

双酚 A 对小鼠心脏射血功能及 5 种蛋白表达的影响

吴静¹, 周洁¹, 郑婷婷², 许玲²

摘要:

[目的] 探讨双酚 A(BPA)对雄性小鼠心肌射血功能的影响及潜在分子机制。

[方法] 以 C57/BL6 雄性小鼠为实验动物,持续 4 周,每天腹腔注射染毒 BPA,实验组染毒浓度分别为 1、5、10 mg/kg,对照组采用同等体积生理盐水处理。应用小鼠超声仪观察左心室形态及功能的变化,采用 Western blot 技术检测小鼠心室组织相关的蛋白表达变化。

[结果] 与对照组相比,BPA 10 mg/kg 组小鼠的左心室射血分数(LVEF) [(64.79 ± 6.17)% vs (57.53 ± 3.03)% , $P < 0.05$] 及左心室短轴缩短分数(LVFS) [(34.46 ± 2.62)% vs (29.01 ± 1.74)% , $P < 0.05$] 降低,而左心室舒张末期容积(LVEDV) 值增高 [(32.99 ± 5.63) μL vs (37.48 ± 2.72) μL , $P < 0.05$]。BPA 染毒组伽马组蛋白 2A 变异体(γH2AX)的蛋白表达水平显著增加。A 型利钠肽(ANP)的蛋白表达水平呈现先增高后下降的趋势。中、高剂量 BPA 组小鼠心肌组织细胞外调节蛋白激酶(ERK)及丝氨酸/苏氨酸激酶 1(Akt)的磷酸化蛋白表达水平显著增加。通过对比,各处理组的 Brac-1 蛋白表达水平差异无统计学意义。

[结论] BPA 可引起小鼠心室功能异常,随着 BPA 染毒剂量的增加,小鼠的 LVEF 及 LVFS 降低,与 BPA 引起的蛋白激酶 pAkt 及 pERK 表达上调呈负相关。

关键词: 双酚 A; 体外实验; 心脏毒性; 丝氨酸/苏氨酸激酶 1; 细胞外调节蛋白激酶; A 型利钠肽

引用: 吴静,周洁,郑婷婷,等.双酚 A 对小鼠心脏射血功能及 5 种蛋白表达的影响[J].环境与职业医学,2017,34(3): 209-214. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16441

Effects of bisphenol A on heart ejection and five related proteins' expressions in mice WU Jing¹, ZHOU Jie¹, ZHENG Ting-ting², XU Ling² (1.School of Nursing, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2.Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China). Address correspondence to XU Ling, E-mail: xulq67@126.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To verify whether bisphenol A (BPA) exposure would affect heart ejection in mice, and explore the underlying mechanisms.

[Methods] C57/BL6 male mice were given daily subcutaneous injection of BPA at 1, 5, and 10 mg/kg (exposure groups) or normal saline (control group) for four consecutive weeks. Ultrasound device was performed to observe the changes of left ventricular morphology and function. By Western blot test, related protein expression levels in mice ventricular tissue were determined.

[Results] Compared with the control group, the 10 mg/kg BPA exposure group showed significantly decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) [(64.79 ± 6.17)% vs (57.53 ± 3.03)% , $P < 0.05$] and left ventricular fractional shortening (LVFS) [(34.46 ± 2.62)% vs (29.01 ± 1.74)% , $P < 0.05$]; however, the level of left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) was increased [(32.99 ± 5.63) μL vs (37.48 ± 2.72) μL , $P < 0.05$]. The BPA exposure significantly increased the protein expression levels of H2A histone family member X (γH2AX). Atrial natriuretic peptide (ANP) tended to increase firstly and then decrease. In addition, the elevated phosphorylation levels of extracellular regulated protein kinase (ERK) and serine/threonine-protein kinase 1 (Akt) were also detected in the 5 and 10 mg/kg BPA exposure groups. However, we failed to observe any meaningful change of Brac-1 protein expression level after BPA exposure.

