基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003545

氟苯尼考影响子宫内膜基质细胞蜕膜化的功能研究

何佳仪，代德贤，李伟轲，高茹菲，王应雄，龙　菁
（重庆医科大学公共卫生学院教育部生殖与发育国际合作联合实验室，重庆　400016）

【摘　要】**目的**：探究氟苯尼考（florfenicol，FLO）暴露对蜕膜化的影响及线粒体在其中发挥的作用。**方法**：构建FLO暴露的原代小鼠蜕膜基质细胞（mouse decidual stromal cells，mDSCs）模型，经FLO（1.56、6.25、25.00 μg/mL）暴露后，采用鬼笔环肽染色法观察细胞形态变化，采用Western blot检测蜕膜化标志分子HOXA10表达以分析FLO对蜕膜化的影响；采用流式细胞术检测细胞凋亡，采用Western blot检测细胞增殖标志分子PCNA表达以分析FLO对蜕膜化过程中细胞增殖、凋亡的影响；采用荧光探针Mito-tracker Red观察线粒体形态，采用免疫荧光检测线粒体外膜标志蛋白TOMM20表达并检测ATP水平以分析FLO对蜕膜基质细胞线粒体功能的影响。**结果**：25.00 μg/mL FLO暴露导致细胞形态异常，蜕膜化标志分子HOXA10表达降低（P=0.002），细胞凋亡水平增加，细胞增殖能力降低；进一步发现FLO暴露后线粒体外膜标志蛋白TOMM20表达降低（P=0.010）、线粒体形态异常和ATP水平降低（P=0.003）。**结论**：25.00 μg/mLFLO暴露可能与线粒体功能打破mDSCs的细胞增殖、凋亡平衡，损伤蜕膜化进程有关。

【关键词】氟苯尼考；蜕膜化；子宫内膜基质细胞；线粒体
【中图分类号】R715.3　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-01-08

Impact of florfenicol on decidualization of endometrial stromal cells

He Jiayi，Dai Dexian，Li Weike，Gao Rufei，Wang Yingxiong，Long Jing
（*Joint International Research Laboratory of Reproduction and Development of the Ministry of Education of China，School of Public Health，Chongqing Medical University*）

【**Abstract**】***Objective***：To investigate the impact of florfenicol（FLO）exposure on decidualization and the role of mitochondria in this process. ***Methods***：Primary mouse decidual stromal cells（mDSCs）were used to establish a model of FLO exposure. After exposure to FLO（1.56，6.25，and 25.00 μg/mL），Phalloidin staining was used to observe cell morphology；Western blot was used to measure the expression of HOXA10，a maker molecule for decidualization；and investigate the influence of FLO on cell proliferation and apoptosis during decidualization；the fluorescent probe Mito-tracker Red was used to observe mitochondrial morphology；immunofluorescence assay was used to measure the expression of TOMM20，a marker protein for outer mitochondrial membrane，and the level of ATP to observe the influence of FLO on mitochondrial function in mDSCs. ***Results***：Exposure to 25.00 μg/mL FLO led to abnormal cell morphology，reduced the expression of the marker molecule for decidualization HOXA10（P=0.002），promoted apoptosis，and inhibited cell proliferation. Further analysis showed a reduction in the expression of marker protein for outer mitochondrial membrane TOMM20（P=0.010），abnormal mitochondrial morphology，and a reduction in the level of ATP（P=0.003）. ***Conclusion***：Exposure to 25.00 μg/mL FLO may disrupt the balance between the proliferation and apoptosis of mDSCs and damage the decidualization process，which is associated with mitochondrial function.

【**Key words**】florfenicol；decidualization；endometrial stromal cells；mitochondria

氟苯尼考（florfenicol，FLO）作为一种新型抗生素，因能替代有严重不良反应的氯霉素而得到广泛应用[1]。研究发现FLO具有明显的生殖毒性，不仅损伤哺乳动物生殖能力、影响后代存活率，而且孕期母体持续性接触FLO会对母体和胎儿造成影响，但其机制仍有待补充[2-5]。

小鼠子宫内膜蜕膜化过程是指早期妊娠阶段，小鼠子宫内膜基质细胞（mouse endometrial stromal cells，mESCs）在激素的精确调节下，体积增大并快速增殖，分化为小鼠蜕膜基质细胞（mouse decidual stromal cells，mDSCs）[6,11]。增殖和凋亡平衡是蜕膜化顺利进行的关键因素之一，这种平衡被打破可能

