

# 宫内镉暴露对新生儿全基因组 DNA 甲基化水平的影响

黄丽华<sup>1</sup>, 张云<sup>2</sup>, 王君<sup>3</sup>, 金银龙<sup>3</sup>

## 摘要:

[目的] 探讨宫内镉暴露对新生儿全基因组 DNA 甲基化水平的影响。

[方法] 选取 2011—2012 年在某妇幼保健院分娩的 300 名产妇作为研究对象, 分娩时收集新生儿脐动脉血, 采用 ICP/MS 法检测脐动脉血中镉的质量浓度, LC-MS/MS 法检测脐动脉血中全基因组 DNA 甲基化水平。采用 Spearman 相关分析法和多元线性逐步回归法分析两者之间的关系。

[结果] 新生儿脐动脉血中镉的质量浓度最小值为 0.02 μg/L, 最大值为 2.61 μg/L, 四分位数为 0.08、0.16、0.30 μg/L。Spearman 相关分析显示, 脐动脉血镉的质量浓度与 DNA 甲基化水平无相关性( $r = -0.106$ ,  $P = 0.068$ )。多元线性逐步回归分析结果显示, 排除混杂因素后, 脐动脉血镉质量浓度与全基因组 DNA 甲基化水平呈负相关( $P < 0.05$ )。

[结论] 宫内镉暴露可能会使新生儿全基因组 DNA 甲基化水平降低。

关键词: 镉; 环境暴露; 宫内暴露; 新生儿; 全基因组 DNA 甲基化

引用: 黄丽华, 张云, 王君, 等. 宫内镉暴露对新生儿全基因组 DNA 甲基化水平的影响[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(7): 617-620, 626. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16816

**Effect of cadmium exposure *in utero* on global DNA methylation of newborns** HUANG Li-hua<sup>1</sup>, ZHANG Yun<sup>2</sup>, WANG Jun<sup>3</sup>, JIN Yin-long<sup>3</sup> (1. School of Public Health, Hangzhou Medical College, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Beijing Chaoyang District Institute of Health and Family Planning Supervision, Beijing 100021, China; 3. Institute of Environmental Health and Product Safety, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China). Address correspondence to JIN Yin-long, E-mail: 15851761@qq.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

## Abstract:

[Objective] To explore the effect of cadmium exposure *in utero* on global DNA methylation of newborns.

[Methods] A total of 300 puerperae who gave birth in a selected maternal and child health center from 2011 to 2012 were enrolled in the study to collect umbilical arterial blood samples. Cadmium concentrations in umbilical arterial blood were detected by ICP/MS. Global DNA methylation levels in umbilical arterial blood were quantified by LC-MS/MS. The correlations between the cadmium concentration and the global DNA methylation levels were assessed by Spearman correlation analysis and multiple linear step-wise regression analysis.

[Results] The cadmium concentrations were 0.02-2.61 μg/L in the umbilical arterial blood samples, and the quartiles were 0.08, 0.16, and 0.30 μg/L, respectively. No correlation was observed between the umbilical arterial blood cadmium levels and the global DNA methylation by Spearman correlation analysis ( $r = -0.106$ ,  $P = 0.068$ ). The results of multiple linear regression analysis showed that after excluding selected confounding factors the umbilical arterial blood cadmium level was negatively correlated to the global DNA methylation level ( $P < 0.05$ ).

[Conclusion] *In utero* cadmium exposure might be associated with lower global DNA methylation level in newborns.

**Keywords:** cadmium; environmental exposure; *in utero* exposure; newborn; global DNA methylation

**Citation:** HUANG Li-hua, ZHANG Yun, WANG Jun, et al. Effect of cadmium exposure *in utero* on global DNA methylation of newborns[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(7): 617-620, 626. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16816

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 卫生行业科研专项(编号: 201002001); 浙江医学高等专科学校博士科研启动项目(编号: 2015B06)

[作者简介] 黄丽华(1983—), 女, 博士生, 讲师; 研究方向: 环境与健康; E-mail: hlhelen@163.com

[通信作者] 金银龙, E-mail: 15851761@qq.com

[作者单位] 1. 杭州医学院公共卫生学院, 浙江 杭州 310053; 2. 北京市朝阳区卫生和计划生育监督所, 北京 100021; 3. 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所, 北京 100021

