

变肌动蛋白细胞骨架的关键调节因子 RhoA 和 Rac1/Cdc42 而上调 F-actin, 最终促进树突的早期发育。然而, BPA 处理 6d 不仅抑制神经元树突丝和树突棘的密度, 也抑制突触的发生, 使突触密度减小, 突触前蛋白 Synapsin I 和突触后蛋白 PSD-95 水平下调。雌激素受体阻断剂 ICI182,780 预处理可消除 BPA 对树突和突触发育的抑制作用。进一步研究发现 BPA 暴露 6 d 可下调 ERKs 磷酸化水平, 而雌激素受体阻断剂预处理抑制其下调作用, 提示慢性 BPA 暴露可经雌激素受体抑制 ERKs 信号通路而抑制树突和突触的发育。**结论** 低剂量 BPA 短时间暴露促进树突发育, 而长期暴露抑制树突和突触发育, 但无论急、慢性 BPA 与 17 β -雌二醇共处理均抑制雌二醇对树突和突触发育的促进作用, 提示 BPA 可能是一种雌激素受体的部分激动剂, 虽然短时间的低剂量效应可以促进树突生长, 但长期的 BPA 积累可抑制树突和突触发育, 损伤动物的脑和行为发育过程, 导致成年后记忆等行为的异常。

通讯作者: 徐晓虹, E-mail: xuxh63@zjnu.cn

T2.7 三氯生通过 DNMT1-MeCP2 通路诱导 HepG2 细胞的全基因组 DNA 甲基化降低

马慧敏, 潘尚霞, 郑刘进, 黎玉华, 曾柳丹, 于志强, 张 干, 盛国英, 傅家谟
(中国科学院广州地球化学研究所有机化学国家重点实验室, 广东 广州 510640)

摘要: **目的** 探索三氯生诱导的肝肿瘤的可能作用机制。**方法** 高浓度(1.25, 2.5, 5, 和 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和环境相关浓度(0.625 ~ 5 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)三氯生分别暴露 HepG2 细胞 24 h 和 2 周, 其中恢复实验选择 5 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 暴露组细胞在正常培养液中继续培养 2 周。① 利用 HPLC-MS/MS 检测全基因组 DNA 甲基化的改变和 8-OHdG 的水平变化, DNA 甲基化抑制剂 5-AZA 暴露为阳性对照; ② 荧光定量 PCR 检测 DNA 甲基化转移酶(DNMT)(包括 DNMT1, DNMT3a 和 DNMT3b)和 MeCP2 的基因表达改变; ③ Western blotting 检测 DNMT1, DNMT3a, DNMT3b 和 MeCP2 的蛋白表达改变; ④ 检测 DNMT 的活性改变和甲基化 DNA 结合蛋白(HDAC)的活性改变, AZA 和 HDAC 酶抑制剂 TSA 暴露为阳性对照。**结果** 虽然在恢复实验中, 5 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的三氯生暴露的细胞组全基因组 DNA 甲基化恢复正常, 高浓度和环境相关浓度三氯生在短期和长期暴露下都显著下调了 HepG2 细胞的全基因组 DNA 甲基化水平; 由于 MeCP2 蛋白通过与 DNMT1 的相互作用而维持了细胞的全基因组 DNA 甲基化水平, 实验结果显示三氯生下调了 DNMT1 和 MeCP2 的基因和蛋白表达, 加上 DNMT1 和 DNMT 的酶活性显著降低都暗示了三氯生的作用途径可能是 DNMT1-MeCP2 信号通路, 同时 MeCP2 蛋白是精神性疾病 Rett 的关键蛋白, 暗示三氯生可能与神经系统紊乱相关; 同时 8-OHdG 的显著升高, 可能是通过空间位阻效应减低了 DNMT1 的活性和结合力; 而三氯生引起的 HDAC 活性的减低, 可能会通过泛素依赖信号通路诱导了 DNMT1 的降解。**结论** 高浓度和环境相关浓度三氯生诱导了 HepG2 细胞的全基因组 DNA 甲基化显著降低, 可能是通过信号通路 DNMT1-MeCP2 而引起的, 这一途径可能是三氯生引起的肝肿瘤的作用途径。

E-mail: mahuimin@gig.ac.cn

T2.8 全氟辛烷磺酸显露与哮喘免疫生物标记物: 病例-对照研究

董光辉¹, 金一和²

(1. 中国医科大学公共卫生学院, 辽宁 沈阳 110001; 2. 大连理工大学环境与生命学院, 辽宁 大连 116024)

摘要: **目的** 探讨全氟辛烷磺酸(PFOS)与儿童哮喘及其哮喘免疫标记物 IgE, 外周血中嗜酸性粒细胞绝对数(AEC)及嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)的相关性。**方法** 231 名医院就诊的哮喘儿童作为病例