作者介绍：何佳仪，Email：2021110012@stu.cqmu.edu.cn，研究方向：孕早期子宫内膜蜕膜反应机制研究。
通信作者：龙　菁，Email：longjing@cqmu.edu.cn。
基金项目：重庆市自然科学基金资助项目（编号：CSTB2023NSCQ-BHX0079）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240717.0955.016（2024-07-19）

会导致蜕膜化异常，产生流产、早产和胎儿死亡等严重后果[7]。已有研究发现FLO能抑制胚胎干细胞的增殖和分化进而影响鸡胚胎发育并诱导早期胚胎死亡[8]。然而，FLO与蜕膜化的关系尚不完全清楚。

线粒体是细胞的能量工厂，参与细胞生长、增殖、分化、信号传导及细胞死亡等过程[9]。子宫内膜基质细胞蜕膜化是一个需要大量ATP的过程，因此线粒体在蜕膜化过程中发挥着至关重要的作用[10]。研究表明FLO可以抑制细菌和线粒体蛋白的合成，降低线粒体膜电位，影响ATP水平及产生明显的细胞毒性[5]。然而，在子宫内膜基质细胞蜕膜化过程中，FLO是否会影响其线粒体功能，有待进一步研究。

鉴于此，本课题组构建了FLO暴露的原代小鼠子宫内膜基质细胞体外诱导蜕膜化模型，探究FLO暴露对蜕膜化的影响及线粒体在其中发挥的作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

FLO为中国MCE公司产品；无酚红DMEM/F-12培养基、胰蛋白酶、雌二醇、孕酮、牛血清蛋白和鬼笔环肽为美国Sigma公司产品；胶原酶Ⅱ、Ⅱ型中性蛋白酶为中国索莱宝公司产品；4%多聚甲醛、HBSS、HRP-羊抗兔IgG和HRP-羊抗小鼠IgG为中国博士德生物工程有限公司产品；FITC标记羊抗兔IgG、RIPA裂解液、BCA蛋白浓度检测试剂盒、ATP检测试剂盒为中国碧云天公司产品；HOXA10为美国Santa公司产品；PCNA、TOMM20为中国proteintech公司产品；凝胶成像仪为美国Bio-Rad公司产品；激光共聚焦显微镜为日本Nikon公司产品。

1.2 mESCs分离与处理

昆明小鼠（8~10周龄，25~30 g）购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司，饲养于重庆医科大学动物实验中心。经重庆医科大学伦理委员会批准（IACUC-CQMU-2023-12052）后依据实验动物伦理和福利标准按照已有报道分离与培养mESCs，具体步骤如下。使用吸入过量二氧化碳窒息法处死昆明鼠后取出子宫，HBSS清洗后加入酶Ⅰ（Ⅱ型中性蛋白酶和胰蛋白酶配置）剪碎子宫，酶Ⅰ消化2.5 h。离心后加入酶Ⅱ（胶原酶Ⅱ配置）置于37 ℃消化30 min，过滤后离心2次，加入培养基重悬后种板。细胞培养12 h后加入10 nmol/L雌二醇和1 μmol/L的孕酮处理48 h进行蜕膜化诱导。根据文献报道本课题组分别加入1.56、6.25、25.00 μg/mL FLO[5,7]，构建FLO暴露的原代小鼠子宫内膜基质细胞体外诱导蜕膜化模型。

1.3 ATP检测

按照上述方法构建FLO暴露的原代小鼠子宫内膜基质细胞体外诱导蜕膜化模型，细胞处理48 h后根据ATP检测试剂盒配置不同浓度的标准曲线，然后配置ATP检测工作液（ATP检测试剂稀释液：ATP检测试剂=1∶9），每孔加入200 μL ATP裂解液充分吹打后使用4 ℃离心机离心，离心后取上清。每个检测孔加入100 μL ATP工作液，室温放置3~5 min后每个检测孔加入20 μL样本，立刻用化学发光仪检测RLU值。再使用BCA试剂盒检测蛋白浓度，用RLU值除以样本的蛋白浓度，得到样本ATP水平。

