

大气PM_{2.5}暴露对DNA甲基化的影响

余秀蓉^{1a}, 孟喆^{1b}, 李明月^{1b}, 谢淑娟^{1b}, 洪新如^{1b}, 刘超斌²

1. 厦门大学附属东方医院, 国家环境影响早期个体发育国际科技合作基地 a. 检验科 b. 妇产科, 福建 福州 350025

2. 福建省妇幼保健院, 福建医科大学附属医院妇四科, 福建 福州 350001

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20191

摘要:

当今, 中国乃至全球普遍存在空气污染问题。作为空气污染物主要成分的细颗粒物(PM_{2.5}), 其对健康的影响已引起国内外的高度关注。PM_{2.5}的毒性成分主要是重金属和多环芳烃等, 它可经呼吸由肺泡-血液交换进入血液循环, 对呼吸系统、心血管系统及神经系统等产生不良健康效应。研究发现PM_{2.5}暴露可以引起人体DNA甲基化的改变, 后者可导致人体器官和系统各种疾病的发生。本文将PM_{2.5}及其毒性成分暴露对DNA甲基化的影响进行跟踪和总结, 探讨PM_{2.5}暴露经DNA甲基化作为媒介对机体表观遗传修饰的影响, 导致疾病发生可能的作用机制。

关键词: 细颗粒物; DNA甲基化; 表观遗传; 环境; 健康

Effects of atmospheric PM_{2.5} exposure on DNA methylation YU Xiu-rong^{1a}, MENG Zhe^{1b}, LI Ming-yue^{1b}, XIE Shu-juan^{1b}, HONG Xin-ru^{1b}, LIU Chao-bin² (1.a.Department of Clinical Laboratory Medicine b.Department of Obstetrics and Gynecology, China International Science & Technology Cooperation Base for Environmental Factors on Early Development, Dongfang Affiliated Hospital of Xiamen University, Fuzhou, Fujian 350025, China; 2.The Fourth Department of Obstetrics and Gynecology, Fujian Provincial Maternity and Children's Hospital, Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China)

Abstract:

Air pollution is common in China and throughout the world. Fine particulate matter (PM_{2.5}) is a main air pollutant carrying toxic components, and its impacts on human health have aroused great concern domestically and internationally. Toxic components of PM_{2.5} mainly consist of heavy metals and polycyclic aromatic hydrocarbons, which can enter blood circulation from the alveolar-blood exchange through breathing and exert adverse health effects on respiratory, cardiovascular, nervous systems, etc. Studies have demonstrated that PM_{2.5} exposure can cause changes in DNA methylation in human body, leading to various diseases of human organs and systems. This review summarized the effects of PM_{2.5} exposure and its toxic components on DNA methylation and subsequent epigenetic modifications, and explored the underlying mechanisms of relevant diseases.

Keywords: fine particulate matter; DNA methylation; epigenetics; environment; health

基金项目

国家自然科学基金面上项目(81973051, 81773448)

作者简介

余秀蓉(1989—), 女, 学士, 主管技师; E-mail: yxr702@163.com

通信作者

刘超斌, E-mail: lcb7073@163.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-04-23

录用日期 2020-08-12

文章编号 2095-9982(2020)11-1124-08

中图分类号 R12

文献标志码 A

引用

余秀蓉, 孟喆, 李明月, 等. 大气PM_{2.5}暴露对DNA甲基化的影响[J]. 环境与职业医学, 2020, 37(11): 1124-1131.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20191

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LIU Chao-bin, E-mail: lcb7073@163.com

Competing interests None declared

Received 2020-04-23

Accepted 2020-08-12

To cite

YU Xiu-rong, MENG Zhe, LI Ming-yue, et al. Effects of atmospheric PM_{2.5} exposure on DNA methylation[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(11): 1124-1131.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20191

大气颗粒物(particulate matter)是大气中的固体或液体颗粒状物质的总称, 是一类主要的空气污染物, 对人类健康的损害与其粒径大小和化学成分有关。颗粒物不仅对大气环境产生了巨大的影响, 其健康影响也成为全球公共卫生领域的重要问题之一。其中, 细颗粒物(fine particulate matter, PM_{2.5})是指大气颗粒物中空气动力学直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物, 包括累积的重金属和多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)等有毒有机污染物。与较大粒径的颗粒物相比, PM_{2.5}的粒径小、表面积大, 能够较长时间悬浮于空气中, 且活性强, 并能吸附有毒、有害物质。PM_{2.5}会随空气进入肺, 吸入的部分PM_{2.5}不仅能进入肺气体交换区, 还能进一步穿过气血屏障进入循环系统, 从而扩散到全身, 对人体呼吸系统和心血管系统具有严重危害^[1-2]。此外, PM_{2.5}暴露还是糖尿病

的高危因素,有可能加重慢性肾病,与阿尔兹海默症的风险增加呈正相关,与不良妊娠结局等潜在负面健康效应也有关联^[3-6]。因此,大气环境的PM_{2.5}为严重影响人体健康的重要因素之一,成为国内外研究的热点。