镉在环境中常存在于食品、土壤与水中。镉具有致癌性与发育毒性。宫内镉暴露会影响胎儿的生长发育,造成不良出生结局,如畸形、低出生体重、流产等<sup>[1-8]</sup>。镉也会导致多种癌症的发生,包括胃癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、膀胱癌等<sup>[9-11]</sup>。“成人疾病胎源学说”指出,很多成年后的疾病,如癌症、糖尿病、心血管疾病,都和胎儿时期的生长发育有关。学者们也都认为宫内某些环境污染物暴露,包括镉暴露,与出生后或成年后某些癌症的发生有关。传统的癌症机制观点认为,癌症的发生是因为机体DNA突变所致,然而以镉为代表的某些环境污染物的致突变能力很弱,从而使这一观点受到质疑。目前研究者们更倾向于镉的致癌机制与以DNA甲基化为代表的表观遗传学改变有关<sup>[12]</sup>。癌症的形成是一个长期复杂的过程,DNA甲基化是其中较为早期的改变,胚胎发育早期DNA合成率很高,并且DNA甲基化模式也在此时形成,因此也易受到影响。因此,本研究拟探讨宫内镉暴露对新生儿全基因组DNA甲基化的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

从2011—2012年在我国中部某地妇幼保健院分娩的产妇中选取300名作为研究对象,且样本资料完整。产妇入选标准包括:18岁以上,在当地居住一年以上,不饮酒、不吸烟;孕期末服用任何人工流产药物;无现患急、慢性疾病,无职业重金属暴露史;无家族遗传病史。

### 1.2 生物样品的收集

分娩时收集新生儿脐带动脉血5mL,冻存于-80冰箱至测定。

### 1.3 脐动脉血中镉质量浓度的测定

采用ICP/MS法检测脐动脉血中镉的质量浓度。样品的前处理方法:待冷冻血样放至常温,吸取0.5mL,加入0.5mL优级纯硝酸(国药集团,中国),100℃恒温水浴2~3h后,定容至5mL,待测。同时做空白组。使用7500ce型电感耦合等离子体质谱仪(Agilent,美国)进行测定,测得样品响应值,采用在线内标校正法计算镉的质量浓度。ICP-MS标准工作曲线见表1。精密度和回收率见表2。

### 1.4 新生儿脐动脉血全基因组DNA甲基化水平的测定

使用试剂盒(QIAGEN,德国)提取脐动脉血中

的DNA并检测其浓度。使用LC-MS/MS法检测全基因组DNA甲基化水平<sup>[13-15]</sup>。在37℃条件下采用脱氧核糖核酸酶(Epigentek,美国)对约125ng基因组DNA进行酶解,采用m/z为228.3/122.2和242.2/126.2的离子对2'-脱氧胞嘧啶核苷(dC)和5-甲基-2'-脱氧胞嘧啶核苷(5mdC)进行LC-MS/MS检测。使用同位素内标Ribavirin-C<sub>15</sub>(m/z为250.2/113.3,Toronto Research Chemicals Inc.,加拿大)考察样品回收率。标准曲线线性范围dC:100~5000ng/mL;5mdC:5~250ng/mL。用Analyst 1.5软件对色谱峰进行积分计算。以浓度为横坐标(x),待测物和内标峰面积比为纵坐标(y),用加权最小二乘法(权重系数为1/x<sup>2</sup>)计算待测物浓度。

$$\text{甲基化程度}(\%) = \frac{W_{5\text{mdC}}}{W(\text{dC}) + W(5\text{mdC})} \times 100\%$$

WdC: 2'-脱氧胞嘧啶核苷的质量,ng;

W5mdC: 5-甲基-2'-脱氧胞嘧啶核苷的质量,ng。

表1 ICP-MS标准工作曲线

组分 (ng/mL)	空白 (S0)	标-1 (S1)	标-2 (S2)	标-3 (S3)	标-4 (S4)	标-5 (S5)	标-6 (S6)
镉	0.00	0.20	0.40	1.00	2.00	4.00	10.0

