

孕哺期大鼠全氟辛烷磺酸暴露对子代糖代谢的影响

徐仙¹, 韩瑞¹, 关素珍¹, 肖静², 连玉龙², 秦天悦², 朱怡华², 丁慧², 刘梦²

摘要: [目的] 探讨孕哺期全氟辛烷磺酸(PFOS)暴露对子代大鼠糖代谢的影响。[方法] 将Wistar孕鼠自孕0天(GD0)随机分为对照组(0 mg/kg)、低剂量组(0.6 mg/kg)和高剂量组(2 mg/kg), 每组10只; PFOS灌胃染毒至仔鼠出生后21天(PND21)断乳为止。采用高效液相/质谱法检测PND0、PND21时仔鼠血清PFOS含量; 观察仔鼠体重变化趋势; 比较9周龄和15周龄仔鼠空腹血糖、空腹胰岛素水平; 检测仔鼠瘦素和抵抗素基因表达水平变化。[结果] PND21时低剂量组和高剂量组仔鼠血清中PFOS浓度分别为(16.00±1.27)mg/L和(80.54±6.55)mg/L($P<0.05$)。低剂量组雌性仔鼠出生后8、9周龄和高剂量7~9周龄, 低剂量组雄性仔鼠出生8~12周龄、高剂量7、8、10周龄的体重均明显低于对照组(均 $P<0.05$)。高剂量组9周龄和低剂量组15周龄雌性仔鼠的胰岛素水平分别为(10.85±1.37)mU/L和(13.62±1.87)mU/L, 均高于对照组($P<0.05$); 高剂量组9周龄雄性仔鼠的空腹血糖和胰岛素水平分别为(5.43±0.77)mmol/L和(13.23±1.81)mU/L, 15周龄雄性仔鼠低剂量组分别为(4.99±0.54)mmol/L和(13.57±1.22)mU/L, 15周龄高剂量组分别为(5.71±0.56)mmol/L和(13.44±2.97)mU/L, 均高于对照组($P<0.05$)。高剂量组15周龄雄性仔鼠的抵抗素基因表达上调1.25±0.03($P<0.05$), 瘦素基因表达下调0.67±0.08($P<0.05$)。[结论] PFOS孕哺期暴露可能引起子代大鼠糖代谢异常, 增加糖尿病患病风险。

关键词: 全氟辛烷磺酸; 糖代谢; 抵抗素; 胰岛素抵抗; 发育毒性

Effects of Maternal PFOS Exposure during Pregnancy and Lactation on Glucose Metabolism of Rats Offspring XU Xian¹, HAN Rui¹, GUAN Su-zhen¹, XIAO Jing², LIAN Yu-long², QIN Tian-yue², ZHU Yi-hua², DING Hui², LIU Meng² (1.School of Public Health, Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China; 2.School of Public Health, Nantong University, Jiangsu 226019, China). Address correspondence to LIAN Yu-long, E-mail: lianyulong444@163.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To examine effects of maternal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) during pregnancy and lactation on glucose metabolism of rats offspring. [Methods] Pregnant Wistar rats were exposed to PFOS with doses of 0 (control), 0.6 (low), and 2 (high) mg/kg PFOS through gavage from gestation day 0 (GD0) to postnatal day 21 (PND21). We applied high performance liquid chromatography-mass spectrometry to detect serum PFOS concentrations on PND0 and PND21; analyzed the trend of offspring's body weight variation; compared fasting blood glucose and fasting serum insulin levels of offspring at 9 weeks and 15 weeks; measured the expression of leptin and resistin genes. [Results] The serum PFOS concentrations increased to (16.00±1.27)mg/L in the low-dose group and (80.54±6.55)mg/L in the high-dose group on PND21 ($P<0.05$), respectively. Compared with the control group, the body weight was significantly lower in female offspring at 8-9 weeks in the low-dose group and 7-9 weeks in the high-dose group, and similar tendency was observed in the male offspring at 8-12 weeks in the low-dose group and at 7, 8, 10 weeks in the high-dose group (all $P<0.05$). The serum insulin of female offspring was (10.85±1.37)mU/L at 9 weeks of the low-dose group and (13.62±1.87)mU/L at 15 weeks of the high-dose group, both higher than that of the control group ($P<0.05$). For the male offspring of the high-dose group at 9 weeks, the fasting plasma glucose and the serum insulin were (5.43±0.77)mmol/L and (13.23±1.81)mU/L respectively; for the male offspring of the low-dose group at 15 weeks were (4.99±0.54)mmol/L and (13.57±1.22)mU/L respectively; for the male offspring of the high-dose group at 15 weeks were (5.71±0.56)mmol/L and (13.44±2.97)mU/L respectively, all higher than those of the control offspring ($P<0.05$). Gene expression of glucose metabolism-related adipokine resistin were significantly up-regulated to 1.25±0.03 ($P<0.05$) and that of leptin were significantly down-regulated to 0.67±0.08 ($P<0.05$). [Conclusion] Prenatal exposure to PFOS could disturb glucose homeostasis of rat pups and increase the risk of diabetes.

