· 综　述 ·

丙烯酰胺对葡萄糖能量代谢的影响

王帆[1,2]，张文生[1,2,3]

（1. 北京师范大学地理科学学部中药资源保护与利用北京市重点实验室，北京 100875；2. 北京师范大学天然药物教育部工程研究中心；3. 北京师范大学地表过程与资源生态国家重点实验室珠海基地）

摘要：丙烯酰胺（acrylamide，ACR）是一种常见的食品和环境污染物，神经毒性是其最主要的毒性效应。ACR 对糖代谢的影响在其产生神经毒性的过程中发挥了一定的作用，但其如何影响能量代谢尚未见详细报道。本文拟结合相关文献，阐述 ACR 影响葡萄糖能量代谢的确切机制及可能危害，以期为 ACR 毒性研究提供新见解，并为探索拮抗 ACR 毒性作用的天然、无毒或低毒药物提供理论基础。

关键词：丙烯酰胺（ACR）；神经毒性；能量代谢；糖酵解；氧化磷酸化

中图分类号：R992　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1002-221X(2022)06-0522-04　　**DOI**：10.13631/j.cnki.zggyyx.2022.06.013

Effect of acrylamide on energy metabolism of glucose

WANG Fan*，ZHANG Wen-sheng

（*Beijing Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Protection and Utilization，Beijing Normal University；Engineering Research Center of Natural Medicine，Faculty of Geographical Science，Ministry of Education，Beijing Normal University，Beijing 100875，China）

Abstract：Acrylamide（ACR）is a common food and environmental pollutant，neurotoxicity is its most important toxic effect. The effect of acrylamide on the glucose metabolic process plays a certain role in its neurotoxicity，but how it affects energy metabolism has not been reported indetail. This article is intended to elaborate the exact mechanism and possible hazards of ACR on glucose energy metabolism in combination with relevant literature，thereby provide new insights for the study of acrylamide toxicity and also provide a theoretical basis for exploring natural non-toxic or low-toxic drugs that antagonize the toxicity of acrylamide.

Keywords：acrylamide（ACR）；neurotoxicity；energy metabolism；glycolysis；oxidative phosphorylation

丙烯酰胺（acrylamide，ACR）是一种常见的环境和食品污染物，ACR 作为制造聚丙烯酰胺的原料，广泛应用于塑料、造纸、纺织、化妆品生产等行业。ACR 可用作土壤调节剂、污水处理工艺过程中的絮凝剂、实验室中常用的电泳凝胶等[1]。在食品高温加工过程中，通过美拉德反应也能产生 ACR，其在薯条、早餐谷物和面包等烘焙、油炸类食品中含量较高[2]。除此之外，在香烟烟雾、化妆品和饮用水中也能检测到大量的 ACR[3]。因此，ACR 能够通过多种环境介质以及食品等途径进入人体。ACR 具有致癌性、生殖毒性、遗传毒性、神经毒性[4]，其中以 ACR 神经毒性的研究最为广泛。

糖类、脂肪、蛋白质是维持机体生命功能的三大营养物质。葡萄糖是脑组织能量代谢的主要底物。葡萄糖进入机体后首先经历糖酵解过程。糖酵解是一个高度酶依赖的过程，葡萄糖在己糖激酶（hexokinase，HK）、磷酸果糖激酶（phospho fructose kinase，PFK）、丙酮酸激酶（pyruvatekinase，PKM）等 10 种酶催化作用下，经底物水平磷酸化生成丙酮酸并释放少量能量。无氧时丙酮酸在乳酸脱氢酶（lactic-dehydrogenase，LDH）的作用下进行乳酸发酵；有氧时丙酮酸在丙酮酸脱氢酶复合体（pyruvate dehydrogenase complex，PDH）的作用下转变成乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环，随后进行氧化磷酸化。三羧酸循环是细胞代谢途径的中心，它既参与合成代谢又参与分解代谢，为氨基酸、脂肪酸和糖类代谢的最终共同途径；也是人体能量供应的最重要代谢途径。三羧酸循环和氧化磷酸化在线粒体中进行，最终生成水并释放出大量能量。

早期关于 ACR 神经毒性机制的研究，主要集中在远端轴突障碍[5,6]、氧化应激、炎症和细胞凋亡等方面[7,8]。研究表明[9]，ACR 能够抑制动物神经系统的能量代谢，进而引起神经损伤，引发神经病变，这可能是 ACR 神经毒性作用机制之一。本文旨在阐明 ACR 如何影响糖酵解、三羧酸循环和氧化磷酸化的催化酶以及中间代谢物等葡萄糖能量代谢过程，为 ACR 毒性机制及拮抗药物研发提供理论基础。