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[作者简介] 吴静(1988—),女,博士后研究员;研究方向:流行病学及毒理学;E-mail: jingwuclose@126.com

[通信作者] 许玲, E-mail: xulq67@126.com

[作者单位] 1. 上海中医药大学护理学院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437

[Conclusion] Exposure to BPA can induce cardiac abnormality. With the increasing dose of BPA, LVEF and LVFS are decreased, which are negatively associated with the up-regulated expression of pAkt and pERK.

Keywords: bisphenol A; *in vitro* experiment; cardiotoxicity; Akt; ERK; ANP

Citation: WU Jing, ZHOU Jie, ZHENG Ting-ting, et al. Effects of bisphenol A on heart ejection and five related proteins' expressions in mice[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(3): 209-214. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16441

双酚A(bisphenol A, BPA)化学名称为2,2-(4-羟基苯基)丙烷,是生产聚碳酸酯、环氧树脂、阻燃剂以及特殊树脂的重要原料,被广泛使用于医疗器械、塑料容器、汽车用品等的制作。人类主要通过食物、饮水、皮肤接触和粉尘吸入等途径持续暴露于BPA的环境中^[1]。现已证实BPA是一种环境内分泌干扰物,可通过与雌激素受体结合,或影响细胞信号传导途径,或通过其他方式,模仿和干扰内源性雌激素作用^[2-3]。2008年,有研究报道通过大样本流行病学调查,发现BPA暴露与人类心脏疾病及糖尿病发生均存在关联性^[4]。Lind等^[5]研究揭示了老年人循环系统BPA的浓度与动脉粥样硬化斑块回声灰阶的中位数相关,BPA高水平暴露可增加动脉粥样硬化的患病风险。目前,关于BPA导致心血管疾病的机制主要有:BPA可以诱发心肌细胞炎症发生^[6],导致细胞内钙超载,影响细胞离子稳态、心肌动作电位和兴奋-收缩偶联,以及BPA的代谢物可诱发氧化应激反应^[7]。随着人类心血管系统疾病的不断增加,进一步探讨BPA心脏毒性的潜在机制迫在眉睫。因此,本研究以雄性C57/BL6小鼠建立染毒模型,从体内外探索BPA致心肌功能损伤的潜在机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康清洁级C57/BL6雄性小鼠(15~18周龄,体重20~22g)购自上海斯莱克实验动物有限公司,在上海中医药大学实验动物中心统一饲养。

1.2 试剂与仪器

BPA分析纯($\geq 99\%$) (Sigma-Aldrich, 美国), 异氟烷(雅培生物, 上海), 甲醇、乙醇、多聚甲醛等分析纯级(生工生物工程, 上海), 一抗ANP(Gene Tex, 美国); 磷酸化丝氨酸/苏氨酸激酶1(pAkt) (anti-Phospho Ser473-Akt) \ Brac-1(anti-Phospho Ser1524-BRCA1)及伽马组蛋白2A变异体 γ H2AX(Cell Signaling Technology, 美国), phospho-Thr202细胞外调节蛋白激酶(ERK) (Santa Cruz, 美国), 二抗(Proteintech, 中

国), 二喹啉甲酸(BCA)蛋白质定量试剂盒(天跟生化科技公司, 中国), 胎牛血清、胰酶、青霉素和链霉素(Hyclone, 美国), 小动物高分辨率超声系统Vevo770、超声波粉碎机Uibra Cell(Visual Sonics, 美国)。

1.3 染毒方法与分组

采用腹腔注射染毒, 每天注射一次, 持续4周。将小鼠随机分4组, 每组5只: 对照组(玉米油); BPA低剂量处理组每天1 mg/kg; BPA中剂量处理组每天5 mg/kg; BPA高剂量处理组每天10 mg/kg。小鼠分组后通过在耳朵上打洞的方式, 做标记, 用以区分每组各个小鼠。