表2 ICP-MS测定脐动脉血中镉元素的精密度和回收率

元素	检出限 (μg/L)	加标值 (μg/L)	RSD(%)	回收率 (%)	线性范围 (μg/L)	r
镉	0.03	2.00	2.4	114	0~20.0	0.9998

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 13.0进行统计学分析。其中脐动脉血中镉质量浓度与全基因组DNA甲基化水平的相关性采用偏态资料的Spearman相关分析,脐动脉血全基因组DNA甲基化水平的影响因素筛选采用多元线性逐步回归法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 新生儿脐动脉血中镉质量浓度

新生儿脐动脉血中镉质量浓度最小值为0.02μg/L,最大值为2.61μg/L,四分位数为0.08、0.16、0.30μg/L。

### 2.2 新生儿脐动脉血中DNA甲基化水平

新生儿脐动脉血DNA甲基化水平最小值为4.24%,最大值为6.63%,均数±标准差为(4.68±0.31)%。

### 2.3 脐动脉血镉质量浓度与全基因组DNA甲基化水平的相关性分析

经Spearman相关分析, $r=-0.106$ , $P=0.068$ 。当检

验水准  $\alpha=0.05$  时无统计学意义,但  $P$  值与 0.05 比较接近,因此进一步做多元线性回归分析。

### 2.4 多元线性逐步回归法分析脐动脉血全基因组 DNA 甲基化水平的影响因素

选择胎儿性别、脐动脉血镉水平、产妇年龄、身高、学历、家庭年收入、产前体质指数、孕周、是否吸入二手烟作为自变量,见表 3。脐动脉血全基因组 DNA 甲基化水平作为因变量。以  $\alpha=0.05$  为检验水准,进行多元线性逐步回归分析,筛选脐动脉血全基因组 DNA 甲基化水平的影响因素。

表 3 脐动脉血全基因组 DNA 甲基化水平影响变量及赋值

自变量	赋值
胎儿性别	1=男,0=女
产妇年龄	实际数值
身高	实际数值
产前体质指数	实际数值
孕周	实际数值
学历	1=中学及以下,0=大学及以上
家庭年收入	1=3万及以下,2=3至10万,3=10万以上
是否吸入二手烟	1=是,0=否
脐动脉血镉水平	实际数值

如表 4 所示,多元线性逐步回归分析结果显示,排除表 3 中混杂因素后,脐动脉血镉质量浓度和全基因组 DNA 甲基化水平呈负相关( $P<0.05$ )。

表 4 多元回归法分析脐动脉血全基因组 DNA 甲基化水平的影响因素

变量	$b$	$S_b$	$\beta$	$t$	$P$
常数项	3.379	0.658	0.000	5.14	0.000
脐血镉水平	-0.124	0.063	-0.112	-1.97	0.049
产前体重	0.004	0.002	0.106	1.71	0.089
孕周	0.029	0.016	0.099	1.77	0.078

### 3 讨论

本研究中 300 名新生儿脐动脉血中镉质量浓度:中位数为 0.16  $\mu\text{g/L}$ ,最小值为 0.02  $\mu\text{g/L}$ ,最大值为 2.61  $\mu\text{g/L}$ ,低于 Lin 等<sup>[16]</sup>对台湾地区新生儿血镉质量浓度的调查结果,其中位数为 0.33  $\mu\text{g/L}$ ,也低于 Tian 等<sup>[2]</sup>对湖北大冶 106 名新生儿血镉质量浓度的调查结果,其中位数为 0.6  $\mu\text{g/L}$ 。说明本研究对象总体镉暴露水平低于以上两个研究地区,但仍然存在镉暴露。

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基转移酶的作用下,S-腺苷甲硫氨酸提供甲基供体,将其甲基转移到脱氧胞嘧啶环第 5 位碳原子,形成甲基化脱氧胞嘧啶