1　ACR 对糖酵解的影响

1.1　对磷酸丙糖异构酶的影响　糖酵解过程是典型的酶促反

基金项目：国家重点研发计划（编号：2019YFC1803402）

作者简介：王帆（1997—），女，硕士研究生，研究方向：公共安全与健康。

通信作者：张文生，教授，E-mail：zws@bnu.edu.cn

应，多种酶类在其中扮演不同的角色，发挥各自的作用。Nagashima 等[10]对大鼠海马区的蛋白质组学分析表明，ACR 影响丙酮酸以及碳水化合物的代谢过程，使得磷酸丙糖异构酶（triosephosphateisomerase，TPI）表达下调。TPI 催化糖酵解中间产物磷酸二羟丙酮（dihydroxyacetone phosphate，DHAP）和 3-磷酸甘油醛的相互转化。DHAP 自发地脱磷酸反应是细胞中甲基乙二醛（methylglyoxal，MG）的主要来源。TPI 活性的抑制能够引起 DHAP 的累积进而转化成为更多的 MG[11]，其与长寿蛋白等作用则可产生晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）。AGEs 与其细胞表面受体结合后，激活细胞内炎症信号传导途径并促进活性氧的产生[12,13]。由于某些天门冬酰胺残基脱酰胺化，TPI 在发挥催化作用的同时，其活性逐渐降低。糖酵解增强会使脱酰胺作用增大，酶活性下降，导致 MG 来源增多[14]，但 ACR 对 TPI 活性的影响仍有待进一步探究。

1.2　对 3-磷酸甘油醛脱氢酶的影响　3-磷酸甘油醛脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）的活性是快速轴突运输所必需的，而 ACR 可能是 GAPDH 的特异性抑制剂[15]。研究发现 ACR 致猫坐骨神经[16]、小鼠脑和坐骨神经[17]、大鼠前脑分离的突触体和脑切片中[18] GAPDH 活性下降。Liu 等[19]采用 Seahorse XF 24 分析仪检测发现，经 ACR 处理后胞外酸化率（extracellular acidification rate，ECAR）值出现下降，其原因是细胞的 GAPDH 活力受到了抑制。GAPDH 是一种分子中含有 NAD^+ 和谷胱甘肽（glutathione，GSH）的硫醇酶，两个 ACR 单体的结构包含在烟酰胺分子中，因此推测 ACR 可能作为烟酰胺拮抗剂，并与烟酰胺竞争酶复合物中的活性位点[20]。此外，ACR 在体内主要通过 GSH 代谢为无毒的物质随尿液排出体外，ACR 耗尽 GAPDH 酶分子中的 GSH 可作为抑制其活性的解释。ACR 可与蛋白质和蛋白质巯基结合[21]，推测 ACR 与其酶分子中的巯基共价结合，使酶活性下降。

GAPDH 活性的下降加速了聚集，聚集体促进 β 淀粉样蛋白的生成，从而导致神经退行性疾病病程中的线粒体功能障碍和神经元细胞死亡[22]。此外，GAPDH 活性下降导致底物 3-磷酸甘油醛积累，其可自发转变为 MG，MG 引起的后续反应加速了脑衰老和神经退行性疾病的进展[23]。

1.3　对烯醇化酶的影响　烯醇化酶主要负责催化糖酵解过程中 2-磷酸甘油酸到磷酸烯醇丙酮酸的转化。神经元特异性烯醇化酶（neuronspecificenolase，NSE）的活性可作为神经元损伤的生化指标。早在 20 世纪 90 年代，Howland 等[24]以 ACR 染毒大鼠 11 d 后发现，ACR 完全抑制坐骨神经 NSE 活性，部分抑制大脑 NSE 的活性。已有诸多证据表明，ACR 能够抑制动物中枢以及周围神经系统中 NSE 活性，从而干扰糖酵解过程[25]。此外，在实验动物[26]以及职业接触工人的血清[27]中发现 NSE 水平升高，可能为神经元损伤时 NSE 通过血脑屏障进入外周血使其浓度升高。在完整的细胞中，NSE 通过 GSH 还原转化为活性形式，最终生成游离硫醇。ACR 抑制 NSE 的机制可能涉及 ACR 与 NSE 游离巯基的共价键结合或 ACR 对 GSH 的过度消耗。ACR 在体外以神经毒性剂量抑制 NSE 后，将导致进入三羧酸循环的丙酮酸及神经元可利用的 ATP 数量减少。

