

全氟辛烷磺酸的表观遗传学作用研究进展

翁振坤, 顾爱华

摘要:

全氟辛烷磺酸(PFOS)广泛应用于食品包装材料、纺织用品、纸张、杀虫剂的生产。PFOS具有高持久性、生物蓄积性和潜在致癌性质,能对生态环境和人体健康造成严重的危害,其毒性作用受到广泛关注。本文主要从DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控3个方面,综述PFOS对机体的表观遗传学作用。

关键词: 全氟辛烷磺酸; 表观遗传学; DNA甲基化; 组蛋白修饰; 非编码RNA调控

引用: 翁振坤, 顾爱华. 全氟辛烷磺酸的表观遗传学作用研究进展[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(4): 371-376. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17669

Research progress on epigenetic effects induced by perfluorooctane sulfonate WENG Zhen-kun, GU Ai-hua (School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China). Address correspondence to GU Ai-hua, E-mail: aihuagu@njmu.edu.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

perfluorooctane sulfonate (PFOS) is widely used in food package, textile, paper, and insecticide. The toxic action of PFOS has attracted increasing attention due to its high persistence, bioaccumulation, potential carcinogenicity, and consequently great harm to ecological environment and human health. This review focused on the epigenetic effects of PFOS on DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA regulation.

Keywords: perfluorooctane sulfonate; epigenetics; DNA methylation; histone modification; non-coding RNA regulation

Citation: WENG Zhen-kun, GU Ai-hua. Research progress on epigenetic effects induced by perfluorooctane sulfonate[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(4): 371-376. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17669

全氟辛烷磺酸(perfluorooctane sulfonate, PFOS)是全氟化合物中一种代表性化合物,也是最难降解的有机物之一,但因其具有疏水疏油的化学性质,仍应用于食品包装材料、纺织用品、纸张、杀虫剂等商品生产^[1]。在水、空气和其他环境介质中都能检测相当浓度的PFOS,在动物体内(包括海洋哺乳动物、鱼和人类)也检测出其存在^[2]。其具有沿食物链富集能力、难降解性、生物蓄积性,以及发育、内分泌、免疫、肝脏、生殖等多种毒性。

目前,许多国家和地区已经出台了PFOS的禁令或限制,但由于PFOS半衰期长达5.4年,在全世界范围内其仍残留于人体。2000—2016年国内外关于人体

内PFOS残留的文献数据见表1。数据提示,不同国家或地区的PFOS在人体内的残留量不同,美国自2002年实施PFOS禁令后,PFOS在人体内的残留量呈下降趋势。我国一般人群血清中PFOS的健康评估基准值为城市地区13.5 μg/L,农村地区5.97 μg/L^[3],数据表明PFOS在我国人体内残留量仍处于较高水平。

表1 2000—2016年国内外文献报道的人体内PFOS残留量

国家或地区	时间(年)	样本类型	n	年龄(岁)	PFOS(μg/L)	参考文献
中国沈阳	2015—2016	血清	1612	22~96	24.22 ^b	[4]
中国天津	2012	产妇血清	141	—	7.32 ^b	[5]
中国石家庄	2010	血清	129	—	33.30 ^b	[6]
中国新疆	2007	血清	110	11~86	1.92 ^b	[7]
中国台北	2009—2011	血清	225	13.6 ^a	29.00 ^b	[8]
韩国	2003	血清	633	>12	7.96 ^b	[9]
波兰	2002—2003	血清	190	30 ^a	18.50 ^b	[10]
美国	2000	血清	645	20~69	34.90 ^a	[11]
美国	2006	血清	600	20~69	14.50 ^a	[11]
美国	2010	血清	600	20~69	8.40 ^a	[11]
美国	2015	血清	616	20~60	4.30 ^a	[11]

[注]a: 平均值; —: 文献中数据缺失; b: 中位数。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目]国家自然科学基金(编号: 81573174)

[作者简介]翁振坤(1993—),男,硕士生;研究方向:环境毒理学;