1.4 Western blot

按照上述方法构建FLO暴露的原代小鼠子宫内膜基质细胞体外诱导蜕膜化模型，细胞处理48 h后加入适量RIPA裂解液，裂解15 min后100 ℃煮15 min，BCA试剂盒测定蛋白浓度。根据蛋白浓度上样。配置10% SDS-PAGE分离胶进行电泳，将蛋白质转移到PVDF膜上，封闭后孵育一抗（HOXA10、PCNA），4 ℃过夜后洗涤3次，孵育二抗，再洗涤后使用凝胶成像系统成像。

1.5 免疫荧光

按照上述方法构建FLO暴露的原代小鼠子宫内膜基质细胞体外诱导蜕膜化模型，细胞处理48 h后加入4%多聚甲醛固定，洗涤后滴加一抗（TOMM20）于4 ℃过夜，洗涤后滴加荧光二抗（FITC标记羊抗兔）避光孵育1 h。再次洗涤后滴加含DAPI的抗荧光猝灭剂，使用激光共聚焦显微镜观察细胞并拍摄成像。

1.6 Mito-tracker red染色

按照上述方法构建FLO暴露的原代小鼠子宫内膜基质细胞体外诱导蜕膜化模型，细胞处理48 h后将0.5 μL Mito-tracker red母液加入5 mL无血清培养基中，得到100 mmol/L Mito-tracker red工作液。洗涤细胞后取适量工作液，于37 ℃避光孵育30 min，清洗后使用激光共聚焦显微镜观察细胞并拍摄成像。

1.7 流式细胞术检测FLO对mDSCs细胞凋亡的影响

将细胞接种于6孔板后，按照上述方法构建FLO暴露的原代小鼠子宫内膜基质细胞体外诱导蜕膜化模型，细胞处理48 h后使用PBS清洗细胞，然后胰酶消化细胞，离心、重悬2次后加入500 μL PBS重悬细胞，立即使用流式细胞仪检测细胞凋亡水平。

1.8 统计学方法

使用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析。多组间样本比较：当参数符合正态分布、方差齐时，运用One-way ANOVA方法进行比较。当参数符合正态分布、方差不齐时，运用Tamhane's T2方法进行比较；当参数不符合正态分布时，运用Kruskal-Wallis方法进行比较。使用GraphPad Prism 8.0进行数据可视化处理，数据以平均值±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 FLO损伤子宫内膜基质细胞蜕膜化进程

首先，构建了原代小鼠子宫内膜基质细胞体外诱导蜕膜化模型，采用雌二醇、孕酮将小鼠子宫内膜基质细胞诱导为小鼠子宫蜕膜基质细胞（mDSCs）。根据已有文献报道，采用1.56、6.25、25.00 μg/mL FLO[5,7]暴露48 h后，检测FLO对子宫

内膜基质细胞蜕膜化的影响。鬼笔环肽染色结果显示，与对照组相比，1.56、6.25 μg/mL 剂量组 mDSCs 的细胞形态未见明显改变，25.00 μg/mL 剂量组的子宫蜕膜基质细胞形态异常（图 1）。

采用 Western Blot 对蜕膜化标志分子 HOXA10 的表达进行检测。结果显示，与对照组相比，25.00 μg/mL 剂量组 HOXA10 的表达显著降低（图 2A、B，F=4.695、P=0.002）。