早期的报道大多聚焦于颗粒物暴露对住院率、死亡率和发病率的短期或长期影响^[7-8]。近期多项研究表明,PM_{2.5}及其毒性成分PAHs暴露可以引起基因组DNA甲基化改变,这可能进一步导致人体多个器官和系统发生疾病^[9-14]。PM_{2.5}毒理机制十分复杂,主要包括氧化应激、炎症和DNA分子损伤等。此外,近年的研究发现以DNA甲基化为主的表观遗传改变也是其重要的作用机制。所以,探讨DNA甲基化是否及如何参与PM_{2.5}的致病过程,对于揭示PM_{2.5}毒性的深层次机制具有重要意义。在这篇综述中,我们总结了与PM_{2.5}暴露相关的DNA甲基化研究进展。

1 DNA甲基化

DNA甲基化是研究最早、最深入的表观遗传修饰机制之一,可在不改变DNA一级结构的前提下,使遗传表型发生改变,是动态可逆的过程,对哺乳动物的发育至关重要,且在疾病的发生发展中起着重要作用^[15-18]。在哺乳动物中,DNA甲基化是遗传过程中自然选择的一部分,如基因组印记基因的长期沉默和X染色体失活等^[16]。研究表明,DNA甲基化能引起染色质结构、DNA构象、DNA稳定性及DNA与蛋白质相互作用方式的改变,从而调控基因表达。DNA甲基化以胞嘧啶甲基化为主,其次是腺嘌呤甲基化和鸟嘌呤甲基化。DNA甲基化是由DNA甲基转移酶家族酶(DNA methyltransferase family enzymes, DNMTs)催化完成的。DNMTs包括负责从头甲基化的DNMT3A和DNMT3B,以及通过细胞复制维持DNA甲基化模式的DNMT1。胞嘧啶甲基化主要是指以S-腺苷蛋氨酸为甲基供体,在DNMTs催化下,使胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(cytosine-phosphate-guanosine, CpG)二核苷酸5'端的胞嘧啶形成5'甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)。甲基化基团也可经去甲基化酶作用后被移去^[15, 17]。富含双核苷酸“CG”的区域被称为“CpG岛”,多见于管家基因的启动子区。启动子区DNA高甲基化,会阻碍转录激活因子与相关DNA序列的结合,导致基因沉默;或者甲基-CpG-结合蛋白家族等阻遏物识别甲基化的DNA,并直接招募辅抑制因子,抑制基因表达;而去

甲基化,会使沉默的基因重新激活和重新表达^[16, 19]。

目前,全基因组DNA甲基化已得到广泛和深入的研究,而线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)甲基化却少有研究。有研究表明mtDNA甲基转移酶1(mtDNMT1)表达发生改变,可直接影响mtDNA基因的转录,从而证实线粒体基因转录受mtDNA甲基化控制^[20]。mtDNA的置换环(displacement loop, D-loop)参与并调控mtDNA复制和转录,是发生甲基化的关键启动子区域。该区域的变化可能影响mtDNA的结构功能,导致细胞的功能障碍^[21]。编码线粒体核糖体12S rRNA的线粒体RNR1(MT-RNR1)序列发生DNA甲基化异常,可能会影响线粒体核糖体的正常功能和完整性^[22]。

PM_{2.5}对DNA甲基化的研究主要集中在全基因组DNA甲基化,基于高通量平台的全基因组CpG位点的DNA甲基化以及特定基因位点的DNA甲基化,主要采用亚硫酸氢盐法、超高效液相色谱法及酶联免疫吸附测定方法,间接或直接地检测DNA甲基化水平。

2 PM_{2.5}暴露对全基因组DNA甲基化的影响

正常生理情况下,约一半的人类基因组由重复序列组成。这些序列需要DNA甲基化来保持沉默,维持机体的正常功能。研究表明,空气污染物暴露会触发DNA甲基化,激活炎症基因和重复序列(串联重复序列和散在重复序列)。重复序列的低甲基化与免疫异常和炎症反应有关^[23]。研究表明全基因组DNA低甲基化可能是一种潜在的生物标志物,用于评估颗粒物暴露对健康的不良影响^[24]。PM_{2.5}暴露在全基因组DNA甲基化的研究,主要集中于PM_{2.5}暴露与长散在核苷酸元件(long interspersed nucleotide elements, LINE-1)和短散在核苷酸元件(以Alu家族为主)之间是否有关联及其可能的作用机制。有研究证明它们之间存在关联性,如Baccarelli等^[25]对718名老年受试者(平均年龄73岁)的1097份血样进行LINE-1和Alu甲基化检测,发现短期暴露于炭黑(7d,平均值0.79 μg·m⁻³)和PM_{2.5}(7d,平均值10.3 μg·m⁻³)与LINE-1甲基化降低有关,而与Alu甲基化无关。然而,更多的研究表明PM_{2.5}暴露与LINE-1和Alu甲基化的直接关联性不强,但是PM_{2.5}组分如炭黑和硫酸盐等与LINE-1和Alu甲基化降低存在关联性。一项针对706名老年(平均年龄72岁)受试者的队列研究显示,长期暴露于PM_{2.5}(1.53~3.33 μg·m⁻³)与Alu和LINE-1低甲基化