1.4　对糖酵解其他酶的影响　ACR 的神经毒性作用可能是因酶促反应中糖酵解的中断。Howland 等[28]研究了大鼠脑中 ACR 对 PFK 和 GAPDH 的影响，其中 PFK 对 ACR 敏感性最强，而 GAPDH 较差。LoPachin 等[29]认为 ACR 对 GAPDH 的抑制作用并不会影响糖酵解中物质的转化速率和 ATP 的合成，因为 PFK 在整个糖酵解的过程中起到了更加关键的限速作用。

经 ACR 处理后醛缩酶、磷酸甘油酸激酶和磷酸甘油酸变位酶含量发生了显著变化[30]。虽然有研究表明 ACR 对 LDH 活性无影响[28]，但 Farag 等[31]发现 ACR 处理的大鼠血浆中 LDH 活性显著上升。LDH 为胞质代谢酶，其释放入血表明各种细胞损伤，可能减少丙酮酸转化为乳酸，使无氧糖酵解速率下降。

1.5　对糖酵解中间代谢产物的影响　中间代谢产物的变化可反映糖酵解过程是否受到外源有毒有害物质的影响。相对于传统生物学研究方法，使用代谢组学方法可以更加快速地检测有毒物质对三羧酸循环中物质代谢过程的影响。Song 等[32]以 ACR 染毒人骨肉瘤细胞后，通过代谢组学技术发现 1,6-二磷酸果糖、DHAP、3-磷酸甘油酸、2-磷酸甘油酸和乳酸水平降低。糖酵解为大多数生物体的三羧酸循环提供了底物，糖酵解中间产物的降低表明糖酵解的代谢率明显减慢。Hayashi 等[33]发现在蛋白质含量和 LDH 活性受到影响之前，ACR 可显著降低累积葡萄糖消耗，成为最敏感的指标。Yue 等[34]发现暴露于高剂量 ACR 能显著增加空腹血糖水平。综上表明抑制葡萄糖利用也可能是 ACR 神经毒性的机制之一。

2　ACR 对三羧酸循环的影响

2.1　对相关酶的影响　在大鼠海马区，ACR 使得参与三羧酸循环的异柠檬酸脱氢酶（isocitrate dehydrogenase，IDH）表达下调[35]。IDH 下调使异柠檬酸和柠檬酸累积，二者是乙酰辅酶 A 羧化酶的正别构调节剂，使得乙酰辅酶 A 进入脂肪酸合成而非三羧酸循环。琥珀酸脱氢酶（succinodehydrogenase，SDH）是一种线粒体内膜酶，为 TCA 循环和电子传递链的一部分。在成年大鼠大脑所有区域线粒体中 SDH 酶活性都表现出浓度依赖性的下降，显著效应出现在大脑脑髓质和皮质区域[36]。抑制 SDH 酶会导致合成过程中还原型辅酶 $FADH_2$ 形成减少，电子传递链氧化及 ATP 生成量也随之减少，造成能量供应不足。

2.2　对中间代谢产物的影响　在有氧条件下，糖酵解过程生成的丙酮酸通过 PDH 催化，生成乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环，而泛酸是合成乙酰辅酶 A 的前体。Bo 等[35]以 ACR 灌胃或饮水染毒大鼠 16 周后发现，ACR 使得大鼠肾脏泛酸的浓度明显降低，表明 ACR 可能诱导肾脏线粒体损伤。此外，柠檬酸由乙酰辅酶 A 经柠檬酸合酶转化而成，由肾脏泛酸含量下降可推测乙酰辅酶 A 形成的紊乱可能导致柠檬酸水平的降低。Sun 等[37]对染毒 ACR 大鼠尿液进行代谢组学研究证实，柠檬

酸在试验后期表达下调，同时 2-酮戊二酸和琥珀酸含量均下降。也有研究认为，ACR 使 Wistar 大鼠血清中柠檬酸含量显著降低，提示三羧酸循环受到干扰[38,39]。Song 等[32]发现 ACR 可导致三羧酸循环中间产物如异柠檬酸和苹果酸含量显著降低；同时检测到较高水平的富马酸，这可能是由于含量增加的 1-苯丙氨酸转化为酪氨酸，然后进一步代谢为富马酸而进入三羧酸循环。积累的富马酸有助于活性氧的产生[40]，并与三羧酸循环的减弱有关。总之，三羧酸循环中间体水平的降低意味着三羧酸循环受限、线粒体呼吸缺陷和能量缺乏，进而对机体产生不利影响。