1.4 小鼠心动超声图检测

采用异氟烷经氧气混合麻醉小鼠, 心前区脱毛, 采用仰卧位将小鼠用医用胶带固定在高频超声系统恒温板上, 以防止低温对心律造成影响。待小鼠心律稳定后, 采用小动物超声诊断仪, 配备中央频率为30 MHz的探头扫描进行超声检查。将超声探头调整至胸骨旁左室长轴切面, M型模式下在二尖瓣水平记录心动超声图片。采用Vevo770测量软件测量左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF), 左心室短轴缩短分数(left ventricular fractional shortening, LVFS), 左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV); 左室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV); 左心室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd); 左心室收缩末内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESd); 左心室质量(LV mass), 每个数据测量5个不同的心动周期取其平均值。

1.5 心脏标本采集及心脏脏器系数

经活体检测后的小鼠, 当天或隔天即进行心脏标本取材。称量小鼠体重(body weight, BW), 连续测量3次, 取均值。开胸, 于右心耳处剪开, 将注射器从左心室缓慢注射PBS(10~15 mL), 直至右心耳流出无色液体。注射完毕取出心脏, 沿房室沟修剪心耳、心室周围结缔组织并去除大动脉等组织。于预冷的生理盐水(4℃)中洗净余血, 用滤纸吸干。于分析天平上称

取全心重量(heart weight ,HW),计算心脏脏器系数 [即全心重量(mg)除以小鼠体重(g)] ,在冰上将心脏组织根据实验用途迅速分解 ,放入冻存管保存于液氮中。心尖部分主要用于后续试验。

1.6 组织蛋白提取及蛋白印迹试验

根据提取组织样本数目 ,按照体积比 100 1 1 的稀释比 ,加入放射免疫沉淀裂解液(RIPA)、苯甲基磺酰氟化物(PMSF)、磷酸酶抑制剂混匀 ,配置裂解液。心肌组织置于冰上 ,每样本中加入 500 μL 裂解液。将剪碎的组织混合液在冰浴下进行超声研磨。低温离心后 ,吸取上清 ,转移至一新的 EP 管中 ,即为组织蛋白提取液。取 2 μL 蛋白提取液用于 BCA 法蛋白浓度测定。用裂解液配好的蛋白按 1 4(体积比)加入 5 倍蛋白上样缓冲液 ,100 加热变性 , -20 冰箱保存。本实验常用的凝胶为 8%~12% 十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离胶 , 5%SDS-PAGE 浓缩胶 ,跑胶前 2 h 制作。采用 Bio-rad 垂直电泳装置 ,倒入配置好的电泳液 ,蛋白上样量为 30 μL ,预染蛋白标记为 5 μL。电泳仪电压设置 : 浓缩胶 , -80 V , 30 min ; 分离胶 , -120 V , 60 min。抗体杂交所采用的一抗稀释比通常为 1 1000 ,二抗稀释比为 1 5000~1 10000。避光条件下采用化学发光显色液进行条带曝光。

1.7 统计学分析

全部试验均至少独立重复 3 次及以上。实验数据运用 SPSS 19.0 进行统计学分析。数据变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两两比较则选用 Dunnett-*t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 小鼠一般情况及心脏脏器系数

BPA 注射前小鼠平均体重为(19.54 ± 1.18)g ,各 组间差异无统计学意义。实验期间无被毛凌乱、脱毛、四肢溃烂等情况发生 ,所有小鼠对实验干预适应较好 ,无实验因素直接导致的小鼠死亡。给药期结束后 ,小鼠平均增重 1.69 g。BPA 各剂量组小鼠体重与对照

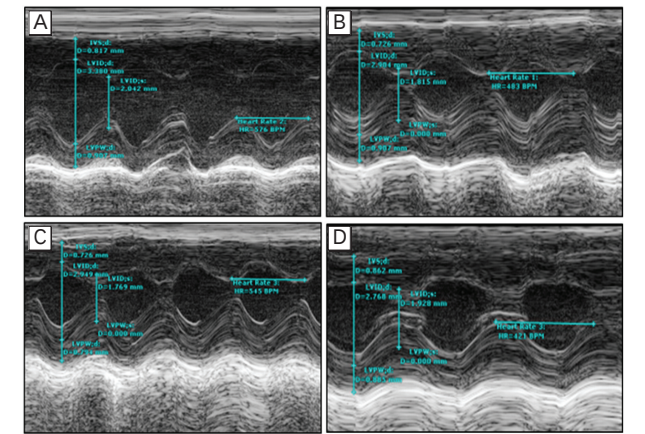
组间的差异无统计学意义。
由表 1 可见 ,BPA 高剂量组小鼠的心脏脏器系数与对照组比较 ,差异无统计学意义。