Key Words: perfluorooctane sulfonate; glucose metabolism; resistin; insulin resistance; developmental toxicity

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14442

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 81202228); 南通市自然科学基金项目(编号: HS2012012); 南通大学大学生创新训练计划项目(编号: 2014104); 南通大学教学改革课题(编号: 2013B026)

[作者简介] 徐仙(1989—), 女, 硕士生; 研究方向: 职业紧张与健康; E-mail: xx1851@sina.cn

[通信作者] 连玉龙, E-mail: lianyulong444@163.com

[作者单位] 新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 830054; 南通大学公共卫生学院, 江苏 226019

作为20世纪最重要的化工产品之一,全氟辛烷磺酸(perfluorooctane sulfonate, PFOS)因具优良稳定性、疏水疏油特质被广泛应用^[1],但PFOS同时具有高生物蓄积性及远距离迁徙等^[2]特点,也使之成为继多氯联苯、二恶英之后又一种新型持久性环境有机污染物。有研究报道孕哺期PFOS暴露可致子代出现神经^[3]、免疫^[4]等多系统病变,因此PFOS发育相关毒性备受关注。与此同时Lin等^[5]和Halldorsson等^[6]在流行病学调查中发现青少年血清PFOS含量与血糖正相关,而与脂联素负相关;动物实验也证实PFOS孕期暴露对母鼠及其子代血糖水平均有显著干扰作用^[7-8],因此推测PFOS可能是糖尿病(尤其青少年)发病率升高的重要诱因之一。但截止目前PFOS对机体糖代谢影响研究较为有限,指标单一,其中具体机制尚未阐明。

近年研究发现,瘦素、抵抗素等脂肪因子参与体内血糖维持。瘦素可通过抑制葡萄糖诱导的第二相胰岛素分泌抑制胰岛素的最终释放,还可通过其信号转导抑制胰岛素原mRNA表达,同时改变胰岛素敏感性^[9-10]。抵抗素则可通过诱导细胞因子信号转导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)表达增加,促进其与胰岛素受体结合,抑制胰岛素信号转导,造成血糖和胰岛素水平升高,干扰体内血糖稳态^[11]。宫内暴露毒物可能通过代谢记忆方式干扰脂肪因子水平进而对子代糖代谢产生影响^[12-15],也有研究发现人群或动物体内脂联素水平改变和PFOS高负荷所引起的代谢改变出现具有相关性^[5,8]。本研究以Wistar大鼠为研究对象,观察PFOS孕哺期暴露对子代大鼠成年后糖代谢相关指标的变化。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

试剂:全氟辛烷磺酸(Assay LC-MS 98%,美国, Sigma-Aldrich公司);RT-PCR试剂及引物(中国, TaKaRa大连宝生物公司);大鼠胰岛素检测试剂盒(瑞典, Mercodia公司);甲基叔丁基醚(methyl tertbutyl ether, MTBE)(分析纯,瑞典, Fluka);硫酸氢四丁基铵(tetrabutylammonium sulfate, TBAHS)(分析纯,瑞典, Fluka);其他试剂均为国产分析纯。

仪器:高效液相色谱/质谱(美国 Agilent, 1110型/MSDSL型);Zorbax XDB C-18色谱柱(美国, Narrow Agilent);5332型PCR仪(德国, Eppendorf);MODEL550

全自动酶标仪(美国, Bio-Rad);Accu-chek血糖仪(美国, 罗氏)