E-mail: 13760849130@163.com

[通信作者]顾爱华, E-mail: aihuagu@njmu.edu.cn

[作者单位]南京医科大学公共卫生学院,江苏 南京 211166

最近研究表明, PFOS引起的发育迟缓、肝脏毒性等与表观遗传效应有关。表观遗传学是指在细胞增殖过程中可遗传性基因活性的稳定改变, 但不涉及DNA序列变化, 联系着表型与基因型^[12], 主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA等对基因表达的调控。本文就PFOS对机体的表观遗传学作用及其研究进展进行总结, 为进一步明确PFOS毒作用机制提供依据。

1 PFOS与DNA甲基化

1.1 PFOS对DNA总甲基化影响

DNA基因组总甲基化水平可以反映基因组的稳定性, 疾病的发生发展与其异常有关。王丽君等^[13]将受孕后2~21 d的雌性SD大鼠暴露于PFOS, 发现其子代基因组DNA总甲基化水平在2.0 mg/kg剂量组较对照组明显降低($P < 0.05$), 可见总甲基化与出生前PFOS暴露有关。彭思远等^[14]选用暴露不同PFOS质量分数(0.1、0.6、2.0 mg/kg)染毒的人正常肝细胞L-02作为研究对象, 提取DNA酶解为单核苷酸, 利用液相色谱串联质谱法测定各样本中脱氧胞嘧啶核苷和5'-甲基脱氧胞嘧啶核苷的含量来计算出全基因组DNA甲基化率, 结果显示: PFOS染毒组细胞DNA总甲基化率与对照组相比均明显降低($P < 0.05$)。有研究建议将DNA总甲基化改变作为早期细胞病变的分子标志, 辅助评估产前暴露于环境毒物对健康损伤的表观生物剂量^[15]。GUERRERO-PRESTON等^[16]对30名新生儿的脐带血检测结果进行多变量线性回归模型研究发现, DNA总甲基化与血清全锌酸酶(PFOA)呈负相关($r = -0.72$, $P < 0.01$), 而与PFOS无关。但该研究也存在一些局限性, 如样本量不足且存在一些影响DNA总甲基化状态的混杂因素, 针对以上的问题, KOBAYASHI等^[17]对北海道177对母婴的脐带血进行横断面研究并控制潜在的混杂因素后发现, 长散布核元件-1(long interspersed nucleotide acids element-1, LINE-1)甲基化(可作为检测DNA总甲基化的替代物^[18])与产前PFOS($P = 0.764$)和PFOA($P = 0.244$)暴露不相关。同样, LETER等^[19]检测3个地区人群(格陵兰岛110人, 哈尔科夫70人, 华沙88人)血清PFOS残留量分别为(52.2 ± 2.5)、(7.9 ± 0.3)、(17.7 ± 0.5) ng/mL, Spearman相关分析表明, 环境中PFOS的暴露剂量与精子DNA总甲基化程度没有相关性, 但并不能完全否定PFOS对精子表观遗传过程会产生影响。目前只有少数关于

PFOS对DNA总甲基化影响的流行病学调查, 研究均发现PFOS暴露与DNA总甲基化无关, 未来大样本量的流行病学调查及甲基化改变的位点机制将是研究的方向。

1.2 PFOS对相关基因甲基化的影响

1.2.1 PFOS与脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)甲基化 BDNF是影响神经细胞增殖、突触功能和突触可塑性的关键神经营养因子。目前许多研究已经证实BDNF通过酪氨酸激酶B刺激下游的信号通路来促进细胞的发育和存活, 维持神经细胞可塑性^[20]。BDNF的下降将导致大脑萎缩, 认知功能下降, 尤其是增加精神疾病的风险^[21]。SUI等^[22]的研究显示, BDNF的表观遗传调控可能是内侧前额叶皮质的突触可塑性和记忆保留机制的基础。不利的环境因素暴露能改变BDNF启动子甲基化并抑制其表达。GUO等^[23]研究表明, PFOS暴露导致SK-N-SH细胞皱缩、细胞活性降低; 利用亚硫酸氢钠测序聚合酶链式反应法(BSP)检测发现, PFOS改变了SK-N-SH细胞中BDNF的启动子I和IV的甲基化状态, 在启动子I中, 10个克隆序列甲基化在3个浓度组中(0、50、150 $\mu\text{mol/L}$)甲基化频率平均值分别为3.7%、0.7%、1.3%, 在启动子IV中甲基化频率平均值分别为8.0%、4.0%、5.0%; 有趣的是, PFOS暴露导致BDNF表达下降, BDNF启动子IV第20个CpG位点高度甲基化, 该位点的甲基化频率在不同浓度组中分别为30%、80%、90%, 这个位点是否是BDNF活性和表达调控的重要位点尚不清楚, 需要进一步的实验证明。