无关,但长期接触炭黑 ($0.21\sim 0.27\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 和硫酸盐 ($0.59\sim 1.04\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 与 LINE-1 和 Alu 低甲基化存在关联性,可能与谷胱甘肽-S-转移酶 M1 缺失进而影响谷胱甘肽的正常代谢有关^[26]。亦有对 38 名男性锅炉焊工进行的短期研究表明,焊接活动产生的急性和慢性 PM_{2.5} 暴露与 Alu 和 LINE-1 没有关联,但与诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, *iNOS*) 基因 DNA 甲基化的轻微变化有关^[27]。Wang 等^[10] 的研究也未发现长期 PM_{2.5} 暴露 (平均 $9.336\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 和 LINE-1 甲基化存在联系。还有研究表明,产前 PM_{2.5} 暴露水平升高与胎盘 Alu 突变率增加和胎盘关键 DNA 修复基因启动子甲基化增加有关^[28]。此外,Guo 等^[29] 研究了短期个人 PM_{2.5} 暴露对短串联重复序列 α 卫星 DNA 甲基化水平的影响,结果显示卡车司机 ($126.8\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 比办公室工作人员 ($94.6\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 变化更大, α 卫星 DNA 低甲基化与染色质去中心化以及染色体断裂的异常改变密切相关。因此,PM_{2.5} 暴露与重复序列甲基化的关联性研究还没有一致的结果,可能与研究人群的年龄以及 PM_{2.5} 暴露的浓度和时间长短等因素有关。

在包括珠海、武汉和天津在内的一项多中心人群 PM_{2.5} 暴露研究中,Liu 等^[30] 针对 241 305 个单核苷酸变异 (single nucleotide variants, SNVs) 进行基因分型,并评估其与全基因组 DNA 甲基化水平的相关性。经年龄、性别、吸烟量和体重指数校正后,14 个 SNVs 与总 DNA 甲基化水平存在相关性,其中 8 个 SNVs 和年龄关联是影响总 DNA 甲基化水平的独立因素,且发现染色体 2p22.3 上 rs4344916 与 PM_{2.5} 暴露在全基因组 DNA 甲基化水平上存在乘法交互作用。这些提示基因变异单独或与 PM_{2.5} 联合在改变个体全基因组 DNA 甲基化水平方面发挥重要作用。

PM_{2.5} 暴露使 CpG 二核苷酸甲基化水平发生变化,可能通过不同的信号转导途径影响细胞生长和死亡,导致癌症等不良健康结果。DNA 甲基化随着颗粒物暴露平均时间的延长呈增加的趋势,且 DNA 甲基化的变化可能是将颗粒物暴露与肿瘤的发生、基因调控、炎症刺激、免疫异常、肺部疾病和葡萄糖代谢等不良健康结果联系起来的生物学途径^[31]。Dai 等^[12] 对 646 名受试者检测了 PM_{2.5} 元素成分 (铁、镍和钒等) 的年均值与 DNA 甲基化的关系,并对结果进行生物信息学分析。结果表明铁有 20 个 CpG、镍有 8 个 CpG、钒有 1 个 CpG 的变化有统计学意义,其中 Schlafen 家族成员 11 (schlafen family member 11, SLFN11) cg10911913 的甲基

化与铁、镍和钒的检测值均呈正相关。SLFN11 基因编码一种干扰素诱导蛋白,这种蛋白可以抑制逆转录病毒并使癌细胞对 DNA 破坏因子敏感。Gondalia 等^[32] 发现 PM_{2.5-10} 月均值 ($7.7\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 与 cg24102420 (*ARPP21* 基因) 的甲基化水平呈正相关,与 cg12124767 (*CFTR* 基因) 的甲基化水平呈负相关,这两个基因与神经、呼吸、内分泌和心血管疾病有关。

以上结果均是人群调查研究,还需要在相关组织或动物模型中进一步验证其关联性,阐明 PM_{2.5} 相关疾病可能的表观遗传学机制。一项细胞实验将人支气管上皮细胞暴露于浓度为 $50\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (对应的日均实际浓度为 $147.59\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 的 PM_{2.5} 环境中,结果表明 PM_{2.5} 可诱导全基因组 DNA 甲基化和转录的改变,差异甲基化的 CpG 位于与 CpG 岛连锁的基因启动子区域。功能富集分析表明它们参与了炎症或免疫反应,细胞群落以及细胞的运动、生长、发育和分化,信号转导以及对外源刺激的反应。通过检测 *ACTN4*、*CXCL1*、*MARK2*、*ABR*、*PSEN1*、*PSMA3* 和 *PSMD1* 基因表达,证实了它们参与关键生物学过程并发挥重要作用。因此,PM_{2.5} 诱导了全基因组甲基化和转录改变,其可能与肺毒性和呼吸系统疾病的病理过程有关^[33]。