3 ACR 对氧化磷酸化的影响

3.1 对线粒体呼吸功能的影响 NAD^+水平对线粒体功能和 ATP 的产生至关重要。斑马鱼暴露于 0.75 mmol/L ACR 后，脑 NAD^+水平略有降低[41]。ACR 也可直接损害线粒体呼吸功能。研究发现，ACR 染毒大鼠小脑线粒体呼吸的状态 3（主动呼吸）和状态 4（静息或质子动力控制呼吸）受到抑制，纯化线粒体磷氧比降低[42]。Seahorse XF 24 分析仪检测细胞能量代谢的结果显示，ACR 染毒 BV-2 小胶质细胞 24 h 后，细胞的基础代谢能力、氧化磷酸化呼吸能力、质子泄露所产生的呼吸能力、最大的呼吸能力和预留呼吸能力均下降；ACR 通过降低 BV-2 小胶质细胞线粒体复合物Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ亚基的表达和线粒体储备能力而导致线粒体功能障碍[19]。在雄性转基因小鼠肝脏线粒体中，ACR 显著诱导了编码复合物Ⅰ、Ⅳ和Ⅴ的基因合成表达[42]。说明 ACR 直接影响辅酶含量或通过影响呼吸链复合物而影响线粒体功能。

3.2 对 ATP 生成的影响 营养物质分解产生的能量最终均通过合成 ATP 实现供能。Sickles 等[43]发现，ACR 染毒对大鼠脑线粒体合成 ATP 的影响并不显著，线粒体的形态会随染毒时间的增长而变化，ADP 与 ATP 含量的比例变化在 ACR 染毒后逐步增加[44]。在突触体中 ACR 使 ATP 浓度的时间依赖性降低[18]。ACR 染毒大鼠脑组织匀浆中的 ATP 合成酶活性及 ATP 水平明显降低，ADP 和 AMP 水平明显增加[45]。上述研究中 ACR 对能量代谢影响的不一致可能与 ACR 染毒浓度及组织来源不同有关。此外，形态和功能的改变可能是 ATP 形成减少的主要原因。ACR 可使线粒体超微结构和膜电位等发生改变[46]。

4 展 望

葡萄糖可用性和线粒体功能的缺陷是大脑衰老的标志，在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中尤为突出。ACR 能够抑制参与糖代谢过程酶的活性并影响中间代谢产物的浓度，进一步降低葡萄糖代谢速率，减少能量产生，可能是其产生神经毒性的机制之一。关于 ACR 对能量代谢的影响，目前存在几点不足：（1）研究集中于与糖酵解相关的部分酶类，但对于整个糖代谢过程的变化情况尚不明确。糖代谢中的限速酶催化不可逆反应，很大程度上决定了糖代谢的速率，ACR 对关键酶的影响有待深入研究。（2）机体吸收的物质在细胞内的代谢转化均需要酶的催化促进，目前尚不清楚 ACR 是否由于自身结构特性而攻击体内其它酶，引发功能障碍，尚需深入考究。（3）虽然使用血清、尿液样本等进行 ACR 代谢组学研究，但其目的多为寻找生物标志物，缺乏 ACR 暴露后的整体代谢谱。在今后的研究中，可将多组学方法应用于机体评估，特别是有关在 ACR 暴露中神经系统能量代谢改变的探讨，为从能量代谢角度阐释 ACR 毒性作用提供全面的理论依据。

参考文献

[1] Friedman M. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51 (16): 4504-4526.

[2] Koszucka A, Nowak A, Nowak I, *et al*. Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated European Union legal regulations in food industry [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2020, 60 (10): 1677-1692.

[3] 沈敏学，孙振球，史静琤，等. 化妆品禁用物质丙烯酰胺危害研究进展 [J]. 中南大学学报（医学版），2012，37（4）：105-111.

[4] Exon JH. A review of the toxicology of acrylamide [J]. Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews, 2006, 9 (5): 397-412.

[5] LoPachin RM. The changing view of acrylamide neurotoxicity [J]. Neurotoxicology, 2004, 25 (4): 617-630.