组,来自社区的 225 名自然儿童作为对照组。对所有的儿童家长进行面对面问卷调查,并检测儿童血清中 PFOS, IgE, AEC 和 ECP 的水平。结果 哮喘儿童血清中 PFOS 的水平显著的高于对照组水平 ($33.9 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) ($\text{Q1} \sim \text{Q3}$: $19.6 \sim 61.1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) vs. $28.9 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($14.1 \sim 43.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),且随着血清中 PFOS 的水平增高,儿童患者哮喘的优势比(OR 值)也呈显著的增高趋势;按 PFOS 浓度的中位数和四分位数将儿童分为四部分,与 PFOS 第一分位数相比,第四分位数儿童患有哮喘的风险增高了 63% ($\text{OR} = 2.63$; $95\% \text{CI}$: $1.48 \sim 4.69$)。在非哮喘组儿童中,哮喘免疫生物标记物(IgE, ECP 和 AEC 的)在 PFOS 不同水平中的分布差异无统计学意义。而在哮喘儿童组中,随着 PFOS 浓度的增高, IgE (在四部分儿童中的水平分别为: $517.9, 686.2, 658.1$ 和 $877.3 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$;趋势检验 $P = 0.008$)、ECP ($25.9, 37.4, 43.5$ 和 $62.4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;趋势检验 $P = 0.001$) 和 AEC ($329.4 \times 10^6, 368.6 \times 10^6, 431.3 \times 10^6$ 和 $453.4 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$;趋势检验 $P = 0.009$) 的水平也呈显著的增高趋势。同时, PFOS 浓度与哮喘的严重程度也呈显著的正相关关系(哮喘严重程度评分: $3.33, 4.18, 4.49, 4.57$;趋势检验 $P = 0.045$),但 PFOS 对哮喘的控制无显著影响。结论 PFOS 暴露与哮喘免疫标记物存在显著的相关关系,表明 PFOS 可能与儿童哮喘的发生及流行存在一定的相关性。

关键词: 全氟辛烷磺酸; 哮喘; 免疫生物标记物

通讯作者: 董光辉, E-mail: ghdong@mail.cmu.edu.cn

T2.9 农药暴露对神经退行性疾病发病影响的研究进展

高慧明

(南京大学模式动物研究所教育部模式动物与疾病研究重点实验室, 江苏 苏州 210029)

摘要: 近年来,逐渐增多的证据表明神经退行性疾病,例如帕金森症(PD)、阿尔茨海默病(AD)和肌萎缩侧索硬化症(ALS)等的发病与农药暴露相关联。今年 3 月发表在 *Neurology* 的对 104 个已发表的流行病学调查或病例对照研究的 meta-analysis (对以往的研究结果进行系统的定量分析)进一步表明 PD 患病风险与农药暴露、务农和农村生活正相关。特别是农药百草枯或代森锰(maneb)暴露提高 PD 患病风险两倍。2011 年发表在 *Environmental Health Perspectives* 的流行病学研究也报道了长期使用农药鱼藤酮和百草枯与 PD 高发病率存在正相关性。与这些相关性研究(association studies)相互验证的是很多动物实验也表明慢性低剂量鱼藤酮或百草枯暴露能诱导很多类似 PD 的特征性表现。动物和细胞水平的机制研究表明,线粒体功能受损、氧化应激和炎症反应是这两种农药诱导 PD 样病变的重要机制。鱼藤酮是线粒体复合体 I 的抑制剂。最早发现脑内免疫细胞小胶质细胞激活参与低剂量鱼藤酮诱导的慢性神经退行死亡,并鉴定了 NADPH 氧化酶的催化亚基 gp91 是鱼藤酮的非线粒体作用靶点。无毒或低毒剂量的鱼藤酮和感染源细菌内毒素脂多糖协同性诱导多巴胺神经退行死亡(PD 特征性病变)。百草枯是很强的氧化应激诱导剂,小胶质细胞的 gp91 激活也参与百草枯的诱导神经退行死亡的过程。实验发现提示遗传易感性,特别是能改变农药代谢、转运或损伤线粒体功能或诱导氧化应激的基因变异,会影响农药增加 PD 患病风险的作用,提示有遗传易感性的个体在 PD 患病风险上对农药暴露更敏感。在法国和美国进行的两个高质量的前瞻性研究报道了慢性低剂量农药暴露会提升认知功能障碍和 AD 的患病风险。对 9 个已发表的流行病学调查研究进行的 meta-analysis 表明慢性低剂量农药暴露提升 ALS 患病风险近两倍。另外,一个对美国农民的前瞻性研究表明有机氯杀虫剂与 ALS 患病相关联。这些发现强调了进一步评估慢性低剂量农药暴露对环境和人类身体健康的影响,尤其是对一些慢性神经系统疾病影响的重要性和紧迫性。特别是对以往认为是不污染环境、对人畜毒性低和残效期短的天然杀虫剂鱼藤酮的慢性神经毒性和免疫毒性的重新评估尤为重要。考虑到接触环境毒物的多样性、复杂性和长期性的特点,确定低剂量长时间的多种农药联合暴露对中枢神经的毒性作用的研究必定会对政策制定、安全使用农药和提升环境与人类健康等有重要指导意义。

关键词: 农药; 神经退行性疾病

E-mail: gaohm@nju.edu.cn