1.2 试验动物及染毒

1.2.1 动物选择 选用由新疆医科大学动物实验中心提供的SPF(specific-pathogen free, 无特定病原体)级成年Wistar大鼠,体重在230~300g之间,雄性15只,雌性35只。适应性饲养1周后,按雌雄比例2:1合笼,次日行阴道涂片以检出精子为妊娠第0天(gestation day 0, GD0),剔除假孕母鼠获得孕鼠30只。实验期间室温20~26℃,相对湿度40%~70%,光暗循环12h/12h,动物自由饮水摄食。

1.2.2 染毒与分组 为避免因较强的母体毒性可能出现的子代损伤,以稍高于无可见有害作用水平(NOAE)的0.6mg/kg为低剂量,以出现明显母体损害^[16]剂量的2mg/kg为高剂量。采用0.5%吐温20水溶液配制PFOS溶液^[17]。将孕鼠按体重随机分配至0mg/kg PFOS、0.6mg/kg PFOS和2mg/kg PFOS组,每组10只。自GD0开始经口每日灌胃染毒直至仔鼠出生后第21天(postnatal day 21, PND21)即断乳当日为止。仔鼠出生后每窝随机择取10只以保证哺乳期暴露剂量相同,断乳后以正常饲料继续喂养至15周龄。实验期间采集血清、肝脏样本检测相关指标。

1.3 指标检测

1.3.1 仔鼠血清中PFOS浓度检测 血清中PFOS测定方法依照文献^[3]。在仔鼠出生时(PND0)和PND21时分别采用断头取血和鼠尾静脉采血后迅速分离血清,将100μL血清样品超声匀浆破碎后加入0.5mol/L TBAHS 1mL和0.25mol/L Na₂CO₃缓冲液2mL,充分混匀后加入5mL MTBE振荡混合20min后以3040×g离心10min后收集上层MTBE相,沉淀部分用5mL MTBE进行二次萃取,收集所有萃取液用高纯氮吹干后加入1mL甲醇进行定容,进行HPLC/MS定量分析。流动相为CH₃CN和CH₃COONH₄(10mmol/L)混合液,体积比为35:65,冲洗5min后转为CH₃CN和CH₃COONH₄(10mmol/L)混合液,体积比为45:55,13min后停止,流速0.3mL/min。质谱检测负离子模式,喷雾压力0.28MPa,高纯氮温度350℃,流速10L/min,毛细管电压4000V,离子源电压为200V。选择性检测离子:质荷比(m/z)为499的负电性分子离子。

1.3.2 仔鼠体重记录 自仔鼠PND0至PND21每周按窝称量体重,断乳后每周按只称量体重^[8]。

1.3.3 仔鼠血糖和胰岛素水平检测 仔鼠禁食16h后,

次日由鼠尾静脉采血法取0.5 mL以检测空腹血糖和胰岛素水平,全自动血糖分析仪检测血糖值,ELISA法测定胰岛素含量。

1.3.4 实时PCR检测仔鼠糖代谢相关脂肪因子表达
由于前期观察到雄性对PFOS具有更高的敏感性,因此称取15周龄雄性大鼠肝脏组织100 mg,用Trizol抽提总RNA,经紫外分光光度计测定 D_{260}/D_{280} 比值以检验纯度,两步法进行反转录和实时PCR。反转录条件为37℃ 15 min, 85℃ 15 s;实时PCR条件为:预变性94℃ 4 min, 变性94℃ 45 s, 退火延伸72℃ 45 s, 40次循环, 72℃延伸4 min。引物设计如表1。

表1 基因引物设计

扩增基因	引物(5' to 3')
抵抗素	GCTGCTGTACCCTGCGGGTTG
	AGCTCATCCCTCGGCAGCACT
瘦素	ATCAAGACCATTGTGACCAGGATC
	CTGGTCCATCTTGGACAACTCA
管家基因	CAGTGTGGGTGACCCCGT
	CCC AGC CATGTACGTTGCTA

1.4 统计学分析

实验数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 17.0统计软件分析数据。采用单因素方差分析,方差齐性用least-significant difference进行检验,组间比较用Student-Newman-Keuls法检验。检测水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 仔鼠血清中PFOS含量