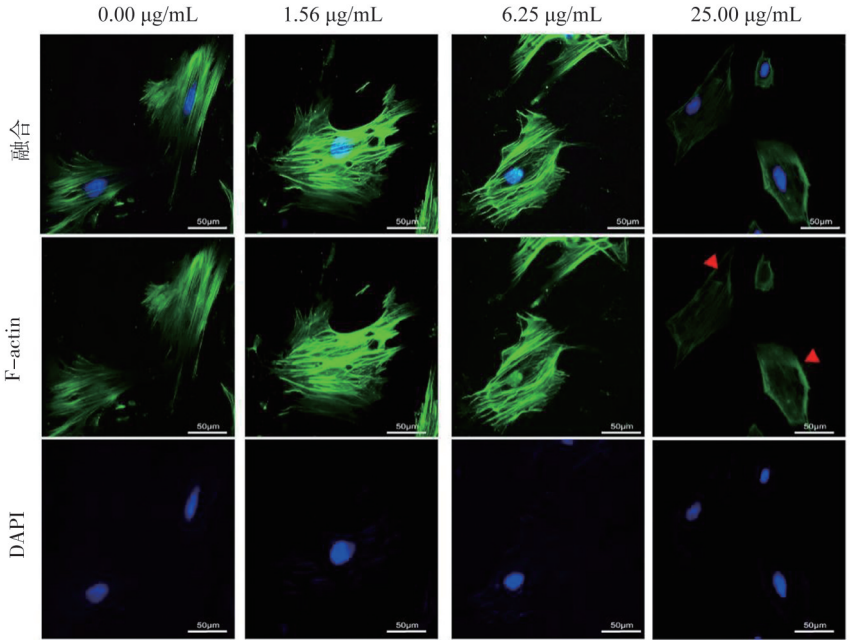
2.2　FLO 暴露导致子宫内膜基质细胞蜕膜化过程中的细胞增殖、凋亡紊乱

蜕膜化伴随着子宫内膜基质细胞的增殖与凋亡等一系列过程，本课题组检测 FLO 暴露对其增殖、凋亡的影响[8]。流式细胞术结果显示，与对照组相比，1.56 和 6.25 μg/mL 剂量组的细胞凋亡水平（早期凋亡细胞与晚期凋亡细胞之和）未见明显差异，25.00 μg/mL 剂量组的细胞凋亡水平显著增加（图 3A、B，F=0.2395、P=0.024）。

随后，本课题组采用 Western blot 对细胞增殖标志分子进行进一步检测。结果显示，FLO 暴露 48 h 后，增殖相关分子 PCNA 的表达在 25.00 μg/mL 剂量组显著降低（图 4A、B，F=1.306、P=0.039）。以上结果提示，25.00 μg/mL FLO 暴露抑制 mDSCs 细胞增殖，并促进其凋亡，导致蜕膜化损伤。

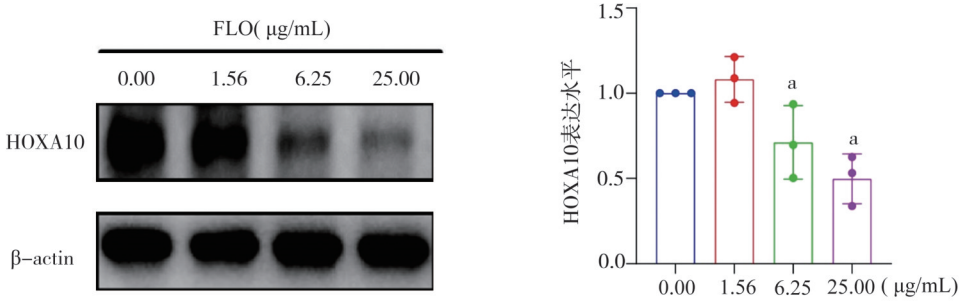
2.3　FLO 暴露损伤子宫内膜基质细胞蜕膜化过程中的线粒体功能

蜕膜化过程需要大量能量，而线粒体是机体能量释放的重要场所，本研究进一步探究 FLO 暴露对 mDSCs 线粒体功能的影响[1,9]。TOMM20 免疫荧光结果显示，与对照组相比，25.00 μg/mL 剂量组荧光强度降低（图 5A、B，F=1.897、P=0.010）。采用 Mito-tracker Red 对线粒体进行荧光染色发现，与对照组相比，25.00 μg/mL 剂量组的线粒体形态异常，呈短棒状或颗粒状（图 6A）。此外，与对照组相比，25.00 μg/mL 剂量组的 ATP 水平降低（图 6B，F=3.971、P=0.003）。以上结果提示，25.00 μg/mL FLO 暴露导致的蜕膜化损伤与线粒体功能障碍密切相关。



注：0.00、1.56、6.25、25.00 μg/mL FLO 暴露后细胞骨架免疫荧光染色结果。蓝色：DAPI，绿色：F-actin，红色箭头：形状异常细胞；标尺为 50 μm

图 1　不同浓度 FLO 处理后 mDSCs 的细胞形态



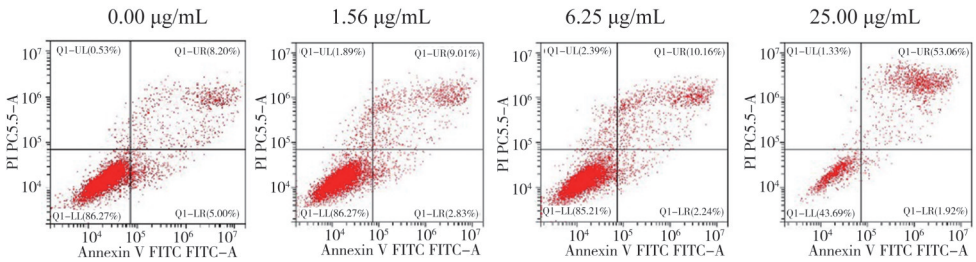
注：0.00、1.56、6.25、25.00 μg/mL FLO暴露后蜕膜化标志分子HOXA10和内参β-actin蛋白表达量电泳图和对比图，n=3