在全基因组 DNA 甲基化的研究中需要区分 5mC 和 5-羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)。5hmC 为 5mC 的氧化形式,功能与 5mC 相反。例如针对北京卡车司机的研究发现,PM₁₀ 改变了血液 DNA 的整体 5hmC 水平但不影响 5mC; PM_{2.5} 及其元素成分 (炭黑、铝、钙、钾、铁、硫、硅、钛和锌) 暴露与 5hmC 和 5mC 的改变均无相关性^[34]。在动物实验研究中,Li 等^[35] 研究了环境空气中不同浓度 PM_{2.5} 暴露对 C57BL/6J 小鼠肺组织 DNA 甲基化、5hmC、N6-甲基腺嘌呤 (N6-methyladenin, 6mA) 水平的影响,结果显示高水平 PM_{2.5} [$(271.6\pm 84.8)\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$] 急性暴露 24 h 降低了肺组织 DNA 甲基化水平,增加了 5hmC 和 6mA 水平;吸入净化空气 [PM_{2.5} 质量浓度为 $(12.4\pm 4.2)\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$] 120 h 后逆转了这些变化。Li 等^[36] 的另外一项研究检测了 PM_{2.5} 暴露后 C57BL/6J 小鼠不同组织中整体 DNA 甲基化的水平,发现急性暴露 [$(271.8\pm 86.8)\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$] 24 h 后肺和心脏的 DNA 普遍存在低甲基化现象,而慢性 PM_{2.5} 暴露 [$(91.3\pm 84.8)\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$] 120 d 后,包括肺、睾丸、胸腺、脾、附睾脂肪、海马和血液在内的大多数器官和组织的整体 DNA 甲基化水平均下降。另一项报道也指出高浓度 [$(682\pm 532)\ \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$] PM_{2.5} 暴露 3 个月可导致 AJ

小鼠肺和肝 DNA 中 5hmC 水平下降^[37]。以上研究提示 PM_{2.5} 暴露浓度、时间对小鼠不同组织的 DNA 甲基化水平有不同的影响, 去除暴露可不同程度地逆转这些影响导致的异常改变。

3 PM_{2.5} 暴露对疾病特异性基因 DNA 甲基化的影响

3.1 呼吸系统疾病

PM_{2.5} 暴露对机体产生的诸多不良效应中, 最早研究的当属呼吸系统疾病。研究表明 PM_{2.5} 导致的呼出型一氧化氮 (NO) 浓度升高与气道炎症有关。通过精氨酸酶 (主要由呼吸道中的 ARG2 基因编码) - 一氧化氮合酶 (NOS) 途径, 不同的 PM_{2.5} 组分对呼出型 NO 及其产生过程是否有不同的影响, 目前尚不清楚。由 NOS2A 基因为主编码的 iNOS 以 L-精氨酸为底物合成呼出型 NO, 而精氨酸酶通过与 iNOS 竞争共同的底物 L-精氨酸限制 NO 的产生。Zhang 等^[11] 的研究表明, PM_{2.5} 中的有机碳、元素碳和一些金属元素 (钾、铁、锌、钡、铬、硒和铅) 与呼出型 NO 增加, NOS2A 甲基化降低或 ARG2 甲基化的增加有关, 这些成分可能参与了 PM_{2.5} 短期暴露对气道炎症反应的发展和表观调控。Breton 等^[38] 对 940 名儿童进行 PM_{2.5} 暴露健康效应研究, 探讨 NOS 基因 DNA 甲基化与儿童呼吸道疾病之间的关系, 表明 PM_{2.5} 暴露与 NOS 基因中几个 CpG 位点的 DNA 甲基化改变相关, 提示 PM_{2.5} 可能通过表观遗传机制改变 NO 的产生。一项针对上海慢性阻塞性肺疾病患者的研究, 提示了 PM_{2.5} 的特定组分 (有机碳、元素碳、硝酸盐和铵盐) 与慢性阻塞性肺病患者 NOS2A 甲基化减少, 呼出型 NO 增加相关; NOS2A 甲基化可能在 PM_{2.5} 和呼出型 NO 之间的关联中起潜在的调节作用; NOS2A 基因 DNA 甲基化降低可能介导 PM_{2.5} 的急性气道炎症效应, PM_{2.5} 的特定化学成分可能在 PM_{2.5} 影响呼吸道炎症的病理生理途径中发挥作用^[39]。Li 等^[40] 的研究表明, PM_{2.5} 暴露通过细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) - DNMT 途径增加 CD4+T 淋巴细胞干扰素- γ 基因启动子 DNA 的甲基化加剧小鼠变应性鼻炎。动物实验研究发现, 暴露于高颗粒浓度的环境 PM_{2.5} 可诱导小鼠产生氧化应激反应, 增加肺内 DNMT1 的 mRNA 和蛋白水平, 促进小鼠肺部 p16 启动子和基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP2) 基因启动子的甲基化, 通过小鼠原代肺泡上皮细胞实验验证了

这些结果。细胞实验还发现颗粒物的作用机制是通过线粒体氧化应激通路 [ROS-c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) - DNMT1], 即氧化应激激活 JNK 转录而上调 DNMT1 的表达。此外, MMP 与 p16 启动子的甲基化与肺癌的发生风险增加有关^[41]。以上研究表明, PM_{2.5} 可能通过 ROS-JNK-DNMT1 和 ERK-DNMT 等途径介导呼吸系统疾病的发生发展。