对断乳前仔鼠血清中PFOS平均含量进行了检测。表2结果显示, PND0时仔鼠高、低剂量组血清中PFOS平均浓度分别为(43.33 ± 3.97)mg/L和(4.16 ± 0.51)mg/L, PND21时升高至(80.54 ± 6.55)mg/L和(16.00 ± 1.27)mg/L。血清中PFOS浓度与染毒剂量成正比,且随哺乳时间的延长不断增加,但不同时间点高剂量组血清中PFOS浓度均高于低剂量组($P<0.05$)。

表2 仔鼠出生后不同时间血清PFOS平均浓度
($\bar{x} \pm s$, mg/L, $n=6$)

天龄	对照(0mg/kg)组	低剂量(0.6mg/kg)组	高剂量(2mg/kg)组
PND0	ND [#]	$4.16 \pm 0.51^*$	$43.33 \pm 3.97^*$
PND21	ND [#]	$16.00 \pm 1.27^*$	$80.54 \pm 6.55^*$

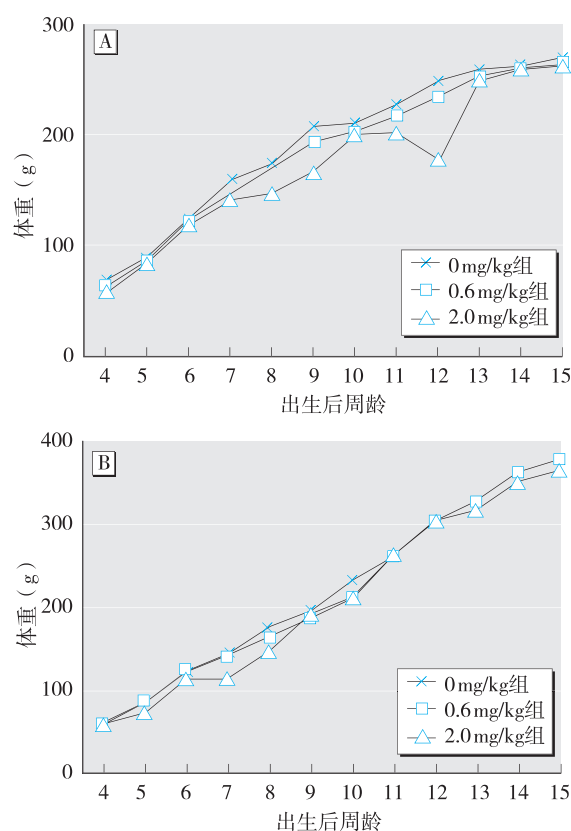
[注]#: 低于检测限。*: 与对照组相比, $P<0.05$ 。

2.2 PFOS对仔鼠体重的影响

未发现PFOS暴露对断乳前仔鼠体重影响(见表3)。断乳后体重如图1所示,雌性仔鼠中低剂量8和9周龄时体重较对照降低($P<0.05$),与对照组相比高剂量组在7至9周龄时均出现体重的降低($P<0.05$);雄性仔鼠与对照相比,低剂量组在8至12周龄以及高剂量组7、8、10周龄时体重均降低($P<0.05$)。

表3 PFOS暴露对断乳前仔鼠体重的影响($\bar{x} \pm s$, g, $n=100$)

天龄	暴露剂量(mg/kg)		
	0	0.6	2.0
PND0	6.83 ± 0.69	6.56 ± 0.68	6.17 ± 1.10
PND7	15.40 ± 0.47	17.35 ± 1.88	16.69 ± 2.39
PND14	27.58 ± 3.54	29.08 ± 3.14	25.85 ± 4.24
PND21	41.16 ± 4.75	38.88 ± 5.72	35.78 ± 6.72



[注]A: 雌性; B: 雄性。

图1 PFOS暴露对出生后仔鼠体重的影响

2.3 PFOS对仔鼠血糖和胰岛素水平的影响

表4可见,各剂量组不同时间雌性仔鼠空腹血糖水平无显著变化;而在高剂量组9周龄和低剂量组15周龄时胰岛素水平较对照组升高($P<0.05$)。雄性仔鼠除低剂量组9周龄外,其余各组不同时间空腹血糖和空腹胰岛素水平均出现增高($P<0.05$)。

表 4 PFOS 暴露对仔鼠 9 和 15 周龄空腹血糖和空腹胰岛素水平影响 (n=100)