A. 各组中HOXA10的蛋白表达

注：a，与对照组比较，P<0.05

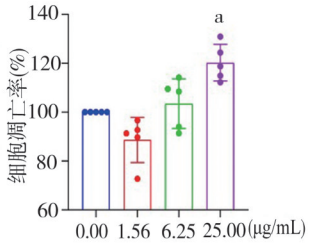
B. 各组中HOXA10蛋白相对表达量

图 2　不同浓度 FLO 处理后 HOXA10 的蛋白表达量



注：0.00、1.56、6.25、25.00 μg/mL FLO暴露后流式细胞术检测细胞凋亡水平

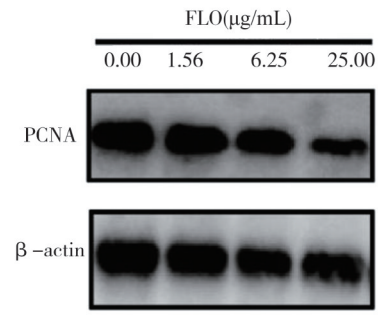
A. 各组FLO暴露后的细胞凋亡水平



注: 早期凋亡和晚期凋亡之和占总细胞数量的百分比, n=5；a, 与对照组比较, $P<0.05$

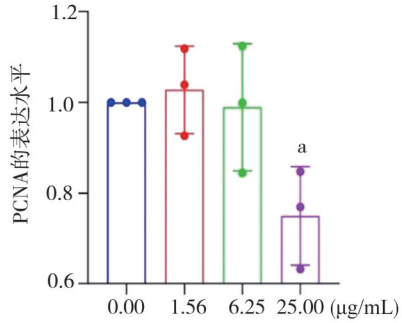
B. 细胞凋亡率

图3　不同浓度FLO处理的mDSCs流式细胞术检测



注：0.00、1.56、6.25、25.00 μg/mL FLO暴露后细胞增殖相关分子PCNA和内参β–actin蛋白表达量电泳图和对比图，n=3

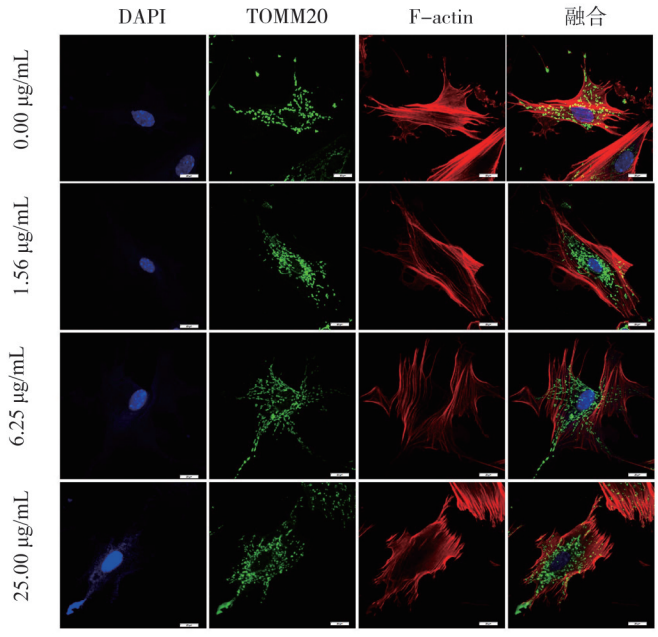
A. 各组中PCNA的蛋白表达



注：a，与对照组比较，$P<0.05$

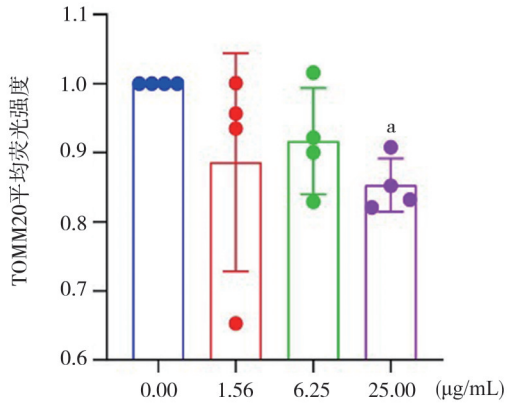
B. 各组中PCNA蛋白表达相对量

图4　增殖相关分子的蛋白表达情况



注：0.00、1.56、6.25、25.00 μg/mL FLO暴露后mDSCs的免疫荧光染色图；蓝色：DAPI；绿色：TOMM20；红色：F–actin；标尺为20 μm