3.2 心血管系统疾病

心血管系统疾病是导致死亡的主要原因, 在 PM_{2.5} 暴露所造成的疾病负担中占比最大。流行病学调查表明, PM_{2.5} 长期暴露导致心血管疾病风险增加, PM_{2.5} 浓度越高, 这种影响越明显^[2]。吸入颗粒物可以通过改变炎症和氧化应激相关基因的 DNA 甲基化水平影响心血管系统。LINE-1 甲基化较低的人发生缺血性心脏病和中风的风险较高^[42]。研究发现低水平 PM_{2.5} (年均值 9.3 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 长期暴露与 LINE-1 甲基化和 toll 样受体-2 基因中两个 CpG 位点 (cg16547110 和 cg06405222) 之间没有关联, 但前一年较高浓度 PM_{2.5} 暴露与肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor-alpha, TNF- α) 基因 (cg21370522) 甲基化呈负相关, 伴循环血液中 TNF- α 水平增加。TNF- α 与心血管疾病有关, 这提示表观遗传可能是空气污染导致心血管疾病的作用机制^[10]。Wang 等^[43] 研究发现, 36 名健康大学生短期暴露于 PM_{2.5} (均值 26.78 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 后, 血液中血管紧张素转换酶 (angiotension converting enzyme, ACE) 水平升高及 ACE 基因 DNA 甲基化降低与血压升高相关, 推测特异 ACE 基因的低甲基化可能是 PM_{2.5} 升高血压的主要表观遗传机制之一。离体实验表明, 斑马鱼胚胎心脏暴露于 PM_{2.5} 中可提取有机物 (浓度 5 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 心脏组织中出现多个差异 CCGG 位点和甲基化差异基因, 补充叶酸可逆转这种变化, 提示 PM_{2.5} 通过调控这些参与胚胎细胞发育信号传导途径的关键性基因对斑马鱼胚胎心脏发育发挥毒效应, 补充叶酸具有保护作用^[44]。以上研究表明, PM_{2.5} 可能导致 LINE-1、ACE、TNF- α 及其他炎症和氧化应激相关基因甲基化水平的改变, 与心血管疾病发生有关。

3.3 其他系统

PM_{2.5} 可能影响胚胎发育和个体衰老。研究发现孕期 PM_{2.5} 暴露 (均值 13.61 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) 诱发母亲和胎儿的炎症状态, 与昼夜节律相关基因的甲基化模式改变有关^[45]。空气 PM_{2.5} 暴露可能通过胎盘昼夜节律相关基因甲基化水平的变化, 导致表观遗传特征的改

变,进而影响胎盘和胎儿发育过程。Nwanaji-Enwerem等^[46]采用 Hannum 和 Horvath 两种 DNA 甲基化年龄模式 [这两个方法共享 6 个 CpG 探针 (cg04474832、cg05442902、cg06493994、cg09809672、cg19722847 和 cg22736354)] 推测生物年龄,评估 PM_{2.5} (10.3 μg·m⁻³) 及其组分与 940 名老年男性 (74.7 岁) 血液 DNA 甲基化年龄的相关性。结果显示 PM_{2.5} 组分中硫酸盐 (3.4 μg·m⁻³) 和铵盐 (1.04 μg·m⁻³) 与 Hannum DNA 甲基化年龄相关性最大,PM_{2.5} 及其组分与 Horvath DNA 甲基化年龄无关。Nwanaji-Enwerem 等^[13]另一个研究表明 rs4961280 位点 (AGO2 基因) 与低 DNA 甲基化年龄相关,而微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 处理 AGO2 基因多态性 (rs4961280) 可改变环境 PM_{2.5} 长期暴露与血液 DNA 甲基化年龄的关联性,提示 miRNA 可能在 PM_{2.5}-DNA 甲基化年龄关系中发挥重要作用,具体机制需进一步研究。

PM_{2.5} 还可导致机体炎症相关基因的 DNA 甲基化异常、氧化还原失衡以及血液炎症指标升高等。PM_{2.5} 暴露浓度升高与 4 种炎症蛋白 [TNF-α、可溶性细胞间黏附分子-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、可溶性分化簇 40 配体 (soluble cluster of differentiation 40 ligand, sCD40L)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)] 水平的增加呈正相关,与 TNF-α 和 sICAM-1 的 DNA 调控位点的甲基化呈负相关,提示表观遗传修饰可能在 PM_{2.5} 影响炎症通路中起重要作用^[47]。Wei 等^[48]报道 PM_{2.5} 可诱导氧化还原失衡,降低细胞内甲基供体 S-腺苷蛋氨酸的水平,导致全基因组 DNA 甲基化降低。PM_{2.5} 暴露可引发特异性基因启动子 DNA 的低甲基化或高甲基化和自闭症候选基因 mRNA 的异常表达。PM_{2.5} 诱导突触相关基因启动子区的高甲基化与其 mRNA 和蛋白表达降低有关,认为 DNA 甲基化是神经元对 PM_{2.5} 作出反应的基本机制,氧化还原/甲基化介导的异常 DNA 甲基化是 PM_{2.5} 诱导的包括自闭症在内的神经发育障碍和突触功能障碍的调节因子之一。此外,研究表明 PM_{2.5} 还与阿尔茨海默病等神经退行性疾病有关。Shou 等^[49]认为 PM_{2.5} 不仅可以破坏血脑屏障的完整性,还可以进入胃肠道造成肠道微生态失衡,导致脑部功能发生变化。PM_{2.5} 暴露可能通过降低与神经元功能相关的 DNA 甲基化水平,通过表观遗传机制影响中枢神经系统功能,如中枢神经系统中小胶质细胞的激活可导致炎症和神经损伤。