周龄	指标	雌性 ($\bar{x} \pm s$)			雄性 ($\bar{x} \pm s$)		
		0 mg/kg 组	0.6 mg/kg 组	2.0 mg/kg 组	0 mg/kg 组	0.6 mg/kg 组	2.0 mg/kg 组
9	胰岛素 (mU/L)	7.64 ± 1.00	9.55 ± 1.22	10.85 ± 1.37*	8.15 ± 1.09	10.75 ± 1.11	13.23 ± 1.81*
	葡萄糖 (mmol/L)	4.21 ± 0.56	4.70 ± 0.55	4.93 ± 0.26	4.30 ± 0.2	4.69 ± 0.72	5.43 ± 0.77*
15	胰岛素 (mU/L)	9.05 ± 0.99	13.62 ± 1.87*	12.32 ± 2.19	8.99 ± 0.71	13.57 ± 1.22*	13.44 ± 2.97*
	葡萄糖 (mmol/L)	4.58 ± 0.75	5.01 ± 0.46	5.24 ± 0.91	4.40 ± 0.35	4.99 ± 0.54*	5.71 ± 0.56*

[注]*: 与对照组相比, $P < 0.05$ 。

2.4 PFOS 孕哺期暴露对雄性仔鼠抵抗素和瘦素表达影响

对 15 周龄雄性仔鼠糖代谢相关脂肪因子抵抗素、瘦素表达水平进行了比较。从表 5 结果可知, 高剂量组抵抗素 mRNA 水平与对照组相比升高 ($P < 0.05$); 而大鼠肝脏瘦素基因表达则出现下调 ($P < 0.05$)。

表 5 PFOS 暴露对 15 周龄雄性仔鼠糖代谢相关脂肪因子基因表达的影响 (n=6)

指标	0 mg/kg 组	0.6 mg/kg 组	2.0 mg/kg 组
抵抗素	0.91 ± 0.04	1.01 ± 0.01	1.25 ± 0.03*
瘦素	0.95 ± 0.06	0.96 ± 0.02	0.67 ± 0.08*

[注]*: 与对照组相比, $P < 0.05$ 。

3 讨论

PFOS 作为一种广泛存在的发育毒物, 其毒作用方式和机制目前尚未明确, 而关于其对子代糖代谢影响的研究更为有限, 本研究考察糖代谢相关指标, 探讨孕哺期 PFOS 对子代的影响。

本实验首先对孕哺期 PFOS 暴露仔鼠血清蓄积水平进行检测, 发现仔鼠血清 PFOS 浓度随时间增加, PND21 时达到最高且与外暴露剂量梯度一致, 这与 Borg 等^[16]在动物实验及 Mondal 等^[17]流行病学调查结果一致, 可能与 PFOS 可透过胎盘屏障及借乳汁由母体转向子代有关, 实验证实 PFOS 的这种特性可致 PFOS 在子代机体内的蓄积, 使得小鼠和斑马鱼出现体重降低和发育迟缓^[18-20], 这与本次研究中发现的 PFOS 暴露仔鼠体重减轻相一致。且通过对体重的长期监测我们发现雄性子代体重降低比雌性明显, 这种性别差异可能提示雄性对 PFOS 毒性效应更为敏感, 后期实验也发现 PFOS 暴露雄性子代血糖和胰岛素水平升高显著, 与 Onishchenko 等^[21]动物实验结论一致, 这种差异可能源于不同性别间激素水平的调节作用^[22]。

