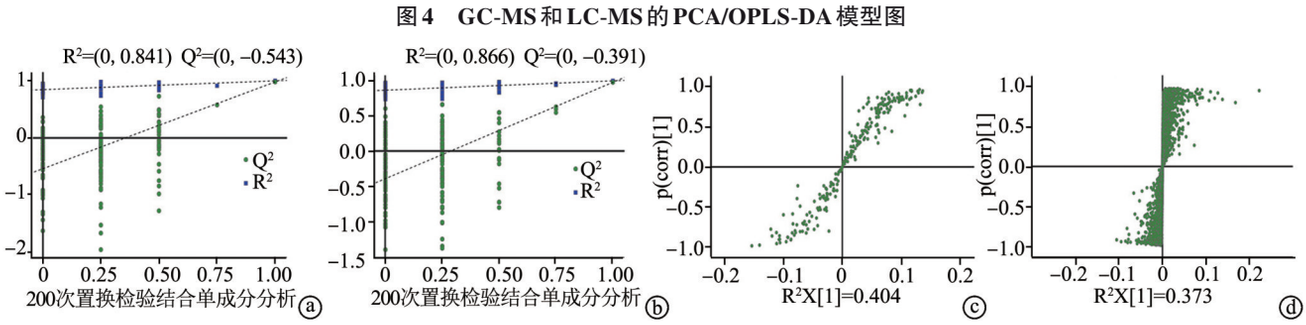
2.6 差异代谢物分析

GC-MS与LC-MS分析鉴定到的差异代谢物主要集中在氨基酸、肽和类似物类(GC-MS:32.84%;LC-MS:21.20%),碳水化合物及碳水化合物结合物类(GC-MS:23.88%;LC-MS:7.49%),见图6a、b。火山图结果显示,GC-MS方法筛选出84个差异代谢物,其中28个表达上调,56个表达下调(图6c);LC-MS方法筛选出467个差异代谢物,其中223个表达上调,244个表达下调(图6d)。差异代谢物聚类分析结果显示,GC-MS及LC-MS得到的代谢物在组内都有非常相似的差异表达模式,而对照组与电击组间聚类差异明显。



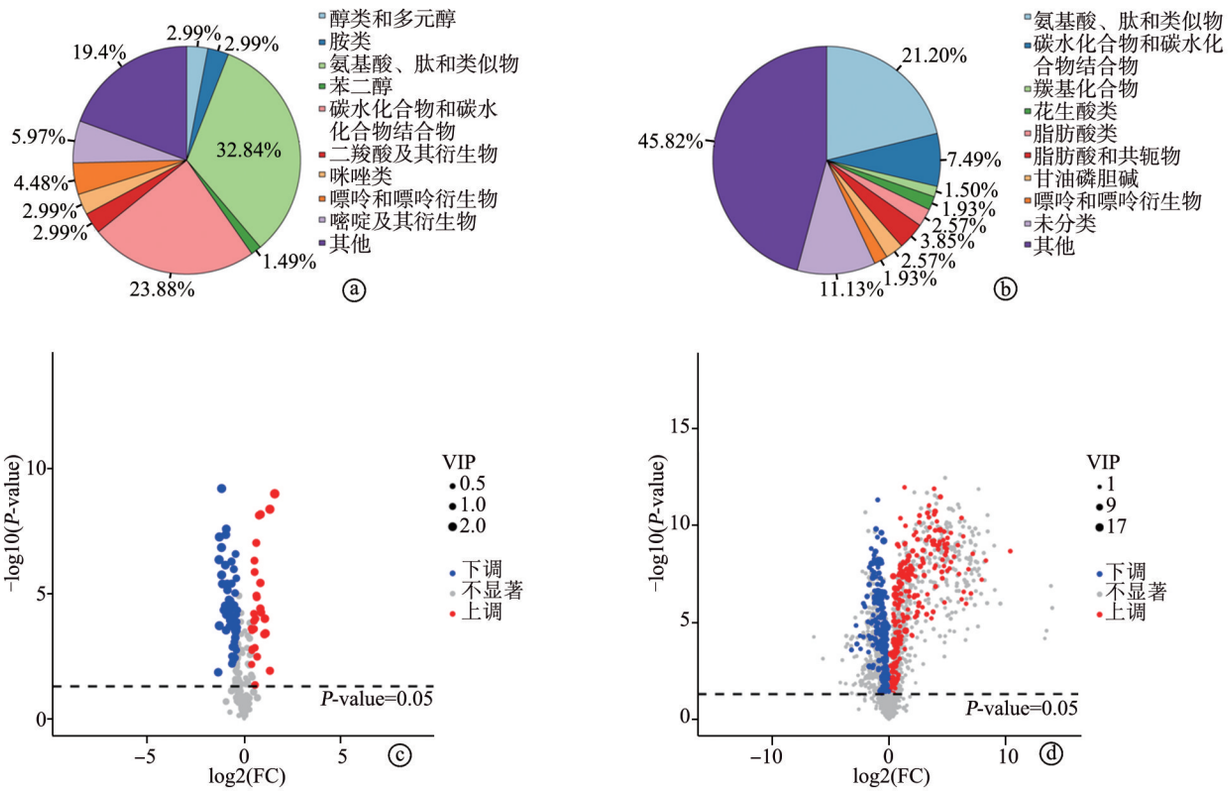
a:GC-MS PCA;b:LC-MS PCA;c:GC-MS OPLS-DA分析;d:LC-MS OPLS-DA分析