4 PM_{2.5} 暴露对 mtDNA 甲基化的影响

环境暴露主要通过诱发氧化应激反应导致 mtDNA 的含量改变,但 mtDNA 甲基化是否对环境促氧化剂暴露敏感仍未明确。mtDNMT1 基因表达受氧化应激控制,而氧化应激是空气污染效应的主要作用途径之一^[20]。一项研究发现妊娠全期 PM_{2.5} 暴露与胎盘 mtDNA (MT-RNR1 和 D-loop) 甲基化呈正相关,在早孕期和晚孕期的相关性最为显著。MT-RNR1 区域的表现遗传修饰在很大程度上介导了妊娠期 PM_{2.5} 暴露与胎盘 mtDNA 含量之间的关系,这可能反映了线粒体自噬和死亡的迹象^[50]。受损或无功能的线粒体经过线粒体自噬被特异性降解,导致 mtDNA 含量降低,这一过程可能是由线粒体基因组的表观遗传修饰介导的。Byun 等^[22]采用亚硫酸氢盐-焦磷酸测序法对 40 名男性试验对象的 3 个 mtDNA 区域 (MT-TF、MT-RNR1 和 D-loop) 进行检测,未发现 PM_{2.5} 与 mtDNA 甲基化有相关性,但发现线粒体 MT-TF 和 MT-RNR1 区域 DNA 甲基化与富含金属的颗粒物暴露和 mtDNA 拷贝数有关。鉴于 PM_{2.5} 暴露对 mtDNA 甲基化的研究尚不充分,其具体的效应及相关机制多未澄清,有待深入研究。

DNA 甲基化是表观遗传修饰机制之一,对机体的正常发育、生理病理机制发挥着重要作用,其异常改变将可能导致疾病的发生。环境 PM_{2.5} 暴露可对机体产生负面健康效应,其毒性效应与所含有害金属和 (或) PAHs 等毒性组分的种类和数量有关^[51-52]。近年来,为了揭示 PM_{2.5} 及其毒性成分不良健康影响的致病机制,研究人员将 DNA 甲基化作为重要的中间媒介致力于全基因组、转录组、疾病特异性基因及 mtDNA 甲基化改变的研究,通过基因组的重复序列、CpG、5mC、5hmC、6mA、单核苷酸多态性等水平的变化探讨 PM_{2.5} 及其毒性成分在疾病发生、发展过程中的作用机制。研究方向和层次也从流行病学调查扩展到特异的器官、组织及细胞水平,通过动物实验进行验证。目前,该方面研究已逐步深入并显现出其复杂性,但已有的线索还只是冰山一角,有待进一步开展全面、深入的研究。

参考文献

- [1] MUKHERJEE A, AGRAWAL M. A global perspective of fine particulate matter pollution and its health effects [J]. Rev Environ Contam Toxicol, 2018, 244 : 5-51.
- [2] LIANG F, LIU F, HUANG K, et al. Long-term exposure to fine

- particulate matter and cardiovascular disease in China [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (7) : 707-717.
- [3] BOWE B, XIE Y, LI T, et al. Estimates of the 2016 global burden of kidney disease attributable to ambient fine particulate matter air pollution [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (5) : e022450.
- [4] TSAI TL, LIN YT, HWANG BF, et al. Fine particulate matter is a potential determinant of Alzheimer's disease : a systemic review and meta-analysis [J]. *Environ Res*, 2019, 177 : 108638.
- [5] STILLERMAN KP, MATTISON DR, GIUDICE LC, et al. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes : a review of the science [J]. *Reprod Sci*, 2008, 15 (7) : 631-650.
- [6] 王婉君, 李周洲, 徐燕意. 大气细颗粒物暴露引起糖代谢异常的分子机制研究进展 [J]. *环境与职业医学*, 2020, 37 (4) : 397-405.
- [7] DOMINICI F, PENG RD, BELL ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases [J]. *JAMA*, 2006, 295 (10) : 1127-1134.
- [8] POPE III CA, BURNETT RT, THUN MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution [J]. *JAMA*, 2002, 287 (9) : 1132-1141.
- [9] FERRARI L, CARUGNO M, BOLLATI V. Particulate matter exposure shapes DNA methylation through the lifespan [J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11 (1) : 129.
- [10] WANG C, O'BRIEN KM, XU Z, et al. Long-term ambient fine particulate matter and DNA methylation in inflammation pathways : results from the Sister Study [J]. *Epigenetics*, 2020, 15 (5) : 524-535.
- [11] ZHANG Q, WANG W, NIU Y, et al. The effects of fine particulate matter constituents on exhaled nitric oxide and DNA methylation in the arginase-nitric oxide synthase pathway [J]. *Environ Int*, 2019, 131 : 105019.
- [12] DAI L, MEHTA A, MORDUKHOVICH I, et al. Differential DNA methylation and PM_{2.5} species in a 450K epigenome-wide association study [J]. *Epigenetics*, 2017, 12 (2) : 139-148.
- [13] NWANAJI-ENWEREM JC, COLICINO E, DAI L, et al. miRNA processing gene polymorphisms, blood DNA methylation age and long-term ambient PM_{2.5} exposure in elderly men [J]. *Epigenomics*, 2017, 9 (12) : 1529-1542.
- [14] PRUNICKI M, STELL L, DINAKARPANDIAN D, et al. Exposure to NO₂, CO, and PM_{2.5} is linked to regional DNA methylation differences in asthma [J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10 : 2.
- [15] NERI F, INCARNATO D, OLIVIERO S. DNA methylation and demethylation dynamics [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (33) : 34049-34050.
- [16] BHUTANI N, BURNS DM, BLAU HM. DNA demethylation dynamics [J]. *Cell*, 2011, 146 (6) : 866-872.
- [17] SINGAL R, GINDER GD. DNA methylation [J]. *Blood*, 1999, 93 (12) : 4059-4070.
- [18] NAWY T. Dynamics of DNA demethylation [J]. *Nat Methods*, 2013, 10 (6) : 466.
- [19] KLOSE RJ, BIRD AP. Genomic DNA methylation : the mark and its mediators [J]. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31 (2) : 89-97.
- [20] SHOCK LS, THAKKAR PV, PETERSON EJ, et al. DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (9) : 3630-3635.
- [21] BELLIZZI D, D'AQUILA P, SCAFONE T, et al. The control region of mitochondrial DNA shows an unusual CpG and non-CpG methylation pattern [J]. *DNA Res*, 2013, 20 (6) : 537-547.
- [22] BYUN HM, PANNI T, MOTTA V, et al. Effects of airborne pollutants on mitochondrial DNA methylation [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10 : 18.
- [23] YÜKSEL S, KUCUKAZMAN SO, KARATAŞ GS, et al. Methylation status of alu and LINE-1 interspersed repetitive sequences in behcet's disease patients [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016 : 1393089.
- [24] WANG Y, WANG T, XU M, et al. Independent effect of main components in particulate matter on DNA methylation and DNA methyltransferase : a molecular epidemiology study [J]. *Environ Int*, 2020, 134 : 105296.
- [25] BACCARELLI A, WRIGHT RO, BOLLATI V, et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (7) : 572-578.
- [26] MADRIGANO J, BACCARELLI A, MITTLEMAN MA, et al. Prolonged exposure to particulate pollution, genes associated with glutathione pathways, and DNA methylation in a cohort of older men [J]. *Environ Health Perspect*,

