

甲基汞暴露对子代生长发育的影响 ——基于 DNA 甲基化研究

文甫利¹, 刘浩浩¹, 陈芳¹, 杨劲晨², 冯琳¹, 王文娟¹, 李平^{1,2}

1. 贵州医科大学公共卫生与健康学院, 环境污染与疾病监控教育部重点实验室, 贵州 贵阳 550025;

2. 中国科学院地球化学研究所环境地球化学国家重点实验室, 贵州 贵阳 550081

摘要:目的 本研究基于 DNA 甲基化, 探讨甲基汞(MeHg)暴露对子代生长发育的影响。方法 通过面对面问卷调查获取研究对象基本信息, 系统采集万山汞矿区 114 位分娩母亲的静脉血、新生儿脐带血和生长发育指标。将 24 只妊娠 SD 大鼠随机分为对照组(生理盐水)、低(0.6 mg/kg)、中(1.2 mg/kg)、高(2.4 mg/kg)剂量 MeHg 染毒组, 自受孕第 5 天灌胃染毒至子代仔鼠出生第 21 天(PND21), 适应性喂养至 PND60 天。利用液相色谱-串联质谱法测量新生儿脐带血和仔鼠血 5-甲基胞嘧啶(5mC)和 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)水平。结果 暴露组新生儿的体重($t=2.025, P=0.045$)和双顶径($t=2.382, P=0.019$)均显著低于对照组。与对照组相比, 暴露组脐带血 5mC($t=2.615, P=0.010$)和 5hmC($t=3.640, P<0.001$)均显著下降。脐带血 5mC 与新生儿股骨长之间呈显著正相关($r=0.197, P=0.035$)。动物实验结果显示, 各剂量染毒组仔鼠体重组间差异有统计学意义($F=11.327, P<0.001$); 与对照组相比, 低、中、高剂量组仔鼠平均体重显著降低, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); 高剂量组仔鼠平均体重低于中剂量组($P<0.05$)。随染毒剂量的增加, 仔鼠 5mC($F=7.254, P=0.002$)和 5hmC($F=11.609, P<0.001$)均降低; 与对照组相比, 中、高剂量组仔鼠 5mC 平均水平降低, 低、中、高剂量组仔鼠 5hmC 平均水平降低, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); 高剂量组仔鼠 5mC 和 5hmC 平均水平均较低剂量组低(均 $P<0.05$)。仔鼠 5mC、5hmC 与体重之间均呈显著正相关($r=0.472, P=0.020; r=0.651, P=0.001$)。结论 全基因组 DNA 甲基化和羟甲基化水平偏低可能在 MeHg 暴露抑制子代生长发育中起到重要作用。

关键词: 甲基汞暴露; DNA 甲基化; 新生儿; 仔鼠; 生长发育

中图分类号: R114 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2023)09-1572-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202212144

Effects of methylmercury exposure on the growth and development of offspring based on DNA methylation

WEN Fu-li*, LIU Hao-hao, CHEN Fang, YANG Shao-chen, FENG Lin, WANG Wen-juan, LI Ping

*School of Public Health, the Key Laboratory of Environmental Pollution Monitoring and Disease Control, Ministry of Education, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China

Abstract: Objective To explore the effects of methylmercury (MeHg) exposure on the growth and development of offspring based on DNA methylation. **Methods** Questionnaires were designed to obtain general information of participants during face-to-face surveys, and venous blood of 114 mothers and their newborn's umbilical cord blood (UCB) and growth and development indicators were systematically collected in Wanshan Mercury Mining Area. A total of 24 pregnant SD rats were randomly divided into control group (normal saline), low-dose (0.6 mg/kg), medium-dose (1.2 mg/kg), and high-dose (2.4 mg/kg) MeHg exposure groups. The rats were given by gavage from the fifth day of conception to postnatal day 21 (PND21) and then adaptively fed to PND60. The levels of 5-methylcytosine (5mC) and 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) in the blood of newborns and offspring rats were measured by liquid chromatography-mass spectrometry. **Results** The weight ($t=2.025, P=0.045$) and biparietal diameter ($t=2.382, P=0.019$) of newborns in exposure group were significantly lower than those in control group. Compared with control group, 5mC ($t=2.615, P=0.010$) and 5hmC ($t=3.640, P<0.001$) of UCB in exposure group decreased significantly. There was significantly positive correlation between 5mC and neonatal femoral length ($r=0.197, P=0.035$). The results of rat experiments showed that the body weight of offspring rats revealed significant difference among MeHg exposure groups ($F=11.327, P<0.001$). Compared with the control group, the average body weight of offspring rats in low-dose, medium-dose, and high-dose groups decreased with statistically significant difference (all $P<0.05$). The average

基金项目: 国家自然科学基金(U1812403); 环境污染与疾病监控教育部重点实验室开放课题(GMU-2020-HJZ-04)