表 1 BPA 对小鼠体重及心脏脏器系数的影响($\bar{x} \pm s$, $n=5$)
Table 1 Body weight and heart organ coefficient of mice after BPA treatment

分组 Group	小鼠体重(g) Weight			心脏脏器系数 Heart organ coefficient
	实验前 Pre-treatment	实验末 Post-treatment	增重 Weight gain	
对照组 Control	19.09 ± 1.07	21.01 ± 1.17	1.80 ± 0.38	0.69 ± 0.17
BPA 1 mg/kg	19.60 ± 0.85	20.96 ± 1.06	1.24 ± 0.60	0.68 ± 0.21
5 mg/kg	19.18 ± 0.80	21.14 ± 1.25	1.48 ± 0.52	0.60 ± 0.08
10 mg/kg	19.23 ± 1.03	21.51 ± 1.34	2.18 ± 0.41	0.57 ± 0.23

2.2 小鼠心脏超声指标的变化

图 1 为各剂量组实验小鼠超声心动图。由表 2 可见 ,低剂量组心超指标与对照组差异均无统计学意义 ,提示低剂量 BPA 染毒 4 周尚不能引起小鼠心脏功能发生恶化 ;中剂量组 LVEDV 高于对照组 ;高剂量组 LVEDV 高于对照组 ,LVEF 和 LVFS 低于对照组 ,而 LVESV 无明显变化($P>0.05$)。



[注]双酚 A 剂量 , A : 0 mg/kg ; B : 1 mg/kg ; C : 5 mg/kg ; D : 10 mg/kg。
[Note]BPA dose , A : 0 mg/kg ; B : 1 mg/kg ; C : 5 mg/kg ; D : 10 mg/kg。

图 1 各 BPA 剂量组实验小鼠超声心动图
Figure 1 Echocardiographic images of mice in different BPA dose groups

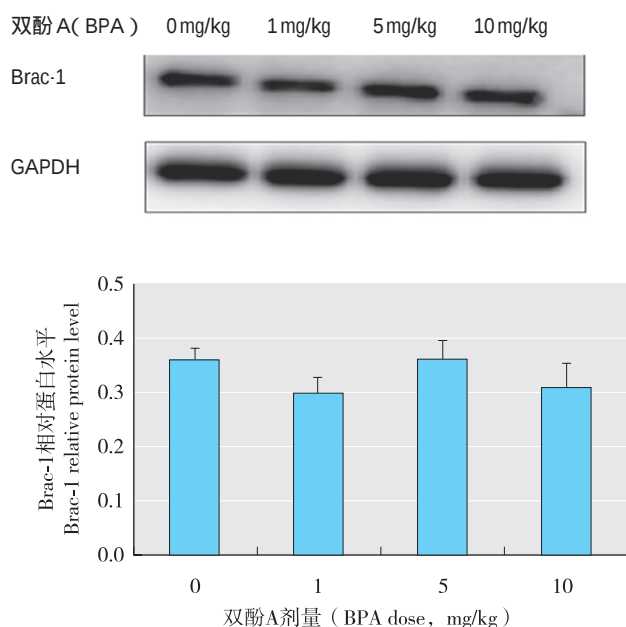
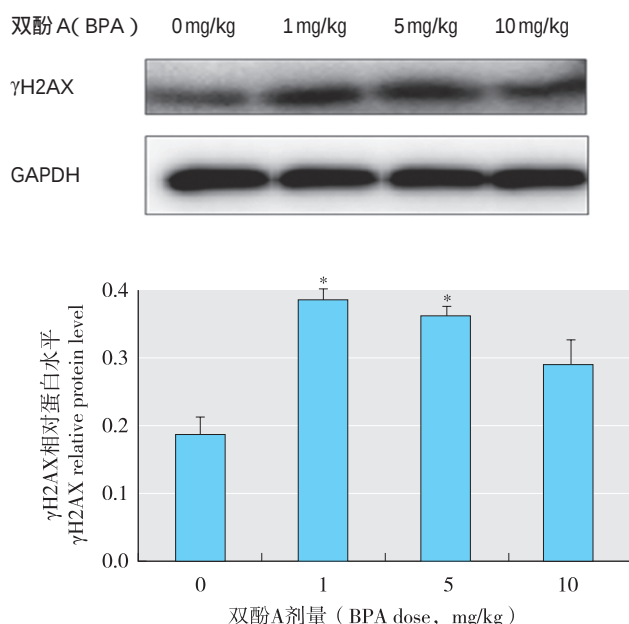
表 2 BPA 对小鼠心脏超声指标的影响($\bar{x} \pm s$, $n=5$)
Table 2 Selected echocardiographic indices of mice after BPA treatment