图4 GC-MS和LC-MS的PCA/OPLS-DA模型图



a:GC-MS置换检验;b:LC-MS置换检验;c:GC-MS Splot图;d:LC-MS Splot图

图5 GC-MS和LC-MS模型验证和Splot图



a:GC-MS 差异代谢物 subclass 分类图;b:LC-MS 差异代谢物 subclass 分类图;c:GC-MS 火山图;d:LC-MS 火山图

图6 GC-MS和LC-MS差异代谢物

2.7 代谢通路富集分析

KEGG 富集分析显示,电击显著影响了癌症的中心碳代谢通路,戊糖磷酸途径,嘌呤代谢,甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢过程,氨基酸 tRNA 生物合成机制,甘油磷脂代谢路径,嘧啶代谢规律,糖酵解/糖异生,丙氨酸代谢过程,胰高血糖素信号通路等(图7)。

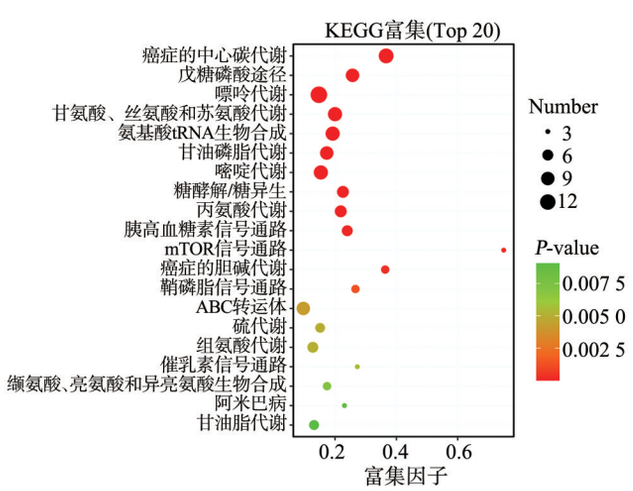


图7 代谢通路KEGG富集分析

3 讨论

电击伤是高压电工作业的主要职业危险因素,其潜在破坏性大,伤死率高,发生率呈逐年递增的趋势,在发展中国家中高达20%[5]。既往研究显示,电击产生的高温可导致表皮和真皮层组织坏死,形成焦痂或炭化,还可引发真皮层小血管的凝固性坏死、血管内皮细胞肿胀、线粒体破坏,甚至出现血管壁纤维蛋白样坏死,形成微血管内血栓进一步加重组织坏死;且真皮层可见嗜酸性粒细胞浸润,其可释放白细胞五烯等炎性介质引发血管炎;此外,部分病例可能因抗原(如Dsg3蛋白)暴露引发自身免疫反应,导致天疱疮等继发性皮肤病[16]。

本研究通过构建电击伤小鼠模型,首次基于代谢组学技术探讨电击所致小鼠皮肤损伤效应,结果显示,电击组小鼠皮肤代谢物发生明显改变,显著影响能量代谢、脂质代谢、抗氧化防御和DNA修复系统相关代谢物的表达,与既往研究结果一致[17]。本研究发现,电击组小鼠皮肤出现局部表皮层与真皮层分离现象及大量炎症细胞弥漫性浸润、组织间质明显水肿、弹性纤维分布紊乱、胶原纤维减少等重度炎症反应现象,且表皮屏障功能已受到严重损害。

本研究通过代谢组学分析发现,电击组小鼠皮肤戊糖磷酸途径及糖酵解/糖异生代谢发生显著改变,提示电击对皮肤细胞的能量代谢产生剧烈影响。既往

研究表明,糖酵解途径与炎症反应密切相关,炎症反应会激活包括核因子κB在内的多种转录因子,从而促进糖酵解活性;而糖酵解也可能通过产生活性醛诱导氧化剂应激依赖性炎症反应,从而对炎症转录因子产生正反馈作用[18]。有研究显示,热损伤导致ATP生成减少、乳酸堆积,可能引发糖酵解与线粒体功能紊乱,进一步抑制代谢修复。因此,糖酵解途径的激活可能是电击诱导皮肤发生严重炎症反应的重要原因,也是预防电击导致皮肤严重损伤的关键靶点[19-21]。

本研究同时发现,电击显著干扰戊糖磷酸途径,进一步诱导氧化应激相关通路发生显著改变,抗氧化防御系统受到影响,这也可能是炎症发生的重要原因之一。本研究发现,电击还可显著扰乱嘌呤代谢,嘌呤通过黄嘌呤降解为尿酸会产生活性氧,从而影响细胞的氧化还原平衡。氨基酸作为蛋白质的基本组成单位,对皮肤的功能和外观起着重要作用[22]。本研究发现,甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢受到电击暴露的显著影响,这可能与电击导致的皮肤表皮层、真皮层损伤有关。

综上所述,高压电击可以导致皮肤发生严重损伤、皮肤屏障遭到破坏,并且会显著扰乱皮肤的能量代谢、氨基酸代谢,影响其抗氧化和DNA修复系统功能,但具体影响及其分子机制仍有待深入探讨。

[参考文献]

[1] Jain S, Bandi V. Electrical and lightning injuries[J]. Crit Care Clin, 1999,15(2):319-331. doi:10.1016/s0749-0704(05)70057-9.