(5mC)的共价修饰。DNA 甲基化是一种非常重要的表观遗传学修饰,能够调控机体基因的表达。DNA 甲基化水平通常与基因表达呈负相关,但在启动子区低甲基化与转录活性呈正相关。DNA 甲基化水平改变会导致与细胞分化和增殖相关的基因表达异常,这是致癌作用的关键因素之一,是肿瘤抑制基因失活的一个重要因素,从而导致细胞失去控制正常过程的能力,进而发生恶变,变形成肿瘤<sup>[12]</sup>。已被证实和表观遗传调控基因改变有关的癌症包括前列腺癌、肺癌以及乳腺癌等<sup>[17]</sup>。

目前国内外有关镉暴露与 DNA 甲基化关系的研究以细胞与动物实验为主,且结果不一致。朱家桥等<sup>[18]</sup>用 4  $\mu\text{mol/L}$  乙酸镉对原代大鼠肝细胞分别染毒 4、21 h 后发现,DNA 甲基化水平较正常组低,且随着染毒时间增加 DNA 甲基化水平逐渐下降。而 Yuan 等<sup>[19]</sup>用 1  $\mu\text{mol/L}$  的氯化镉溶液对淋巴细胞进行染毒,3 个月后发现基因组总甲基化水平升高。Zhou 等<sup>[20]</sup>使用镉致人支气管上皮细胞恶性转化时发现,总 DNA 甲基化水平升高。Pierron 等<sup>[21]</sup>用  $\text{Cd}^{2+}$  对欧洲鳗鱼染毒 45 d 后发现,总 DNA 水平为高甲基化状态。曹哲明等<sup>[22]</sup>用不同浓度的  $\text{Cd}^{2+}$  对鲤鱼进行染毒,高暴露组在第 2 天出现了全基因组 DNA 甲基化水平升高,且甲基化水平的升高早于基因组 DNA 损伤。Zhang 等<sup>[23]</sup>对母鸡进行的镉染毒也发现,母鸡肝脏与肾脏中全基因组甲基化水平升高。

关于镉与 DNA 甲基化水平的人群流行病学方面的研究较少,并且结果不一致。Hossain 等<sup>[24]</sup>对 202 名环境镉暴露的阿根廷妇女进行研究,结果显示:研究对象的尿镉水平与 DNA 总甲基化水平呈负相关,尿镉与血镉水平呈正相关,但并未观察到血镉和 DNA 总甲基化水平之间的关系。Kippler 等<sup>[25]</sup>对孟加拉国 127 对母婴的调查发现:29% 女童和 96% 男童脐动脉血 DNA 的 CpG 位点甲基化状态与镉暴露水平呈正相关。本研究中相关性分析结果显示, $r=-0.106$ , $P=0.068$ ,脐动脉血中镉质量浓度与全基因组 DNA 甲基化水平无相关性,但是  $P$  值比较接近 0.05。进一步经多元线性回归分析,排除混杂因素后,脐动脉血镉质量浓度和全基因组 DNA 甲基化水平呈负相关。本研究结果与 Hossain 等<sup>[24]</sup>的一致,但生物样本不同;与 Kippler 等<sup>[25]</sup>不同,可能是由于检测指标不同。

镉暴露对 DNA 甲基化水平的影响可能和甲基转移酶有关。至今在哺乳动物体内共发现 5 种甲基转移

酶(DNA methyltransferase, DNMTs), 分别为 DNMT1、DNMT2、DNMT3a、DNMT3b、DNMT3l。其中 DNMT1、DNMT3a、DNMT3b 三种酶具有甲基转移活性, 共同维持甲基化状态<sup>[26]</sup>。DNMT1 在 DNA 复制的过程中能够确保甲基精确地复制到子链, DNMT3a、DNMT3b 对胚胎早期 DNA 甲基化的建立发挥了重要作用。多项研究表明, 镉使 DNA 甲基化发生改变的同时也能使甲基转移酶的活性、表达发生改变<sup>[19-20, 23-24]</sup>。因此甲基转移酶的变化可能是镉影响 DNA 甲基化水平的原因之一。

关于镉暴露对全基因组 DNA 甲基化影响的研究结果不同, 原因可能是环境暴露的混杂因素较多, 比如人群往往同时暴露于多种环境污染物, 需要考虑某些污染物之间的联合作用, 且各地区的污染物种类不同; 此外, 镉暴露水平不同、检测指标不同以及检测方法不一致等可能也会对研究结果有所影响。建议今后研究注意排除干扰因素。