分组(Group)	LVEF(%)	LVFS(%)	LVESV(μL)	LVEDV(μL)	LVEDd(mm)	LVESd(mm)	LV mass(mg)	Heart rate(bpm)
对照组(Control)	64.79 ± 6.17	34.46 ± 2.62	13.55 ± 1.67	32.99 ± 5.63	3.13 ± 0.18	2.05 ± 0.10	65.69 ± 7.41	424.49 ± 31.71
BPA 1 mg/kg	62.60 ± 4.85	32.56 ± 3.56	11.96 ± 3.29	33.88 ± 3.79	3.23 ± 0.32	2.33 ± 0.25	66.77 ± 5.83	405.57 ± 50.19
5 mg/kg	59.81 ± 4.80	31.23 ± 2.83	14.55 ± 2.30	38.59 ± 1.79*	3.06 ± 0.12	1.93 ± 0.25	64.01 ± 6.22	474.88 ± 26.90
10 mg/kg	57.53 ± 3.03*	29.01 ± 1.74*	17.09 ± 5.34	37.48 ± 2.72*	2.86 ± 0.35	2.70 ± 0.13	70.19 ± 7.66	451.47 ± 47.41

[注]* : 与对照组比较 , $P<0.05$ 。
[Note]* : Compared with the control group , $P<0.05$ 。

2.3 BPA对 γ H2AX、Brac-1、ANP、Akt及ERK蛋白表达的影响

如图2所示,与对照组相比,BPA各剂量组 γ H2AX蛋白表达均增高,Brac-1蛋白表达水平变化不明显。如图3所示,通过对比,ANP蛋白表达水平呈现先增高后下降的趋势,中剂量组最高;中、高剂量组的pAkt及pERK的蛋白表达水平高于对照组($P < 0.05$);而Akt和ERK蛋白表达水平无明显变化。

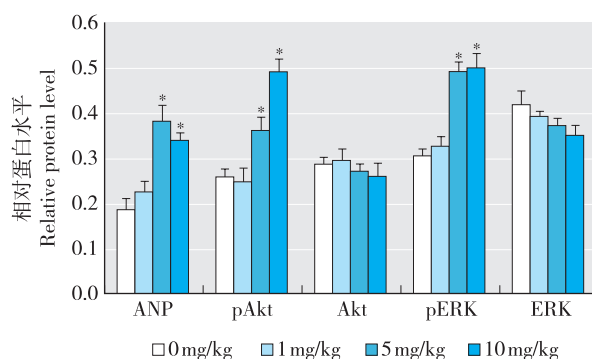
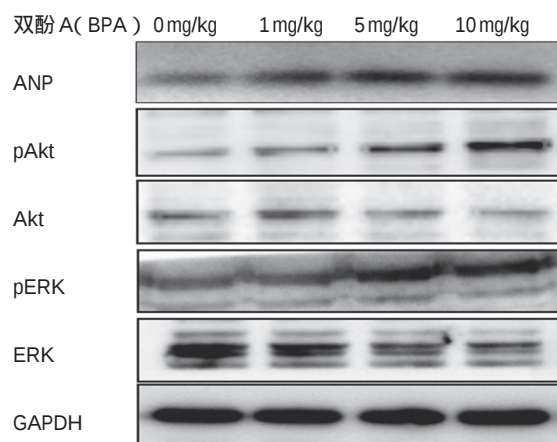


[注]*: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

[Note]*: Compared with the control group, $P < 0.05$.