1.2.2 PFOS与谷胱甘肽S-转移酶pi(glutathione S-transferase pi, GSTP)甲基化 GSTP是谷胱甘肽转硫酶的一种, 定位于人染色体11q13, 具有谷胱甘肽氧化酶的活力, 通过催化还原型谷胱甘肽与许多疏水和亲电化合物结合, 增加内外源有毒物质的可溶性, 有利于排出体外而起到解毒的作用^[24]。GSTP基因表达沉默或功能缺失, 会破坏机体清除自由基等氧化物质的能力, 导致机体氧化-还原系统失衡, 并诱发细胞DNA损伤, 成为肿瘤发生的分子生物学早期事件^[25]。有研究表明, Nrf2信号传导通路能够调节GSTP基因表达, 发挥抗氧化防御作用^[26]。WAN等^[27]对受孕2~21 d的SD雌性大鼠给予不同水平的PFOS(0、0.1、0.6、2.0 mg/kg)灌胃染毒, 子鼠生长至断乳期时(出生21 d)收集子鼠肝脏样本, 通过BSP检测发现, 高剂量组肝组织中GSTP基因启动子区域的关键CpG位点(+79, 81,

84)甲基化高达30%,呈现剂量-反应关系,反映了肝脏潜在的毒性发展趋势,并表明*GSTP*基因甲基化是PFOS肝脏毒性机制之一。然而*GSTP* mRNA的表达与甲基化结果不一致,实验发现,各组*GSTP*的转录因子Nrf2和MafK表达没有变化,但Nrf2抑制因子Keap1出现下调,可能间接导致*GSTP* mRNA表达量增加。这种诱导也是机体避免细胞癌变的自我保护方式。这与研究^[28]结果相一致。

1.2.3 PFOS与醌氧化还原酶1[*NAD(P)H*:quinone oxidoreductase 1, *NQO1*]甲基化 *NQO1*是一种黄素酶,在体内能与其他I、II相代谢酶一起构成对外源性毒物质的代谢网络,在机体的解毒代谢中发挥着重要作用。研究表明,孕期暴露PFOS后子鼠肝脏*NQO1*基因表达改变最明显^[29]。沈杰等^[30]选择孕期暴露于PFOS(0.1、0.6、2.0 mg/kg)的小鼠为研究对象,BSP检测结果显示,与对照组比较,高剂量PFOS组子鼠肝脏中*NQO1*基因(-573、-523、-507位点)甲基化水平有所升高,达10%($P < 0.05$),中、低剂量组无明显改变($P > 0.05$);*NQO1*基因有2个CpG位点甲基化发生在同一克隆上,这反映基因组拷贝原始甲基化状态相同,甲基化发生在同一个克隆上更容易发挥抗转录因子结合效应。因此,PFOS致*NQO1*基因甲基化的异常降低了*NQO1*的解毒能力,进而诱发肝脏毒性。

1.3 PFOS对甲基转移酶的影响

DNA甲基化转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)包括DNMT1、DNMT2和DNMT3,与DNA的活性密切相关。DNMT1能将半甲基化的位点转化为全甲基化,称为“甲基化维持”^[31],在DNA复制过程中,与仅有1条链甲基化的DNA双链作用,将已存在的甲基化标记复制到新合成的链上,维持原有的甲基化状态^[32]。DNMT2主要是tRNA的甲基转移酶,它的缺失不会使CpG甲基化完全受影响。DNMT3有3个亚基,DNMT3a和DNMT3b是原发性甲基转移酶,功能是催化DNA甲基化的新生位点,称为“de novo甲基化”,DNMT3L是一个没有DNMT活性的调节蛋白^[33]。GUO等^[23]研究发现,PFOS暴露降低SK-N-SH细胞中DNMT1在mRNA和蛋白水平的表达,但增加了DNMT3b在mRNA和蛋白水平的表达;DNMT3a在mRNA水平表达与对照组相比没有明显差别,但在50 μmol/L PFOS暴露组中其蛋白的表达量下降。这些DNMT表达的改变可能与BDNF启动子I和IV甲基化改变有关,导致BDNF表达下降,促进细胞凋亡。WAN等^[27]通过对受孕SD大