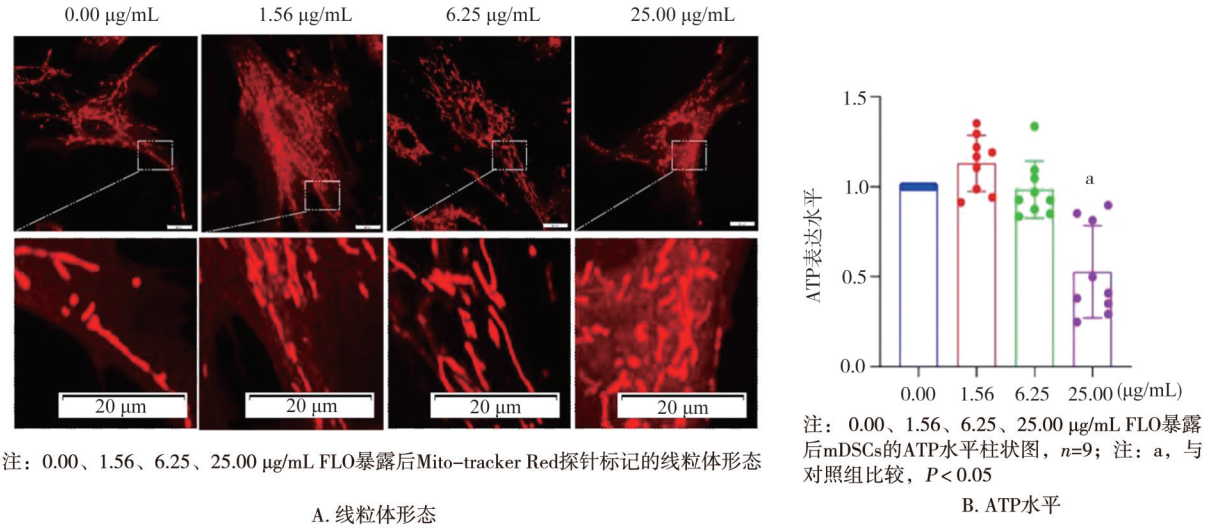
A. FLO暴露后mDSCs的免疫荧光染色图



注：0.00、1.56、6.25、25.00 μg/mL FLO暴露后mDSCs TOMM20的平均荧光强度柱状图，n=4，a，与对照组比较，$P<0.05$

B. TOMM20平均荧光强度

图5　不同浓度FLO处理后mDSCs TOMM20的表达情况



注：0.00、1.56、6.25、25.00 μg/mL FLO暴露后Mito-tracker Red探针标记的线粒体形态

A. 线粒体形态

注：0.00、1.56、6.25、25.00 μg/mL FLO暴露后mDSCs的ATP水平柱状图，n=9；注：a，与对照组比较，$P<0.05$

B. ATP水平

图6　不同浓度FLO处理对mDSCs的线粒体形态和ATP水平的影响

3　讨　论

抗生素广泛应用于养殖业和畜牧业等领域，以应对动物疾病的预防和治疗需求。随着人口增长和生活条件的变迁，抗生素的使用量随之增加，从而增加了人类接触抗生素的机会[12]。人类可以通过药物、皮肤、吸入摄入、饮食摄入等接触抗生素，与短期内通过治疗疾病的药物摄入相比，膳食摄入因为可能导致长期、低剂量的暴露在近年来受到更多的关注[13]。