图2 各BPA剂量组小鼠心肌组织 γ H2AX及Brac-1蛋白表达

Figure 2 γ H2AX and Brac-1 protein expression levels of mice in different BPA dose groups



[注]*: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

[Note]*: Compared with the control group, $P < 0.05$.

图3 各BPA剂量组小鼠心肌组织ANP、Akt及ERK蛋白表达
Figure 3 ANP, Akt, and ERK protein expression levels of mice in different BPA dose groups

3 讨论

现已证实BPA是一种环境内分泌干扰物,可通过与雌激素受体结合、或影响细胞信号传导途径、或其他方式,模仿和干扰内源性雌激素作用,发挥拟雌激素样效应,从而影响相应的正常生理机能^[2-3]。关于BPA在动物体内产生的一系列反应已经进行了广泛研究,最令人关注的是与BPA激素活性有关的效应以及可能对体格、神经和行为发育产生的影响^[8]。研究显示,BPA在人体血液、尿液,甚至脐带血、胎儿体液中均有检出^[2]。虽然已有流行病学调查报道人体内BPA含量与心血管疾病存在相关性,但无法很好地解释到底是BPA促进了心血管疾病的发生,还是心血管疾病改变了BPA的吸收代谢和毒性效应。

洪燕^[9]研究表明,480 mg/kg BPA连续染毒28 d,与对照组相比,实验组小鼠体重显著下降,而两组心脏脏器系数并无差异。Johnson等^[10]则提示低剂量BPA暴露会增加肥胖的患病风险。目前,关于BPA对体重的影响尚存争议,引起体重增加的机制主要与糖

代谢有关^[10]。本文采用的最高染毒剂量为10 mg/kg,各实验组小鼠体重及心脏脏器系数与对照组相比差异无统计学意义。因此,推测BPA对实验动物体重及脏器系数的影响可能与所采用的BPA剂量有关。

本研究超声心动图结果显示:与对照组相比,BPA 10 mg/kg组小鼠的LVEF和LVFS降低,而LVEDV增高。该结果表明,BPA染毒可导致实验小鼠心脏射血功能下降。侯良宇等^[11]通过扫描电镜检测SD大鼠心脏组织的胶原沉积情况,发现BPA可诱导心肌纤维化,并且纤维化程度随着BPA染毒浓度的增加而增加。Aboul等^[12]以SD大鼠为染毒模型,BPA 25 mg/kg持续灌胃6周,与对照组相比,BPA处理后的大鼠心肌组织还原型谷胱甘肽、乙酰胆碱酯酶的活性以及一氧化氮水平明显降低。Yan等^[13]研究发现接近于人体内浓度的BPA引起大鼠心律失常的作用要强于雌激素。BPA的这种毒性效应可能是通过调节雌激素受体ER β 、蛋白激酶A(PKA)和钙离子-钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(ICAMKII)相关通路,从而导致钙离子稳态失衡。由此可见,BPA导致的心脏功能下降可能与诱导心肌纤维化、钙离子稳态失衡及诱发氧化应激相关。