[6] Sickles DW, Stone JD, Friedman MA. Fast axonal transport: A site of acrylamide neurotoxicity? [J]. Neurotoxicology, 2002, 23 (2): 223-251.

[7] LoPachin RM, Barber DS, Gavin T. Molecular mechanisms of the conjugated alpha, beta-unsaturated carbonyl derivatives: Relevance to neurotoxicity and neurodegenerative diseases [J]. Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology, 2008, 104 (2): 235-249.

[8] Garey J, Paule MG. Effects of chronic oral acrylamide exposure on incremental repeated acquisition (learning) task performance in Fischer 344 rats [J]. Neurotoxicol Teratol, 2010, 32 (2): 220-225.

[9] Howland RD. The etiology of acrylamide neuropathy-enolase, phosphofructokinase, and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-activities in peripheral-nerve, spinal-cord, brain, and skeletal-muscle of acrylamide-intoxicated cats [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1981, 60 (2): 324-333.

[10] Nagashima D, Zhang L, Kitamura Y, *et al*. Proteomic analysis of hippocampal proteins in acrylamide-exposed Wistar rats [J]. Archives of Toxicology, 2019, 93 (7): 1993-2006.

[11] Tajes M, Eraso-Pichot A, Rubio-Moscardó F, *et al*. Methylglyoxal produced by amyloid-β peptide-induced nitrotyrosination of triosephosphate isomerase triggers neuronal death in Alzheimer's disease [J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2014, 41 (1): 273-288.

[12] Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Methylglyoxal comes of AGE [J]. Cell, 2006, 124 (2): 258-260.

[13] Li H, Zheng L, Chen C, *et al*. Brain senescence caused by elevated levels of reactive metabolite methylglyoxal on D-galactose-induced aging mice [J]. Frontiers in Neuroscience, 2019 (13): 1004.

[14] Hipkiss AR. Energy metabolism and ageing regulation: Metabolically

driven deamidation of triosephosphate isomerase may contribute to proteostatic dysfunction [J]. Ageing Research Reviews, 2011, 10 (4): 498-502.

[15] Anuradha B, Varalakshmi P. Activities of glucose-metabolizing enzymes in experimental neurotoxic models with lipoate as an alleviator [J]. Journal of Applied Toxicology, 1999, 19 (6): 405-409.

[16] Ross SM, Sabri MI, Spencer PS. Action of acrylamide on selected enzymes of energy metabolism in denervated cat peripheral nerves [J]. Brain Research, 1985, 340 (1): 189-191.

[17] Sakamoto J, Hashimoto K. Effect of acrylamide and related-compounds on glycolytic enzymes in mouse brain invitro [J]. Archives of Toxicology, 1985, 57 (4): 276-281.

[18] Sabri MI. Attenuation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity and ATP levels in rat brain synaptosomes by acrylamide [J]. Neurochem Res, 1994, 19 (11): 1439-1444.

[19] Liu ZG, Song G, Zou C, *et al*. Acrylamide induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in BV-2 microglial cells [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2015 (84): 42-53.

[20] Kaplan ML, Murphy SD, Gilles FH. Modification of acrylamide neuropathy in rats by selected factors [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1973, 24 (4): 564-570.

[21] Hashimoto K, Aldridge WN. Biochemical studies on acrylamide, a neurotoxic agent [J]. Biochem Pharmacol, 1970, 19 (9): 2591-2604.

[22] Muronetz VI, Barinova KV, Stroylova YY, *et al*. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: Aggregation mechanisms and impact on amyloid neurodegenerative diseases [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017 (100): 55-66.

[23] Beisswenger PJ, Howell SK, Smith K, *et al*. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity as an independent modifier of methylglyoxal levels in diabetes [J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1637 (1): 98-106.

[24] Howland RD, Vyas IL, Lowndes HE. The etiology of acrylamide neuropathy: Possible involvement of neuron specific enolase [J]. Brain Res, 1980, 190 (2): 529-535.

[25] 易超. 丙烯酰胺亚慢染毒大鼠的生物效应标志物的初步研究 [D]. 济南: 山东大学, 2006.

[26] 朱兰兰, 严汉英, 郭雄雄, 等. 丙烯酰胺染毒大鼠步态及脑组织某些生化指标的变化 [J]. 毒理学杂志, 2011, 25 (5): 336-339.

[27] 鄂蒙, 王淑娥, 耿岩, 等. 丙烯酰胺接触工人血清神经元特异性烯醇化酶活力及影响因素 [J]. 环境与健康杂志, 2013, 30 (5): 414-416.