- 2011, 119 (7) : 977-982.
- [27] KILE M L, FANG S, BACCARELLI A A, et al. A panel study of occupational exposure to fine particulate matter and changes in DNA methylation over a single workday and years worked in boilermaker welders [J]. *Environ Health*, 2013, 12 (1) : 47.
- [28] NEVEN K Y, SAENEN N D, TARANTINI L, et al. Placental promoter methylation of DNA repair genes and prenatal exposure to particulate air pollution : an ENVIRONAGE cohort study [J]. *Lancet Planet Health*, 2018, 2 (4) : E174-E183.
- [29] GUO L, BYUN H M, ZHONG J, et al. Effects of short-term exposure to inhalable particulate matter on DNA methylation of tandem repeats [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2014, 55 (4) : 322-335.
- [30] LIU J, XIE K, CHEN W, et al. Genetic variants, PM_{2.5} exposure level and global DNA methylation level : a multi-center population-based study in Chinese [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 269 : 77-82.
- [31] PANNI T, MEHTA A J, SCHWARTZ J D, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation and fine particulate matter air pollution in three study populations : KORA F3, KORA F4, and the normative aging study [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (7) : 983-990.
- [32] GONDALIA R, BALDASSARI A, HOLLIDAY K M, et al. Methylome-wide association study provides evidence of particulate matter air pollution-associated DNA methylation [J]. *Environ Int*, 2019, 132 : 104723.
- [33] SHI Y, ZHAO T, YANG X, et al. PM_{2.5}-induced alteration of DNA methylation and RNA-transcription are associated with inflammatory response and lung injury [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 650 : 908-921.
- [34] SANCHEZ-GUERRA M, ZHENG Y, OSORIO-YANEZ C, et al. Effects of particulate matter exposure on blood 5-hydroxymethylation : results from the Beijing truck driver air pollution study [J]. *Epigenetics*, 2015, 10 (7) : 633-642.
- [35] LI Z, LI N, GUO C, et al. The global DNA and RNA methylation and their reversal in lung under different concentration exposure of ambient air particulate matter in mice [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 172 : 396-402.
- [36] LI Z, LI N, GUO C, et al. Genomic DNA methylation signatures in different tissues after ambient air particulate matter exposure [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 179 : 175-181.
- [37] DE OLIVEIRA A A F, DE OLIVEIRA T F, DIAS M F, et al. Genotoxic and epigenotoxic effects in mice exposed to concentrated ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) from Sao Paulo city, Brazil [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2018, 15 (1) : 40.
- [38] BRETON C V, SALAM M T, WANG X, et al. Particulate matter, DNA methylation in nitric oxide synthase, and childhood respiratory disease [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120 (9) : 1320-1326.
- [39] CHEN R, QIAO L, LI H, et al. Fine particulate matter constituents, nitric oxide synthase DNA methylation and exhaled nitric oxide [J]. *Environ Sci Technol*, 2015, 49 (19) : 11859-11865.
- [40] LI Y, ZHOU J, RUI X, et al. PM_{2.5} exposure exacerbates allergic rhinitis in mice by increasing DNA methylation in the *IFN-γ* gene promoter in CD4+T cells via the ERK-DNMT pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 301 : 98-107.
- [41] SOBERANES S, GONZALEZ A, URICH D, et al. Particulate matter air pollution induces hypermethylation of the p16 promoter via a mitochondrial ROS-JNK-DNMT1 pathway [J]. *Sci Rep*, 2012, 2 : 275.
- [42] BACCARELLI A, TARANTINI L, WRIGHT R O, et al. Repetitive element DNA methylation and circulating endothelial and inflammation markers in the VA normative aging study [J]. *Epigenetics*, 2010, 5 (3) : 222-228.
- [43] WANG C, CHEN R, CAI J, et al. Personal exposure to fine particulate matter and blood pressure : a role of angiotensin converting enzyme and its DNA methylation [J]. *Environ Int*, 2016, 94 : 661-666.
- [44] JIANG Y, LI J, REN F, et al. PM_{2.5}-induced extensive DNA methylation changes in the heart of zebrafish embryos and the protective effect of folic acid [J]. *Environ Pollut*, 2019, 255 : 113331.
- [45] NAWROT T S, SAENEN N D, SCHENK J, et al. Placental circadian pathway methylation and *in utero* exposure to fine particle air pollution [J]. *Environ Int*, 2018, 114 : 231-241.
- [46] NWANAJI-ENWEREM J C, DAI L, COLICINO E, et al. Associations between long-term exposure to PM_{2.5} component species and blood DNA methylation age in the elderly : the VA normative aging study [J]. *Environ Int*,