#### 参考文献

- [ 1 ]Llanos MN, Ronco AM. Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities[ J ]. *Reprod Toxicol*, 2009, 27( 1 ): 88-92.
- [ 2 ]Tian LL, Zhao YC, Wang XC, et al. Effects of gestational cadmium exposure on pregnancy outcome and development in the offspring at age 4.5 years[ J ]. *Biol Trace Elem Res*, 2009, 132( 1/2/3 ): 51-59.
- [ 3 ]Shirai S, Suzuki Y, Yoshinaga J, et al. Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size[ J ]. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2010, 45( 11 ): 1468-1474.
- [ 4 ]Arita A, Costa M. Epigenetics in metal carcinogenesis: nickel, arsenic, chromium and cadmium[ J ]. *Metallomics*, 2009, 1( 3 ): 222-228.
- [ 5 ]Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review[ J ]. *J Inorg Biochem*, 2000, 79( 1/2/3/4 ): 241-244.
- [ 6 ]IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks Volume 58: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry[ M ]. Geneva: World Health Organization, 1993: 119-238.
- [ 7 ]Fréry N, Nessmann C, Girard F, et al. Environmental exposure to cadmium and human birthweight[ J ]. *Toxicology*, 1993, 79( 2 ): 109-118.
- [ 8 ]Lin CM, Doyle P, Wang D, et al. Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth?[ J ]. *Occup Environ Med*, 2011, 68( 9 ): 641-646.
- [ 9 ]Nishijo M, Tawara K, Honda R, et al. Relationship between newborn size and mother's blood cadmium levels, Toyama, Japan[ J ]. *Arch Environ Health*, 2004, 59( 1 ): 22-25.
- [ 10 ]Salpietro CD, Gangemi S, Minciullo PL, et al. Cadmium concentration in maternal and cord blood and infant birth weight: a study on healthy non-smoking women[ J ]. *J Perinat Med*, 2002, 30( 5 ): 395-399.
- [ 11 ]Ronco AM, Arguello G, Muñoz L, et al. Metals content in placentas from moderate cigarette consumers: correlation with newborn birth weight[ J ]. *Biometals*, 2005, 18( 3 ): 233-241.
- [ 12 ]Huang D, Zhang Y, Qi Y, et al. Global DNA hypomethylation, rather than reactive oxygen species( ROS ), a potential facilitator of cadmium-stimulated K562 cell proliferation[ J ]. *Toxicol Lett*, 2008, 179( 1 ): 43-47.
- [ 13 ]Li X, Franke AA. High-throughput and cost-effective global DNA methylation assay by liquid chromatography-mass spectrometry[ J ]. *Anal Chim Acta*, 2011, 703( 1 ): 58-63.
- [ 14 ]Zhang JJ, Zhang L, Zhou K, et al. Analysis of global DNA methylation by hydrophilic interaction ultra high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry[ J ]. *Anal Biochem*, 2011, 413( 2 ): 164-170.
- [ 15 ]Hu CW, Lee H, Chen JL, et al. Optimization of global DNA methylation measurement by LC-MS/MS and its application in lung cancer patients[ J ]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405( 27 ): 8859-8869.
- [ 16 ]Lin CM, Doyle P, Wang D, et al. Does Prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth?[ J ]. *Occup Environ Med*, 2011, 68( 9 ): 641-646.
- [ 17 ]Joseph P, Muchnok TK, Klishis ML, et al. Cadmium-induced cell transformation and tumorigenesis are associated with transcriptional activation of c-fos, c-jun, and c-myc proto-oncogenes: role of cellular calcium and reactive oxygen species [ J ]. *Toxicol Sci*, 2001, 61( 2 ): 295-303.
- [ 18 ]朱家桥, 王玲玲, 程来洋, 等. 镉对体外培养大鼠肝细胞 DNA 甲基化的影响[ J ]. *中国兽医学报*, 2014, 34( 5 ): 781-786.
- [ 19 ]Yuan D, Ye S, Pan Y, et al. Long-term cadmium exposure