作者简介: 文甫利(1997—), 女, 硕士在读, 研究方向: 环境污染与健康

通信作者: 李平, E-mail: liping@mail.gyig.ac.cn

body weight of offspring rats in high-dose group was lower than that in medium-dose group ($P<0.05$). With the increase of the exposure doses, the 5mC ($F=7.254$, $P=0.002$) and 5hmC ($F=11.609$, $P<0.001$) of offspring rats were reduced. The average 5mC of offspring rats in medium-dose and high-dose groups, and the average 5hmC of offspring rats in low-dose, medium-dose, and high-dose groups were significantly lower compared with the control group, with significant differences (all $P<0.05$). The average 5mC and 5hmC of offspring rats in high-dose group were lower than those in low-dose group (both $P<0.05$). The significant correlations were observed between 5mC and weight ($r=0.472$, $P=0.020$) as well as 5hmC and weight ($r=0.651$, $P=0.001$). **Conclusion** Low levels of genome-wide DNA methylation and hydroxymethylation may play an important role in the inhibition of growth and development of offspring induced by MeHg exposure.

Keywords: Methylmercury exposure; DNA methylation; Newborns; Offspring rats; Growth and development

汞(mercury, Hg)是一种全球性环境污染物。汞对人的毒性与其形式、接触剂量、暴露时间等有关,汞暴露可能导致的不良后果有神经毒性、心血管毒性、遗传毒性、发育毒性^[1]。甲基汞(methylmercury, MeHg)是毒性最强的汞化合物之一,它可以透过胎盘进入胎儿体内,新生儿血液汞浓度约为母亲血液汞浓度的 1.7 倍^[2]。已有研究报道,产前低水平 MeHg 暴露会抑制胎儿和婴儿身高、体重的增长^[3],但其机制尚未阐明。

胞嘧啶核苷酸 5' 位置的 DNA 甲基化,也称 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC),在去甲基化过程中,5mC 可被 10-11 易位蛋白(ten-eleven-translocation protein, TET) 酶家族氧化成 5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)^[4]。研究发现,异常的 DNA 甲基化可抑制动物生长及胚胎发育^[5]。流行病学研究表明,MeHg 暴露与新生儿脐带血 DNA 甲基化和羟甲基化有关^[6-7]。因此,全基因组 5mC 和 5hmC 水平测量可能有助于阐明与毒性相关的机制。

贵州省铜仁万山是我国典型的汞产区之一,前期汞矿开采对当地的土壤、沉积物和水稻造成了严重污染^[8],该汞矿区的孕妇、新生儿和儿童^[9-11]仍存在低剂量汞暴露风险。本研究以万山汞矿区母亲及其新生儿为研究对象,通过脐带血 5mC 和 5hmC 含量检测,探讨 DNA 甲基化在 MeHg 暴露对新生儿生长发育的影响中的作用;同时建立不同剂量 MeHg 染毒大鼠模型,进一步验证人群实验结果,旨在为汞污染地区新生儿汞暴露的风险评估和风险控制提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2019 年 11 月—2020 年 1 月在万山区人民医院分娩的产妇及其新生儿。纳入标准为本地常住居民(居住时间 1 年以上)。排除标准为:(1)有沟通障碍无法参与调查的孕妇;(2)患有高血压、心脏病、肝病、肾病等相关疾病;(3)患有艾滋病、乙肝、梅毒等传染病。本次研究纳入符合条件的母亲及其新生儿共 114 对。本项目经贵州医科大学人体试验伦理委员会批准,批准号为:2020 伦审第(75)号。所有参与者均签署知情同意书。

1.2 资料收集 由经过统一培训的调查员对已分娩

母亲进行面对面问卷调查,调查内容包括年龄、身高、体重等详细信息。收集母亲孕 37 周时其胎儿的双顶径和股骨长及新生儿的出生体重数据。孕妇住院待产时抽取静脉血 2 ml 于 EDTA 抗凝管,混匀并分装冻存于 -80°C 冰箱用于总汞(total mercury, THg)含量测定。孕妇分娩时,EDTA 抗凝管采集 2 ml 脐带全血用于 THg 含量测定;促凝管采集脐带血 5 ml 后分离血清和血凝块并保存于 -80°C 冰箱,脐带血凝块用于提取全基因组 DNA。

1.3 实验动物分组及处理 选择清洁级 SD 雌鼠 24 只,雄鼠 12 只,体重为 (200 ± 20) g,由贵州医科大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(辽)2020-0001。饲养条件:温度 $(24 \pm 1)^{\circ}\text{C}$,相对湿度 60%~70%,昼夜 12 小时循环。