- 2017, 102 : 57-65.
- [47] WANG C, CHEN R, SHI M, et al. Possible mediation by methylation in acute inflammation following personal exposure to fine particulate air pollution [J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187 (3) : 484-493.
- [48] WEI H, LIANG F, MENG G, et al. Redox/methylation mediated abnormal DNA methylation as regulators of ambient fine particulate matter-induced neurodevelopment related impairment in human neuronal cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 33402.
- [49] SHOU Y, HUANG Y, ZHU X, et al. A review of the possible associations between ambient PM_{2.5} exposures and the development of Alzheimer's disease [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 174 : 344-352.
- [50] JANSSEN BG, BYUN HM, GYSELAERS W, et al. Placental mitochondrial methylation and exposure to airborne particulate matter in the early life environment : an ENVIRONAGE birth cohort study [J]. *Epigenetics*, 2015, 10 (6) : 536-544.
- [51] 曹晓敏, 李金玉, 刘成娟, 等. 母亲孕期多环芳烃暴露对其子女神经行为发育的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2020, 37 (6) : 539-545.
- [52] 张婷, 周小林, 孟倩倩, 等. 多环芳烃暴露与儿童生长和免疫功能的关系 : 基于中国北部某焦化污染区的研究 [J]. *环境与职业医学*, 2020, 37 (6) : 586-593.
- (英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 丁瑾瑜)

· 告知栏 ·

欢迎订阅 2021 年《环境与职业医学》杂志

《环境与职业医学》杂志 (www.jeom.org) 创刊于 1984 年, 系由上海市疾病预防控制中心主办, 国内外公开发行的专业性学术期刊 (ISSN 2095-9982, CN 31-1879/R)。目前已入选中国科学引文数据库 (CSCD-C) 源期刊、中文核心期刊 (预防医学、卫生学类核心期刊)、中国科技论文统计源期刊 (中国科技核心期刊)、RCCSE 中国核心学术期刊 (A), 并被多家国际知名数据库如: 乌利希国际期刊指南、英国国际农业与生物科学研究中心、英国全球健康及美国剑桥科学文摘 (自然科学) 等收录。

本刊内容主要介绍国内外劳动卫生与职业病防治工作, 环境危害因素及其治理, 以及有关职业和环境卫生学的学术研究、科研成果及实践经验, 包括职业与环境流行病学、环境检测、毒理学、环境生态学和职业病临床、应急救援、卫生管理、环境污染与治理、职业病防治实践等方面的论著、实验研究、调查研究、综述、短篇报道、病例报告等。可供广大疾病控制、卫生监督、厂矿劳动安全、职业卫生与职业病防治、环境保护、环境科学研究等相关单位专业人员, 医学院校教学和科研等人员参考。

本刊为月刊, 大 16 开, 96 页, 每月 25 日出版, 定价每期 20 元, 全年 240 元 (含包装及平邮邮资, 需挂号或速递者邮资另计)。由邮局及自办结合发行, 邮发代号 : 4-568, 邮局可办理 2021 年征订工作。

订刊汇款可通过如下两种方式,

1. 银行汇款

户名 : 上海市疾病预防控制中心 ; 账号 : 3166 3803 0016 65382 ; 开户行 : 上海银行白玉支行。

2. 邮局汇款

上海市延安西路 1326 号 (生物大厦) 22 楼《环境与职业医学》杂志编辑部, 邮编 : 200052。

读者如需单行本或合订本, 可直接向编辑部联系邮购。

对历年本刊所出的专题专刊 (含会议论文集), 需要者亦可联系邮购。

联系人 : 高老师 ; 电话 : 021-61957517 ; E-mail : zazhi2@scdc.sh.cn