鼠进行不同剂量PFOS染毒(0.1、0.6、2.0 mg/kg)后,检测出生21 d后子鼠肝脏样本,发现只有2.0 mg/kg组DNMT3a与对照组相比明显上调,DNMT1和DNMT3b表达无明显变化,DNMT3a能够甲基化之前未受甲基化的CpG序列。因此,在该实验中DNMT3a表达的增加可能是对总甲基化下降的一种代偿反应。

2 PFOS对组蛋白修饰的影响

2.1 PFOS与组蛋白磷酸化

组蛋白磷酸化是指对组蛋白N端氨基酸残基的磷酸化修饰,对DNA的损伤修复、维持基因组的稳定以及细胞正常的生理机能运行具有至关重要的意义。研究发现,在DNA发生损伤时,特别是DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs),组蛋白H2AX能迅速在DNA双链断裂位点磷酸化(γ -H2AX)并在DSB形成簇集点,随后募集相关的DNA修复蛋白进行修复^[34],提示 γ -H2AX可能成为检测DNA损伤及诱发DSB条件存在的特异性标志^[35]。WANG等^[36]发现,PFOS可以诱导 γ -H2AX焦点在小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)核中积累,且Western blot结果显示, γ -H2AX的表达随剂量的增加呈剂量-反应关系。这些结果表明,PFOS诱发DNA损伤应激反应导致H2AX磷酸化,具有基因毒性。

2.2 PFOS与组蛋白乙酰化

组蛋白乙酰化修饰在基因的表达遗传调控中有重要意义,主要由组蛋白乙酰化酶(histone acetylases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)共同调节。组蛋白乙酰化作用的动态平衡精确调控着染色质的结构和基因的转录与表达。组蛋白乙酰化的失衡可造成基因异常表达,或导致肿瘤发生^[37]。去乙酰化和核心组蛋白H3及H4残基的甲基化是肿瘤细胞的标记^[38]。FENG等^[39]研究发现,慢性暴露(4个月)于低剂量[0.1 mg/(kg·d)]PFOS的成年雌性小鼠,通过降低类固醇激素合成急性调节蛋白(StAR)启动子组蛋白H3K14乙酰化抑制雌激素的合成,进一步影响卵泡的发育和排卵。HDAC8是I类HDACs中的一员,由于缺少保守的C-端结构域且主要存在于细胞质中,被视为I类HDACs一个特殊亚型^[40],能直接影响染色质的结构和转录因子的活性。研究^[41]发现,HDAC8表达沉默会影响细胞周期和分化,抑制细胞增殖。杨生森^[42]研究显示,与对照组相比,PFOS暴露组小鼠海马区中HDAC8 mRNA表达水平明显降

低($P < 0.01$), 表明PFOS诱导的神经毒性机制可能与海马区出现组蛋白乙酰化修饰异常有关。

3 PFOS对非编码RNA的影响

3.1 PFOS与小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)

siRNA主要来源于转座子、转基因或病毒的外源性转录基因, 在细胞质中被RNase III核酶家族Dicer酶加工成21~23个核苷酸的短链RNA, 在细胞中能与胞内蛋白质形成RNA诱导沉默复合体(RNA induced silencing complex, RISC)。该复合体依赖ATP释能使siRNA解旋, 然后以RISC上的siRNA序列为向导, 寻找并结合特定序列的mRNA, 若互补配对, 引发其被Argonaute蛋白特异性分解, 实现基因沉默。YAO等^[43]研究显示, PFOS能通过溶酶体-线粒体轴介导HepG2细胞自噬依赖性凋亡。Atg5-siRNA的转染减弱了caspase-3在PFOS中活性从而阻止细胞凋亡。LEE等^[44]对小鼠颗粒细胞染毒发现, PFOS能通过活性氧介导蛋白激酶C信号通路促进细胞凋亡, 使用蛋白激酶C同工酶特异性siRNA能抑制caspase-3活性与DNA断裂。