适应性喂养 1 周后,按雌雄 2:1 配对合笼喂养,每天早晨检查雌鼠阴栓,查到阴栓计为妊娠第 1 天(gestation day 1, GD1)。根据参考文献^[12]及大鼠 MeHg 经口灌胃 LD_{50} 是 $58 \text{ mg/kg}^{[13]}$,将妊娠大鼠随机分为 0(对照组)、0.6(低剂量组)、1.2(中剂量组)、2.4(高剂量组) $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ MeHg 染毒组,自 GD5 灌胃染毒至子代仔鼠出生第 21 天(postnatal day 21, PND21)断乳,适应性喂养至 PND60 天时称重并处死,用 5 ml 促凝管心脏采血,血凝块用于提取全基因组 DNA。本实验经贵州医科大学实验动物中心伦理委员会批准,审批编号为 2000868。

1.4 汞含量测定 将母亲静脉全血在室温下融化后用优级纯硝酸消解、25%氯化溴氧化、20%氯化亚锡还原、金管富集、Tekran 2500 冷原子荧光光谱法(Tekran,加拿大)进行 THg 含量检测。该方法的最低检出限为 $0.001 \mu\text{g/L}$,平均回收率为 95.7%,平均 RSD 为 3.47%。新生儿脐带血 THg 含量数据来自前期研究(中位数为 $3.63 \mu\text{g/L}$)^[10],根据美国环境保护署规定的血液汞限值 $5.8 \mu\text{g/L}$ ^[14],将研究人群按脐带血 THg 含量分为对照组($\leq 5.8 \mu\text{g/L}$)和暴露组($>5.8 \mu\text{g/L}$)。

1.5 DNA 甲基化的测定 使用血液基因组 DNA 提取系统(天根生化,中国)提取血凝块基因组 DNA,通

过 Multiskan GO 酶标仪(Thermo,美国)和琼脂糖电泳评估 DNA 样本的浓度和质量。随后取 2 μg DNA 酶解为单核苷,用 Triple Quad™ 5500 液相色谱-串联质谱(AB SCIEX,日本)测量 5-甲基-2'-脱氧胞苷(5-methyl-2'-deoxycytidine, 5mC)、5-羟甲基-2'-脱氧胞苷(5-hydroxymethyl-2'-deoxycytidine, 5hmC)和 2'-脱氧鸟苷(2'-deoxyguanosine, dG)含量,5mC 和 5hmC 分别以 5mC/dG 和 5hmC/dG 表示。每批样都包括 1 条标准曲线和 3 个不同浓度的质控样本,每个浓度平行 5 份(RSD 均小于 10%),回收率在 87.25%~98.63%。

1.6 统计分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。定量资料用(均数±标准差)描述,两组间比较用独立样本 *t* 检验;多组间比较采用 *F* 检验,两两比较采用 LSD 或 Games-Howell 检验。Pearson 积矩相关进行双变量关联性分析。定性资料以频数(构成比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象的基本特征 本研究纳入母亲及其新生儿共 114 对,母亲的平均年龄、身高、孕前体重和产前体重分别为(27.70±5.56)岁、(155.61±4.79)cm、(53.01±8.39)kg 和(67.97±9.11)kg;新生儿男性占 55.3%,新生儿平均孕周、体重、双顶径和股骨长分别为(39.12±1.18)周、(3 324.25±472.75)g、(91.19±3.31)mm 和(70.54±2.62)mm。见表 1。母亲静脉血 THg 浓度为 1.91(1.44,3.34)μg/L,新生儿脐带血平均 THg 含量为母亲静脉血平均 THg 的 1.91 倍。

表 1 研究对象的基本特征

Table 1 General characteristics of participants

变量	总人群(n=114)
母亲	
年龄(岁)	27.70±5.56
身高(cm)	155.61±4.79
孕前体重(kg)	53.01±8.39
产前体重(kg)	67.97±9.11
新生儿	
性别	
男	63(55.3)
女	51(44.7)
孕周(周)	39.12±1.18
体重(g)	3 324.25±472.75
双顶径(mm)	91.19±3.31
股骨长(mm)	70.54±2.62

注:连续性变量以(均数±标准差)表示;分类变量用频数(构成比)表示。

2.2 DNA 甲基化及其与新生儿生长发育的关系

新生儿脐带血 5mC 和 5hmC 的平均水平分别为(4.398±0.780)%和(0.026±0.006)%,新生儿脐带血 5hmC 与 5mC 呈正相关($P<0.001$),见图 1。