- [12]王银玲,李娟,薛磊,等.安徽省医学院校大学生意外伤害流行特征及其影响因素分析[J].安徽医学,2014,35(11):1602-1606.
- [13]张远,李华锋,张巍,等.大学生意外伤害的流行病学特征及其影响因素研究[J].中国卫生事业管理,2008,25(2):135-137.
- [14]郑丽,康耀文,陈燕,等.芜湖市高校大学生伤害的流行病学特征分析[J].中华疾病控制杂志,2010,14(8):778-780.
- [15]郭春燕,张义喜,卢涛,等.宁波市大学生伤害流行病学调查[J].重庆医学,2010,39(19):2646-2647,2664.
- [16]覃朝晖,解加伟,王菲,等.徐州市3所高校大学生意外伤害流行病学调查[J].徐州医学院学报,2010,30(6):385-387.
- [17]毛凡,胡恭华,毛晓洁,等.赣州市在校大学生伤害影响因素分析[J].赣南医学院学报,2012,32(3):447-450.
- [18]朱奇,朱湘竹,赫娜,等.南通市大学生非故意伤害行为现状[J].中国学校卫生,2014,35(1):145-147.
- [19]陈新民,刘翔,叶冬青,等.合肥市2所高校大学生运动伤害的流行病学调查[J].中国学校卫生,2007,28(6):536-537.
- [20]徐军艳,孙利亚.江苏省大学生体育伤害现状调查[J].体育科技文献通报,2012,20(3):119-120.
- [21]黄任之,彭孝玉,詹小平,等.大学生自我伤害行为的初步调查[J].中国心理卫生杂志,2011,25(5):389-390.
- [22]王三菊,王红,王爱亮,等.大学生自我伤害的相关因素分析[J].中国校外教育,2015(10):12,58.
- [23]杜国平,郭艳,李小杉,等.江苏高校少数民族大学生伤害流行特征分析[J].中华疾病控制杂志,2016,20(9):913-917.
- [24]李光友,罗太敏,陶方标.父母外出打工对留守儿童危险行为和心理因素影响[J].中国公共卫生,2012,28(7):924-926.
- [25]邓朝霞,李光友.贵州省14岁留守儿童自杀意念与父母外出打工类型关系[J].中国公共卫生,2014,30(9):1154-1156.

(收稿日期:2016-12-26;录用日期:2017-05-22)

(英文编辑:汪源;编辑:陈姣;校对:丁瑾瑜)

## (上接第620页)

- leads to the enhancement of lymphocyte proliferation via down-regulating *p16* by DNA hypermethylation[J]. Mutat Res, 2013, 757(2): 125-131.
- [20]Zhou ZH, Lei YX, Wang CX. Analysis of aberrant methylation in DNA repair genes during malignant transformation of human bronchial epithelial cells induced by cadmium[J]. Toxicol Sci, 2012, 125(2): 412-417.
- [21]Pierron F, Baillon L, Sow M, et al. Effect of low-dose cadmium exposure on DNA methylation in the endangered European eel[J]. Environ Sci Technol, 2014, 48(1): 797-803.
- [22]曹哲明,杨健.不同浓度Cd<sup>2+</sup>对鲤鱼基因组DNA的影响[J].应用与环境生物学报,2010,16(4):457-461.
- [23]Zhang J, Fu Y, Li J, et al. Effects of subchronic cadmium poisoning on DNA methylation in hens[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2009, 27(3): 345-349.
- [24]Hossain MB, Vahter M, Concha G, et al. Low-level environmental cadmium exposure is associated with DNA hypomethylation in argentinean women[J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(6): 879-884.
- [25]Kippler M, Engström K, Mlakar SJ, et al. Sex-specific effects of early life cadmium exposure on DNA methylation and implications for birth weight[J]. Epigenetics, 2013, 8(5): 494-503.
- [26]Jones PA, Liang G. Rethinking how DNA methylation patterns are maintained[J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(11): 805-811.

(收稿日期:2016-12-22;录用日期:2017-05-16)

(英文编辑:汪源;编辑:汪源;校对:陈姣)