[2] Koumbourlis AC. Electrical injuries[J]. Crit Care Med, 2002, 30(11Suppl):S424-S430. doi:10.1097/00003246-200211001-00007.

[3] 谢卫国. 电烧伤防治:百尺竿头仍需努力[J]. 中华烧伤杂志,2017,33(12):728-731. doi:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.12.002.

[4] Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide:a systematic review[J]. Burns, 2017,43(2):249-257. doi:10.1016/j.burns.2016.08.013.

[5] Salehi SH, Sadat Azad Y, Bagheri T, et al. Epidemiology of occupational electrical injuries[J]. J Burn Care Res, 2022, 43(2):399-402. doi:10.1093/jbcr/irab171.

[6] Luo R, Dai J, Zhang J, et al. Accelerated skin wound healing by electrical stimulation[J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(16):e2100557. doi:10.1002/adhm.202100557.

[7] Daskal Y, Beicker A, Dudkiewicz M, et al. High voltage electric injury:mechanism of injury, clinical features and initial evaluation[J]. Harefuah, 2019,158(1):65-69.

[8] Hörburger D, Schmidt E, Henz S. Electrical accidents[J]. Praxis, 2023,112(7/8):426-430. doi:10.1024/1661-8157/a004046.

[9] Zack F, Schau H, Dalchow A, et al. Lesions and characteristic injury patterns caused by high-voltage fault arcs[J]. Int J Legal Med, 2020, 134(4):1353-1359. doi:10.1007/s00414-019-02173-3.

[10] Elpa DP, Chiu HY, Wu SP, et al. Skin metabolomics[J]. Trends Endocrinol Metab, 2021, 32(2):66-75. doi:10.1016/j.tem.2020.11.009.

[11] Li H, Tan J, Zhou J, et al. Wound management and outcome of 595 electrical burns in a major burn center[J]. J Surg Res, 2017, 214:182-189. doi:10.1016/j.jss.2017.02.032.

[12] Friedstat J, Brown DA, Levi B. Chemical, electrical, and radiation injuries[J]. Clin Plast Surg, 2017, 44(3):657-669. doi:10.1016/j.cps.2017.02.021.

[13] He X, Duan X, Liu J, et al. The antiinflammatory effects of XuefuZhuyu decoction on C3H/HeJ mice with alopecia areata[J]. Phytomedicine, 2021, 81:153423. doi:10.1016/j.phymed.2020.153423.

[14] Biswas T, Suzuki H, Ishikawa M, et al. Generative adversarial network based digital stain conversion for generating RGB EVG stained image from hyperspectral H&E stained image[J]. J Biomed Opt, 2023, 28(5):056501. doi:10.1117/1.JBO.28.5.05650.

[15] Sundaram C, Shantveer GU, Umabala P, et al. Diagnostic utility of melanin production by fungi:study on tissue sections and culture smears with Masson-Fontana stain[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2014,57(2):217-222. doi:10.4103/0377-4929.134666.

[16] Tan SR, McDermott MR, Castillo CJ, et al. Pemphigus vulgaris induced by electrical injury[J]. Cutis, 2006,77(3):161-165.

[17] Masutin V, Kersch C, Schmitz-Spanke S. A systematic review:metabolomics-based identification of altered metabolites and pathways in the skin caused by internal and external factors[J]. Exp Dermatol, 2022,31(5):700-714. doi:10.1111/exd.14529.

[18] Brandes RP, Rezende F. Glycolysis and inflammation:partners in crime![J]. Circ Res, 2021, 129(1):30-32. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319447.

[19] Randhawa M, Southall M, Samaras ST. Metabolomic analysis of sun exposed skin[J]. Mol Biosyst, 2013,9(8):2045-2050. doi:10.1039/c3mb25537a.

[20] Kuehne A, Emmert H, Soehle J, et al. Acute activation of oxidative pentose phosphate pathway as first-line response to oxidative stress in human skin cells[J]. Mol Cell, 2015,59(3):359-371. doi:10.1016/j.molcel.2015.06.017.

[21] Randhawa M, Sangar V, Tucker-Samaras S, et al. Metabolic signature of sun exposed skin suggests catabolic pathway overweighs anabolic pathway[J]. PLoS One, 2014,9(3):e90367. doi:10.1371/journal.pone.0090367.

[22] Solano F. Metabolism and functions of amino acids in the skin[J]. Adv Exp Med Biol, 2020,1265:187-199. doi:10.1007/978-3-030-45328-2_11.

(编辑:贺绍梅)