有研究报道,BPA可干扰DNA双链断裂的修复过程,并激活ATL-1和CHK-1这两个DNA损伤检测点激酶,增加CEP-1/p53依赖的生殖细胞凋亡^[14]。BPA诱导DNA双链损伤影响线虫生殖维持的机制可能具有生殖细胞特异性。组蛋白H2AX负责维持基因组的稳定性并且识别DNA双链的损伤。在停滞的复制叉,H2AX会磷酸化为 γ H2AX^[15]。随即, γ H2AX会形成一个聚焦点,在DNA损伤发生的瞬间即可出现^[16]。目前, γ H2AX已被认为是DNA双链损伤的分子标志物。然而鲜少有文献报道BPA染毒对心肌细胞DNA损伤的影响。通过免疫印迹试验,本研究发现随着BPA染毒剂量的增高, γ H2AX蛋白表达水平也增高。该实验结果与Iso等^[17]的研究结果一致,都表明BPA染毒上调 γ H2AX的表达。Iso等^[17]通过单细胞凝胶电泳技术证实BPA具有致细胞DNA损伤的作用,而这一特征是有赖于雌激素活性的。然而,DNA损伤没有在雌激素受体阴性的细胞株MDA-MB-231中发现。因此,BPA介导的DNA损伤机制可能跟雌二醇相似,都与雌激素受体依赖相关。

Brac-1是调控细胞周期G/M期的调控因子^[18]。最近的研究表明,Brac-1是重要的心肌功能调控因子。

在敲除Brac-1基因的情况下,会导致心肌细胞DNA双链断裂修复受损,进而激活p53介导凋亡通路^[19]。然而,本研究结果并未发现BPA染毒可引起Brac-1蛋白表达异常,推测BPA诱导的DNA损伤机制可能存在与Brac-1无关的其他通路。此外,本研究采用的BPA染毒浓度最高剂量为10 mg/kg,且采取注射方式给药。因此,药物浓度、给药途径也可能是潜在的影响因素。

多种蛋白激酶途径参与调控心肌功能。丝裂原活化蛋白激酶家族(mitogen activated protein kinases, MAPKs)包含3个成员,分别是ERK、JNK及p38MAPK。ERK作为细胞存活调节因子在心肌细胞氧化应激、钙离子紊乱过程中扮演重要角色^[20]。有文献报道ERK的激活可加强依托泊苷诱导的MCF-7细胞DNA双链损伤,表现为 γ H2AX表达上调。因此,推测BPA引起的 γ H2AX可能与ERK激活有关^[21]。除了MAPKs家族,另外一个蛋白激酶Akt可通过磷酸化调控细胞代谢。Bontempo等^[22]在研究BPA对急性骨髓性白血病细胞影响的实验中发现,BPA可改变ERK和Akt磷酸化水平,并推测这可能是BPA诱导细胞周期改变的潜在原因。本研究结果表明,中/高剂量组BPA小鼠心肌组织pERK及pAkt的蛋白表达水平显著增加。目前,关于BPA对ERK/MAPK及PI3K/Akt通路产生影响的潜在原因主要与BPA的类雌激素效应有关,但是在不同的细胞系中可能产生不同的结果。有研究^[23]提出BPA可作为一种雌激素拮抗剂,阻止雌激素受体 β 向其下游靶标(即ERK/MAPK)发出信号。因此,BPA可能通过影响蛋白激酶通路诱发心肌代谢紊乱。

综上所述,BPA会影响心脏功能异常,主要表现为LVFS及LVEF降低;在分子机制方面,心脏功能的改变可能与 γ H2AX介导的心肌细胞DNA损伤修复及PI3K/Akt通路诱发心肌代谢紊乱有关。后期实验应当针对这两个靶点深入研究,为预防BPA引起的心肌毒性提供依据。

参考文献

- [1] Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, et al. Human exposure to bisphenol A (BPA) [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 24(2): 139-177.
- [2] Howard S, Howard TG. Association of bisphenol A with diabetes and other abnormalities [J]. *JAMA*, 2009, 301(7): 720-722.