[28] Howland RD, Vyas IL, Lowndes HE, *et al*. The etiology of toxic peripheral neuropathies: In vitro effects of acrylamide and 2, 5-hexanedione on brain enolase and other glycolytic enzymes [J]. Brain Res, 1980, 202 (1): 131-142.

[29] LoPachin RM, Decaprio AP. Protein adduct formation as a molecular mechanism in neurotoxicity [J]. Toxicological Sciences, 2005, 86 (2): 214-225.

[30] Faria M, Ziv T, Gómez-Canela C, *et al*. Acrylamide acute neurotoxicity in adult zebrafish [J]. Scientific Reports, 2018, 8 (1): 7918.

[31] Farag OM, Abd-Elsalam RM, Ogaly HA, *et al*. Metabolomic profiling and neuroprotective effects of purslane seeds extract against acrylamide toxicity in rat's brain [J]. Neurochemical Research, 2021, 46 (4): 819-842.

[32] Song D, Xu C, Holck AL, *et al*. Acrylamide inhibits autophagy, induces apoptosis and alters cellular metabolic profiles [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021 (208): 111543.

[33] Hayashi M, Tanii H, Horiguchi M, *et al*. Cytotoxic effects of acrylamide and its related compounds assessed by protein content, LDH activity and cumulative glucose consumption of neuron-rich cultures in a chemically defined medium [J]. Arch Toxicol, 1989, 63 (4): 308-313.

[34] Yue ZH, Chen YJ, Song YJ, *et al*. Effect of acrylamide on glucose homeostasis in female rats and its mechanisms [J]. Food and Chemical Toxicology, 2020 (135): 110894.

[35] Bo L, Liu YL, Jia SQ, *et al*. Metabonomics analysis of quercetin against the nephrotoxicity of acrylamide in rats [J]. Food & Function, 2018, 9 (11): 5965-5974.

[36] Husain R, Srivastava S, Srivastava SP, *et al*. Effect of acrylamide on energy-linked functions in rat brain [J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 1986, 37 (3): 427-432.

[37] Sun JC, Schnackenberg LK, Pence L, *et al*. Metabolomic analysis of urine from rats chronically dosed with acrylamide using NMR and LC/MS [J]. Metabolomics, 2010, 6 (4): 550-563.

[38] Yang S, Cao C, Chen S, *et al*. Serum metabolomics analysis of quercetin against acrylamide-induced toxicity in rats [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 64 (48): 9237-9245.

[39] Cao C, Shi H, Zhang M, *et al*. Metabonomic analysis of toxic action of long-term low-level exposure to acrylamide in rat serum [J]. Human & Experimental Toxicology, 2018, 37 (12): 1282-1292.

[40] Tang K, Yu YD, Zhu LY, *et al*. Hypoxia-reprogrammed tricarboxylic acid cycle promotes the growth of human breast tumorigenic cells [J]. Oncogene, 2019, 38 (44): 6970-6984.

[41] Raldúa D, Casado M, Prats E, *et al*. Targeting redox metabolism: The perfect storm induced by acrylamide poisoning in the brain [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 312.

[42] Medrano CJ, LoPachin RM. Effects of acrylamide and 2,5-hexanedione on brain mitochondrial respiration [J]. Neurotoxicology, 1989, 10 (2): 249-255.

[43] Sickles DW, Fowler SR, Testino AR. Effects of neurofilamentous axonopathy-producing neurotoxicants on in vitro production of ATP by brain mitochondria [J]. Brain Res, 1990, 528 (1): 25-31.

[44] 关亚丽, 张文丽, 张艳淑, 等. 丙烯酰胺亚慢性染毒大鼠脑组织线粒体形态变化对能量代谢的影响 [J]. 中国工业医学杂志, 2013, 26 (4): 275-276, 321.

[45] 韩漫夫, 赫秋月, 冯加纯. 丙烯酰胺对脑能量代谢的影响及意义 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2000, 17 (3): 142-143.

[46] Popova D, Karlsson J, Jacobsson SOP. Comparison of neurons derived from mouse P19, rat PC12 and human SH-SY5Y cells in the assessment of chemical-and toxin-induced neurotoxicity [J]. BMC Pharmacology & Toxicology, 2017, 18 (1): 42.

(**收稿日期**: 2022-04-26; **修回日期**: 2022-05-26)