考虑到脂肪因子在血糖及胰岛素分泌调节中的作用, 实验对两种脂肪因子进行了检测, 发现暴露导致相关基因表达出现不同程度改变。目前认为抵抗素

具拮抗胰岛素作用, 其增高可降低胰岛素靶器官敏感性, 引起全身胰岛素抵抗, 造成实验动物出现糖耐量受损及高胰岛素血症^[23]。抵抗素是 2001 年由 Stepan 等首先报道的一类由小鼠脂肪细胞分泌的多肽, 临床调查发现随糖耐量损害加重, 血清抵抗素升高, 并和血糖水平呈正相关, 动物及体外细胞学研究中也有相同报道^[21, 24]。这种作用可能与高水平抵抗素对胰岛素受体表达及间接影响 SOCS-3 有关^[21]。抵抗素也能通过影响 AMPK 调控通路, 干扰糖异生限速酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6 磷酸酶表达, 进而造成血糖升高^[25], 在 PFOS 暴露子代动物中发现以上酶表达的改变可能也是脂肪因子参与的结果^[8]。本次实验中 PFOS 可能通过诱导抵抗素表达的方式, 影响胰岛素信号传递, 进而干扰细胞对葡萄糖摄取能力和肝糖合成速率。除此之外实验中发现 PFOS 能够诱导瘦素表达降低, 瘦素由脂肪细胞和胎盘组织分泌, 有人认为瘦素表达水平与体重及脂肪量呈正相关^[26], 考虑到本次实验及过往报道中 PFOS 对体重的影响^[3, 7-8], 实验中发现的仔鼠瘦素表达降低可能与此有关。另外, 不良宫内发育环境可能通过干扰下丘脑反馈环造成瘦素敏感性改变, 影响其对胰岛素分泌的调节作用, 例如引起胰岛细胞酪氨酸磷酸化, 促进即刻早期反应基因 c-fos 表达, 诱导并加剧胰岛素抵抗产生, 最终造成糖代谢紊乱^[15, 27]。基因敲除实验也发现瘦素表达缺陷小鼠会出现明显的高胰岛素及高血糖症状^[28], 这可能与 SOCS-3 负反馈调节信号交叉有关^[29]。本次实验中所发现的瘦素表达降低一方面可能是 PFOS 造成宫内发育迟缓的直接后果, 另一方面, 可能是抵抗素、胰岛素等多种因素之间联合作用的结果, 其中具体机制还有待探讨。

总之, 孕哺期 PFOS 暴露可导致子代体内负荷增加, 并对其生长发育及代谢水平产生影响, 可能增加成年期代谢综合症风险, 而 PFOS 的该类毒性效应可能与抵抗素、瘦素等脂肪因子在胰岛素及血糖调节中的复杂作用有关。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] 金一和, 丁梅, 翟成, 等. 长江三峡库区江水和武汉地区地面水中PFOS和PFOA污染现状调查[J]. 生态环境, 2006, 15(3): 486-489.
- [2] Fraser AJ, Webster TF, Watkins DJ, et al. Polyfluorinated compounds in serum linked to indoor air in office environments[J]. Environ Sci Technol, 2012, 46(2): 1209-1215.
- [3] 刘晓晖, 刘冰, 金一和. 孕哺期全氟辛烷磺酸染毒对大鼠海马细胞钙稳态的影响[J]. 生态毒理学报, 2011, 6(1): 67-73.
- [4] 董光辉, 郑丽, 金一和. 全氟辛烷磺酸(PFOS)暴露对小鼠Th1与Th2免疫应答失衡的影响研究[C]//持久性有机污染物论坛2011暨第六届持久性有机污染物全国学术研讨会论文集. 哈尔滨, 2011: 299-301.
- [5] Lin CY, Wen LL, Lin LY, et al. Associations between levels of serum perfluorinated chemicals and adiponectin in a young hypertension cohort in Taiwan[J]. Environ Sci Technol, 2011, 45(24): 10691-10698.
- [6] Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, et al. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study[J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(5): 668-673.
- [7] Wan HT, Zhao YG, Leung PY, et al. Perinatal exposure to perfluorooctane sulfonate affects glucose metabolism in adult offspring[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87137.
- [8] Lv Z, Li G, Li Y, et al. Glucose and lipid homeostasis in adult rat is impaired by early-life exposure to perfluorooctane sulfonate[J]. Environ Toxicol, 2013, 28(9): 532-542.
- [9] Islam MS, Morton NM, Hansson A, et al. Rat insulinoma-derived pancreatic beta-cells express a functional leptin receptor that mediates a proliferative response[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 238(3): 851-855.
- [10] Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(2): 670-676.
- [11] Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, et al. Activation of SOCS-3 by resistin[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(4): 1569-1575.
- [12] Flanagan DE, Vaile JC, Petley GW, et al. Gender differences in the relationship between leptin, insulin resistance and the autonomic nervous system[J]. Regul Pept, 2007, 140(1/2): 37-42.
- [13] Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory"[J]. Exp Diabetes Res, 2011, 2011: 218598.
- [14] Garcia-Vargas L, Addison SS, Nistala R, et al. Gestational diabetes and the offspring: implications in the development of the cardiorenal metabolic syndrome in offspring[J]. Cardiorenal Med, 2012, 2(2): 134-142.
- [15] 马翠翠, 温召凤, 张玲, 等. 孕期和哺乳期双酚A暴露对母鼠体内糖代谢及瘦素水平的影响[J]. 环境与健康杂志, 2012, 29(9): 774-776.
- [16] Borg D, Bogdanska J, Sundström M, et al. Tissue distribution of (35)S-labelled perfluorooctane sulfonate (PFOS) in C57Bl/6 mice following late gestational exposure[J]. Reprod Toxicol, 2010, 30(4): 558-565.
- [17] Mondal D, Lopez-Espinosa MJ, Armstrong B, et al. Relationships of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate serum concentrations between mother-child pairs in a population with perfluorooctanoate exposure from drinking water[J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(5): 752-757.
- [18] Wan Y, Li Y, Xia W, et al. Alterations in tumor biomarker GSTP gene methylation patterns induced by prenatal exposure to PFOS[J]. Toxicol, 2010, 274(1/3): 57-64.
- [19] 吕子全. 发育期PFOS暴露对成年子代大鼠糖脂代谢的影响和神经毒性研究[D]. 2011.
- [20] Fernández-Sanjuan M, Faria M, Lacorte S, et al. Bioaccumulation and effects of perfluorinated compounds (PFCs) in zebra mussels (*Dreissena polymorpha*) [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2013, 20(4): 2661-2669.
- [21] Onishchenko N, Fischer C, Wan IW, et al. Prenatal exposure to PFOS or PFOA alters motor function in mice in a sex-related manner[J]. Neurotox Res, 2011, 19(3): 452-461.
- [22] Zhang L, Li YY, Zeng HC, et al. MicroRNA expression changes during zebrafish development induced by perfluorooctane sulfonate[J]. J Appl Toxicol, 2011, 31(3): 210-222.
- [23] Shi X, Yeung LW, Lam PK, et al. Protein profiles in zebrafish (*Danio rerio*) embryos exposed to perfluorooctane

transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility[J]. Science, 2005, 308(5727): 1466-1469.

- [36] Wu Q, Ohsako S, Ishimura R, et al. Exposure of mouse preimplantation embryos to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters the methylation status of imprinted genes H19 and Igf2[J]. Biol Reprod, 2004, 70(6): 1790-1797.

- [37] Stouder C, Paoloni-Giacobino A. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the methylation pattern of imprinted genes in the mouse sperm[J]. Reproduction, 2010, 139(2): 373-379.

(收稿日期: 2014-04-14)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 王晓宇)

(上接第226页)

sulfonate[J]. Toxicol Sci, 2009, 110(2): 334-340.

- [24] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. Nature, 2001, 409(6818): 307-312.

- [25] 李焱, 何娟, 李芳萍, 等. 抵抗素在肝脏胰岛素抵抗中的作用及其机制探讨[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(2): 190-193.

- [26] Rajala MW, Obici S, Scherer PE, et al. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production[J]. J Clin Invest, 2003, 111(2): 225-230.

- [27] Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, et al. Adenovirus-mediated

chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats[J]. J Clin Invest, 2004, 114(2): 224-231.

- [28] Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, et al. Leptin concentrations in maternal serum and cord blood in diabetic and nondiabetic pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 188(23): 1326-1332.

- [29] Nakano M, Asakawa A, Inui A. Long-term correction of type 1 and 2 diabetes by central leptin gene therapy independent of effects on appetite and energy expenditure[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(Suppl 3): S556-561.

(收稿日期: 2014-06-24)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 汪源)

【告知栏】

《环境与职业医学》杂志郑重声明

近来,本刊陆续收到作者反映,有多家网站冒用本刊名义收稿并收取高额审稿费。对此,本刊郑重声明如下:我们从未委托任何机构或个人征文或代为修改稿件,本刊唯一投稿方式是通过登录《环境与职业医学》主页 <http://jeom.scdc.sh.cn:8081>,请广大作者特别留意,提高警惕,谨防上当。

本刊联系电话: 021-62084529(Fax); E-mail: jeom@scdc.sh.cn

《环境与职业医学》编辑部

2015年3月20日