- [3] Sharpe R M , Skakkebaek N E. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? [J]. Lancet , 1993 , 341(8857) : 1392-1396.
- [4] Lang I A , Galloway T S , Scarlett A , et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults [J]. JAMA , 2008 , 300 (11) : 1303-1310.
- [5] Lind P M , Lind L. Circulating levels of bisphenol A and phthalates are related to carotid atherosclerosis in the elderly [J]. Atherosclerosis , 2011 , 218(1) : 207-213.
- [6] Belcher S M , Gear R B , Kendig E L. Bisphenol A alters autonomic tone and extracellular matrix structure and induces sex-specific effects on cardiovascular function in male and female CD-1 mice [J]. Endocrinology , 2015 , 156(3) : 882-895.
- [7] Posnack N G , Brooks D , Chandra A , et al. Physiological response of cardiac tissue to bisphenol A : alterations in ventricular pressure and contractility [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol , 2015 , 309(2) : ajpheart.00272.2015.
- [8] Matsumoto A , Kunugita N , Kitagawa K , et al. Bisphenol A levels in human urine [J]. Environ Health Perspect , 2003 , 111(1) : 101-104.
- [9] 洪燕. 双酚A对小鼠心脏毒性及其机制初步探讨 [D]. 衡阳 : 南华大学 , 2013.
- [10] Johnson S A , Javurek A B , Painter M S , et al. Disruption of parenting behaviors in California mice , a monogamous rodent species , by endocrine disrupting chemicals [J]. PLoS One , 2015 , 10(6) : e0126284.
- [11] 侯良宇 , 胡莹莹 , 鞠谨 , 等. 双酚A激活ERK通路诱导心肌纤维化的新机制 [C] // 中国毒理学会第七次全国毒理学大会暨第八届湖北科技论坛论文集. 武汉 : 中国毒理学会湖北科技论坛 , 2015.
- [12] Aboul Ezz H S , Khadrawy Y A , Mourad I M. The effect of bisphenol A on some oxidative stress parameters and acetylcholinesterase activity in the heart of male albino rats [J]. Cytotechnology , 2015 , 67(1) : 145-155.
- [13] Yan S , Chen Y , Dong M , et al. Bisphenol A and 17 β -estradiol promote arrhythmia in the female heart via alteration of calcium handling [J]. PLoS One , 2011 , 6(9) : e25455.
- [14] Allard P , Colaiácovo M P. Bisphenol A impairs the double-strand break repair machinery in the germline and causes chromosome abnormalities [J]. Proc Natl Acad Sci U S A , 2010 , 107(47) : 20405-20410.
- [15] Jackson S P , Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease [J]. Nature , 2009 , 461(7267) : 1071-1078.
- [16] Valdiglesias V , Giunta S , Fenech M , et al. γ H2AX as a marker of DNA double strand breaks and genomic instability in human population studies [J]. Mutat Res Rev Mutat Res , 2013 , 753(1) : 24-40.
- [17] Iso T , Watanabe T , Iwamoto T , et al. DNA damage caused by bisphenol A and estradiol through estrogenic activity [J]. Biol Pharm Bull , 2006 , 29(2) : 206-210.
- [18] Wooster R , Weber B L. Breast and ovarian cancer [J]. New Engl J Med , 2003 , 348(23) : 2339-2347.
- [19] Shukla P C , Singh K K , Quan A , et al. BRCA1 is an essential regulator of heart function and survival following myocardial infarction [J]. Nat Commun , 2011 , 2 : 593.
- [20] Du J , Guan T , Zhang H , et al. Inhibitory crosstalk between ERK and AMPK in the growth and proliferation of cardiac fibroblasts [J]. Biochem Biophys Res Commun , 2008 , 368 (2) : 402-407.
- [21] Wei F X , Yan J , Tang D M , et al. Inhibition of ERK activation enhances the repair of double-stranded breaks via non-homologous end joining by increasing DNA-PKcs activation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res , 2013 , 1833(1) : 90-100.
- [22] Bontempo P , Mita L , Doto A , et al. Molecular analysis of the apoptotic effects of BPA in acute myeloid leukemia cells [J]. J Transl Med , 2009 , 7 : 48.
- [23] Acconcia F , Pallottini V , Marino M. Molecular mechanisms of action of BPA [J]. Dose Response , 2015 , 13(4) , doi : 10.1177/1559325815610582.

(收稿日期 : 2016-06-14 ; 录用日期 : 2017-01-11)

(英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 洪琪 ; 校对 : 汪源)