3.2 PFOS与微小RNA(microRNA, miRNA)

miRNA长度为19~25个核苷酸, 是一类在进化上高度保守、以单链形式存在的内源性小分子非编码RNA, 介导转录后基因表达调控。miRNA的作用方式有两种: ①miRNA与靶mRNA的3'端非编码区不完全互补配对时导致蛋白质翻译抑制^[45]; ②miRNA与靶位点完全互补时能引起靶mRNA的降解。miRNA在维持细胞正常功能方面发挥关键的作用, 通过干预基因的表达, 介导细胞的增殖、分化与凋亡等重要生物过程。WANG等^[46]研究PFOS对发育期大鼠肝脏中miRNA表达量的影响, 发现在已知的387条大鼠miRNA中, 在出生第1天和第7天分别有46条和9条miRNA表达明显改变。其中有4条miRNA(miR-125a-3p、miR-23a*、miR-25、miR-494)的表达量在出生第1天和第7天同时发生明显变化, 靶基因的功能注释分析显示, PFOS的暴露可能影响不同癌症相关途径及细胞增殖、凋亡等生物途径。同样地, WANG等^[47]用芯片技术检测PFOS对出生第1天和第7天大鼠脑组织的miRNA的表达影响, 结果发现与突触传递相关的miRNA表达最明显。LI等^[48]的体外实验显示, PFOS通过增加miR-22相对表达量, 抑制BDNF mRNA的表达, 影响BDNF-ERK-CREB信号通路, 为

PFOS的神经毒性提供了新的实验证据。

作为一种基于表达的调控方式, 表观遗传参与了机体多种生命过程, 是生命科学领域重要的研究内容。纵观PFOS的表观遗传学作用实验, 各研究均表明, PFOS能通过DNA甲基化作用、组蛋白修饰、非编码RNA调控干扰基因组的稳定性, 进而影响基因表达, 对生物的生长发育及疾病的发生发展有重要的意义。研究发现, PFOS的同系物PFOA能通过表观遗传的作用诱导肿瘤发生^[49], 但现阶段还没有明确实验证据表明PFOS对此有相同的影响。虽然PFOS在很多国家或地区已经被禁止或限制使用, 但其残留量的危害仍不能忽视, 深入了解PFOS表观遗传作用和机制能有助于减少类化学物引起的有害生物效应。

参考文献

- [1] 崔歆, 杨琳, 刘爽, 等. 持久性环境污染物全氟辛烷磺酸和全氟辛酸的污染现状研究进展[J]. 环境与职业医学, 2010, 27(8): 505-508.
- [2] FROMME H, TITTELMIER SA, VÖLKEL W, et al. Perfluorinated compounds—exposure assessment for the general population in western countries[J]. Int J Hyg Environ Health, 2009, 212(3): 239-270.
- [3] 李笑. 我国一般人群血清中PFOS和PFOA分布特征及基准值[D]. 大连: 大连理工大学, 2011.
- [4] BAO WW, QIAN ZM, GEIGER SD, et al. Gender-specific associations between serum isomers of perfluoroalkyl substances and blood pressure among Chinese: isomers of C8 Health Project in China[J]. Sci Total Environ, 2017, 607-608: 1304-1312.
- [5] JIANG W, ZHANG Y, ZHU L, et al. Serum levels of perfluoroalkyl acids (PFAAs) with isomer analysis and their associations with medical parameters in Chinese pregnant women[J]. Environ Int, 2014, 64: 40-47.
- [6] ZHANG Y, BEESON S, ZHU L, et al. Isomers of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate and total perfluoroalkyl acids in human serum from two cities in North China[J]. Environ Int, 2013, 53: 9-17.
- [7] ZENG XW, QIAN Z, VAUGHN M, et al. Human serum levels of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in Uyghurs from Sinkiang-Uighur Autonomous Region, China: background levels study[J]. Environ Sci Pollut Res, 2015, 22(6): 4736-4746.