FLO已经成为畜牧及水产养殖中使用范围最广、使用量最大的抗生素之一[14]。随着FLO的大量应用，关于其在各类食品动物和人体中的超标残留报道也与日俱增，引起了公众的广泛关注[15]。越来越多的研究表明，FLO具有免疫毒性和生殖毒性，干扰人体代谢，危害雌性和雄性的生殖健康[3]。抗生素暴露与女性不孕不育关系的研究表明，一定浓度抗生素暴露可以降低女性不孕不育风险，但暴露剂量增加，则会增加不孕不育风险[16]；对人群抗生素暴露进行风险评估后发现，FLO作为兽用抗生素，具有潜在的健康风险[4]。FLO的平均每日允许摄入量为0~3 μg/(kg·d)，即60 kg体质量成人每日从饮食中摄取0~180 μg的FLO没有健康危害[17]，远高于本实验最高剂量25.00 μg/mL。本研究进一步探究了FLO对哺乳动物生殖能力的影响，更全面地评估其潜在的生殖毒性，为FLO的合理使用提供更为可靠的科学依据。

本研究首次探究了FLO在子宫内膜蜕膜化过程中的作用及机制，发现小鼠子宫蜕膜基质细胞经FLO暴露48 h后，25.00 μg/mL剂量组的细胞形态异常，蜕膜化标志分子HOXA10的表达显著降低。进一步发现25.00 μg/mL剂量组小鼠子宫蜕膜基质细胞的细胞凋亡水平显著增加、增殖相关分子增殖细胞核抗原的表达显著降低，提示在蜕膜化过程中，FLO暴露打破了小鼠子宫蜕膜基质细胞的细胞增殖、凋亡平衡。此外，本课题组还发现25.00 μg/mL剂量组小鼠蜕膜基质细胞的线粒体功能异常，线粒体形态受损、线粒体外膜蛋白TOMM20表达显著降低和ATP水平显著降低，提示线粒体外膜、内膜受损。综上，本研究提出FLO暴露可能与线粒体功能打破mDSCs的细胞增殖、凋亡平衡，损伤蜕膜化进程有关。然而需要指出的是本研究集中在线粒体结构的观察和某些功能指标的变化，关于氟苯尼考损伤子宫内膜蜕膜化的机制探索还需要更深入的研究。

抗生素在人体内的浓度直接影响生理过程，在适当的浓度下，抗生素能够减轻症状、恢复正常生理状态，对人体有益[18]；然而，当浓度超过一定阈值时，这些抗生素可能引发毒性反应、损伤细胞或器官，甚至产生耐药性[19]。本研究发现1.56和6.25 μg/mL剂量组FLO对小鼠子宫内膜基质细胞蜕膜化进程没有损伤作用。然而，在25.00 μg/mL剂量组中，FLO明显打破了子宫内膜基质细胞在蜕膜化过程中的增殖、凋亡平衡，导致蜕膜化损伤。此外本课题组进一步发现25.00 μg/mL剂量组FLO处理的子宫内膜基质细胞在蜕膜化过程中的线粒体功能异

常。因此，本课题组推测 25.00 μg/mL 剂量组 FLO 可能通过干扰子宫内膜基质细胞线粒体功能导致蜕膜化受损。

线粒体损伤可能导致细胞内能量供应不足，影响蜕膜化过程中细胞的代谢活动和正常功能，进而干扰蜕膜化过程[20]。对于这种影响机制，一种可能的作用途径是 FLO 破坏线粒体膜的完整性，导致线粒体内部环境紊乱，影响到氧化磷酸化和细胞呼吸链等重要代谢过程，导致线粒体功能障碍[21]。这可能使蜕膜化过程中细胞无法获得足够能量和代谢物质来支持正常的蜕膜化进程，从而影响到器官形成以及胚胎发育[22]。FLO 还可能干扰线粒体内酶活性，影响到线粒体的代谢反应，这些影响可能导致线粒体功能异常，影响细胞的正常生理功能和代谢活动[23]。然而，FLO 通过何种机制影响子宫蜕膜基质细胞线粒体功能，进而损伤蜕膜化进程，有待进一步研究。对于具体的机制和在胚胎着床中的作用，还需要更多的科学研究和证据来全面了解。

参 考 文 献

[1] Podolak A, Woclawek-Potocka I, Lukaszuk K. The role of mitochondria in human fertility and early embryo development: what can we learn for clinical application of assessing and improving mitochondrial DNA?[J]. Cells, 2022, 11(5): 797.

[2] Zeng XX, Zhang LY, Chen Q, et al. Maternal antibiotic concentrations in pregnant women in Shanghai and their determinants: a biomonitoring-based prospective study[J]. Environ Int, 2020, 138: 105638.