- [8] BAO J, LEE Y L, CHEN P C, et al. Perfluoroalkyl acids in blood serum samples from children in Taiwan[J]. Environ Sci Pollut Res, 2014, 21(12): 7650-7655.
- [9] JI K, KIM S, KHO Y, et al. Serum concentrations of major perfluorinated compounds among the general population in Korea: dietary sources and potential impact on thyroid hormones[J]. Environ Int, 2012, 45: 78-85.
- [10] LINDH C H, RYLANDER L, TOFT G, et al. Blood serum concentrations of perfluorinated compounds in men from Greenlandic Inuit and European populations[J]. Chemosphere, 2012, 88(11): 1269-1275.
- [11] OLSEN G W, MAIR D C, LANGE C C, et al. Per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in American Red Cross adult blood donors, 2000–2015[J]. Environ Res, 2017, 157: 87-95.
- [12] 李光雷, 喻树迅, 范术丽, 等. 表观遗传学研究进展[J]. 生物技术通报, 2011, (1): 40-49.
- [13] 王丽君, 班金豹, 万延建, 等. 雌鼠全氟辛烷磺酸暴露对仔鼠DNA甲基化影响[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(3): 322-324.
- [14] 彭思远, 张洁, 田美平, 等. 液相色谱-串联质谱法测定生物样本全基因组DNA甲基化[J]. 分析化学, 2012, 40(8): 1201-1206.
- [15] GUERRERO-PRESTON R. Global epigenetic screening technologies: a novel tool to address cancer health disparities in high-risk population groups[J]. P R Health Sci J, 2008, 27(4): 350-356.
- [16] GUERRERO-PRESTON R, GOLDMAN L R, BREBIMIEVILLE P, et al. Global DNA hypomethylation is associated with in utero exposure to cotinine and perfluorinated alkyl compounds[J]. Epigenetics, 2010, 5(6): 539-546.
- [17] KOBAYASHI S, AZUMI K, GOUDARZI H, et al. Effects of prenatal perfluoroalkyl acid exposure on cord blood IGF2/H19 methylation and ponderal index: the Hokkaido Study[J]. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2017, 27(3): 251-259.
- [18] WEISENBERGER D J, CAMPAN M, LONG T I, et al. Analysis of repetitive element DNA methylation by MethyLight[J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(21): 6823-6836.
- [19] LETER G, CONSALES C, ELEUTERI P, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and Sperm DNA global methylation in arctic and European populations[J]. Environ Mol Mutagen, 2014, 55(7): 591-600.
- [20] SAMPAIO T B, PINTON S, DA ROCHA J T, et al. Involvement of BDNF/TrkB signaling in the effect of diphenyl diselenide on motor function in a parkinson's disease rat model[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 795: 28-35.
- [21] AUTRY A E, MONTEGGIA L M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders[J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(2): 238-258.
- [22] SUI L, WANG Y, JU L H, et al. Epigenetic regulation of *reelin* and *brain-derived neurotrophic factor* genes in long-term potentiation in rat medial prefrontal cortex[J]. Neurobiol Learn Mem, 2012, 97(4): 425-440.
- [23] GUO X X, HE Q Z, LI W, et al. Brain-derived neurotrophic factor mediated Perfluorooctane Sulfonate induced-neurotoxicity via epigenetics regulation in SK-N-SH cells[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4): 893.
- [24] HARDER J, OPITZ O G, BRABENDER J, et al. Quantitative promoter methylation analysis of hepatocellular carcinoma, cirrhotic and normal liver[J]. Int J Cancer, 2008, 122(12): 2800-2804.
- [25] SCHNEIDER J, BERNGES U, PHILIPP M, et al. *GSTM1*, *GSTT1*, and *GSTP1* polymorphism and lung cancer risk in relation to tobacco smoking[J]. Cancer Lett, 2004, 208(1): 65-74.
- [26] FANG J, SAWA T, AKAIKE T, et al. Enhancement of chemotherapeutic response of tumor cells by a heme oxygenase inhibitor, pegylated zinc protoporphyrin[J]. Int J Cancer, 2004, 109(1): 1-8.
- [27] WAN Y J, LI Y Y, XIA W, et al. Alterations in tumor biomarker GSTP gene methylation patterns induced by prenatal exposure to PFOS[J]. Toxicology, 2010, 274(1/2/3): 57-64.
- [28] DINKOVA-KOSTOVA A T, HOLTZCLAW W D, COLE R N, et al. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(18): 11908-11913.
- [29] BJORK J A, LAU C, CHANG S C, et al. Perfluorooctane Sulfonate-induced changes in fetal rat liver gene expression[J]. Toxicology, 2008, 251(1/2/3): 8-20.
- [30] 沈杰, 夏玮, 万延建, 等. 全氟辛烷磺酸促大鼠肝脏NQO1甲基化作用[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(12): 1597-1599.
- [31] NELISSEN E C, VAN MONTFOORT A P, Dumoulin J C, et al. Epigenetics and the placenta[J]. Hum Reprod Update,

- 2011, 17(3): 397-417.
- [32] JELTSCH A. Molecular enzymology of mammalian DNA methyltransferases[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2006, 301: 203-225.
- [33] BROOKS J, CAIRNS P, ZELENIUCH-JACQUOTTE A. Promoter methylation and the detection of breast cancer[J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(9): 1539-1550.
- [34] KINNER A, WU W, STAUDT C, et al. γ -H2AX In recognition and signaling of DNA double-strand breaks in the context of chromatin[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(17): 5678-5694.
- [35] CORDELLI E, PARIS L. γ -H2AX detection in somatic and germ cells of mice[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1044: 293-310.
- [36] WANG Y, ZHANG X, WANG M, et al. Mutagenic effects of perfluorooctanesulfonic acid in *gpt* delta transgenic system are mediated by hydrogen peroxide[J]. *Environ Sci Technol*, 2015, 49(10): 6294-6303.
- [37] Barneda-Zahonero B, PARRA M. Histone deacetylases and cancer[J]. *Mol Oncol*, 2012, 6(6): 579-589.
- [38] FRAGA MF, BALLESTAR E, VILLAR-GAREA A, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(4): 391-400.
- [39] FENG X, WANG X, CAO X, et al. Chronic exposure of female mice to an environmental level of Perfluorooctane Sulfonate suppresses estrogen synthesis through reduced histone H3K14 acetylation of the StAR promoter leading to deficits in follicular development and ovulation[J]. *Toxicol Sci*, 2015, 148(2): 368-379.
- [40] WALTREGNY D, DE LEVAL L, GLÉNISSON W, et al. Expression of histone deacetylase 8, a class I histone deacetylase, is restricted to cells showing smooth muscle differentiation in normal human tissues[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(2): 553-564.
- [41] PERON M, BONVINI P, ROSOLEN A. Effect of inhibition of the ubiquitin-proteasome system and Hsp90 on growth and survival of Rhabdomyosarcoma cells *in vitro* [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 233.
- [42] 杨生森. PFOS暴露对新生鼠海马的损伤及外源性神经干细胞移植的干预作用[D]. 宁夏: 宁夏医科大学, 2016.
- [43] YAO X, SHA S, WANG Y, et al. Perfluorooctane Sulfonate induces autophagy-dependent apoptosis through spinster 1-mediated lysosomal-mitochondrial axis and impaired mitophagy[J]. *Toxicol Sci*, 2016, 153(1): 198-211.
- [44] LEE H G, LEE Y J, YANG J H. Perfluorooctane sulfonate induces apoptosis of cerebellar granule cells via a ROS-dependent protein kinase C signaling pathway[J]. *Neuro Toxicology*, 2012, 33(3): 314-320.
- [45] 武宇辉, 李成荣, 何颜霞, 等. 微小RNA-223在脓毒症患儿血浆中表达的临床意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(18): 1390-1392.
- [46] WANG F, LIU W, JIN Y, et al. Prenatal and neonatal exposure to perfluorooctane sulfonic acid results in aberrant changes in miRNA expression profile and levels in developing rat livers[J]. *Environ Toxicol*, 2015, 30(6): 712-723.
- [47] WANG F, LIU W, MA J, et al. Prenatal and neonatal exposure to Perfluorooctane sulfonic acid results in changes in miRNA expression profiles and synapse associated proteins in developing rat brains[J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46(12): 6822-6829.
- [48] LI W, HE Q Z, WU C Q, et al. PFOS disturbs BDNF-ERK-CREB signalling in association with increased MicroRNA-22 in SH-SY5Y cells[J]. *BioMed Res Int*, 2015: 302653.
- [49] UPHAM BL, PARK JS, BABICA P, et al. Structure-activity-dependent regulation of cell communication by perfluorinated fatty acids using *in vivo* and *in vitro* model systems[J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(4): 545-551.

(收稿日期: 2017-11-19; 录用日期: 2018-01-03)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 汪源)