[3] Zhang WX, Zeng XX, Chen Q, et al. Prenatal environmental antibiotics and fetal and postnatal growth: a biomonitoring-based prospective study in Eastern China[J]. Chemosphere, 2022, 288(Pt 3): 132657.

[4] Hu Y, Zhu QQ, Wang YW, et al. A short review of human exposure to antibiotics based on urinary biomonitoring[J]. Sci Total Environ, 2022, 830: 154775.

[5] Hu DF, Cao SL, Zhang GH, et al. Florfenicol-induced mitochondrial dysfunction suppresses cell proliferation and autophagy in fibroblasts[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13554.

[6] Chavan AR, Bhullar BA, Wagner GP. What was the ancestral function of decidual stromal cells? A model for the evolution of eutherian pregnancy[J]. Placenta, 2016, 40: 40-51.

[7] Hu DF, Zhang B, Suo Y, et al. Molecular mechanisms underlying the inhibition of proliferation and differentiation by florfenicol in P19 stem cells: transcriptome analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 779664.

[8] Ng SW, Norwitz GA, Pavlicev M, et al. Endometrial decidualization: the primary driver of pregnancy health[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4092.

[9] Ng MYW, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion[J]. Dev Cell, 2021, 56(7): 881-905.

[10] Bakthavachalam P, Shanmugam PST. Mitochondrial dysfunction-Silent killer in cerebral ischemia[J]. J Neurol Sci, 2017, 375: 417-423.

[11] Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure[J]. Endocr Rev, 2014, 35(6): 851-905.

[12] Carvalho IT, Santos L. Antibiotics in the aquatic environments: a review of the European scenario[J]. Environ Int, 2016, 94: 736-757.

[13] Zhang JJ, Liu XJ, Zhu YT, et al. Antibiotic exposure across three generations from Chinese families and cumulative health risk[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 191: 110237.

[14] Li XH, Zhao F, Fu C, et al. Early- and whole-life exposures to florfenicol disrupts lipid metabolism and induces obesogenic effects in zebrafish (*Danio rerio*)[J]. Chemosphere, 2022, 308(Pt 3): 136429.

[15] Mallik SK, Shahi N, Pathak R, et al. Pharmacokinetics and biosafety evaluation of a veterinary drug florfenicol in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum 1792) as a model cultivable fish species in temperate water[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1033170.

[16] Shao SS, Pan WJ, Wang BL, et al. Association between antibiotic exposure and the risk of infertility in women of childbearing age: a case-control study[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 249: 114414.

[17] 杨修镇，李有志，薄永恒，等. 2019 年全省鸡蛋风险监测结果给予的启示[J]. 山东畜牧兽医，2020，41(3)：58-60.
Yang XZ, Li YZ, Bo YH, et al. Enlightenment from the results of egg risk monitoring in the whole province in 2019[J]. Shandong J Anim Sci Vet Med, 2020, 41(3): 58-60.

[18] Migliore L, Rotini A, Cerioli NL, et al. Phytotoxic antibiotic sulfadimethoxine elicits a complex hormetic response in the weed *Lythrum salicaria* L[J]. Dose Response, 2010, 8(4): 414-427.

[19] 许　飞，尹明月，王　伟，等. 性早熟女童肠道菌群和抗生素耐药性的宏基因组分析[J]. 诊断学理论与实践，2022，21(1)：52-61.
Xu F, Yin MG, Wang W, et al. Metagenomic analysis of gut microbiota and antibiotic resistance in girls with precocious puberty[J] Diagnostic Theory and Practice, 2022, 21(1): 52-61

[20] Shimizu K, Matsuoka Y. Redox rebalance against genetic perturbations and modulation of central carbon metabolism by the oxidative stress regulation[J]. Biotechnol Adv, 2019, 37(8): 107441.

[21] Ryan DG, Yang M, Prag HA, et al. Disruption of the TCA cycle reveals an ATF4-dependent integration of redox and amino acid metabolism[J]. eLife, 2021, 10: e72593.

[22] Zhang YX, Guo PY, Wu YM, et al. Evaluation of the subtle effects and oxidative stress response of chloramphenicol, thiamphenicol, and florfenicol in *Daphnia magna*[J]. Environ Toxicol Chem, 2019, 38(3): 575-584.

[23] Gonzalez-Baro MR, Coleman RA. Mitochondrial acyltransferases and glycerophospholipid metabolism[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2017, 1862(1): 49-55.

（责任编辑：李青颖）