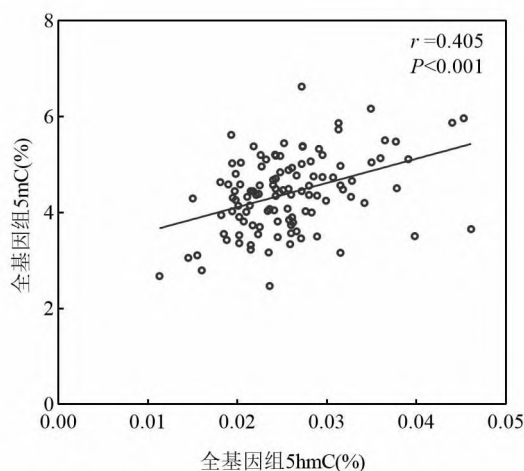


图 1 新生儿脐带血 5hmC 与 5mC 的相关性分析(n=114)

Figure 1 Correlation analysis between 5hmC and 5mC of neonatal umbilical cord blood (n=114)

脐带血 5mC 与新生儿股骨长之间呈正相关($P<0.05$),脐带血 5hmC 与新生儿各生长发育指标之间均不存在相关性(均 $P>0.05$)。见图 2。

2.3 暴露组和对照组相关指标比较

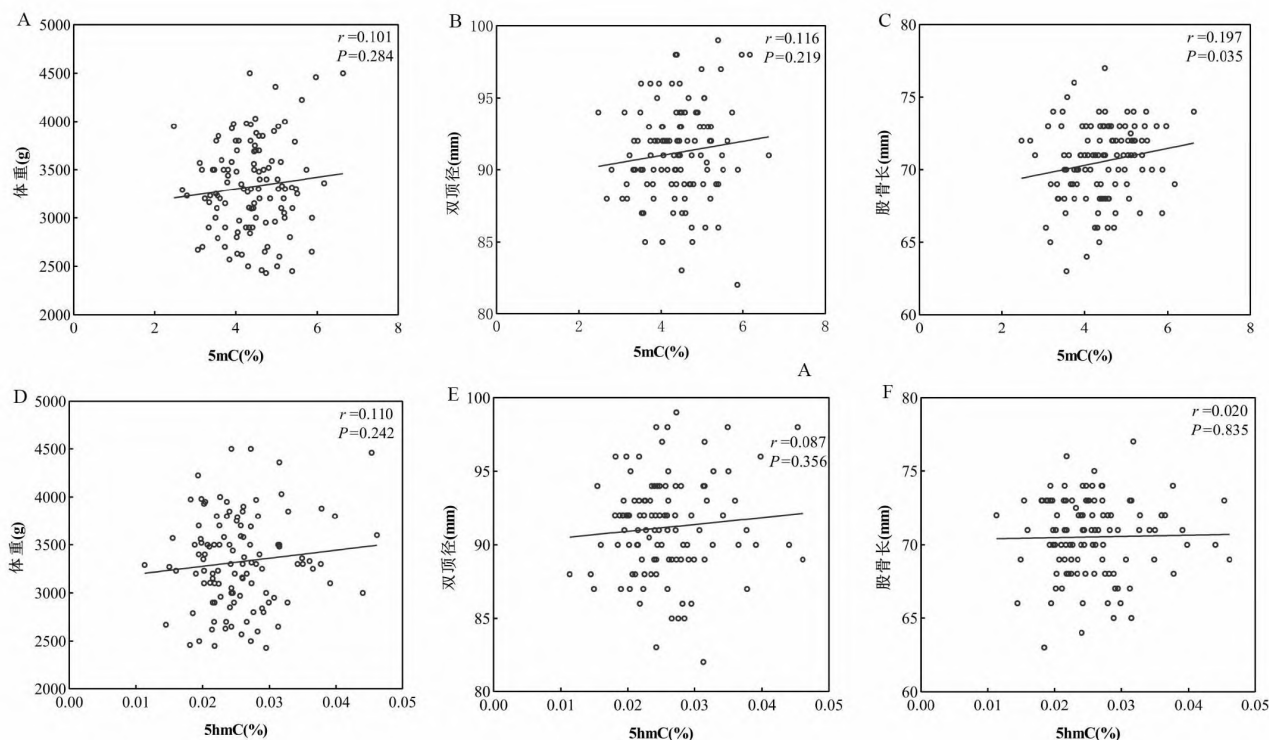
2.3.1 基本特征比较 暴露组和对照组分别有 32 和 82 人,母亲的年龄、身高、孕前体重和产前体重两组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$);暴露组新生儿的体重和双顶径均低于对照组(均 $P<0.05$),新生儿的性别、孕周和股骨长两组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 2。

表 2 研究对象的基本特征比较

Table 2 Comparison of general characteristics of participants

变量	暴露组(n=32)	对照组(n=82)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
母亲				
年龄(岁)	28.91±5.29	27.23±5.62	-1.453	0.149
身高(cm)	155.69±4.19	155.59±5.03	-0.102	0.919
孕前体重(kg)	54.28±8.53	52.51±8.34	-1.011	0.314
产前体重(kg)	69.81±10.08	67.26±8.66	-1.351	0.179
新生儿				
性别			0.942	0.332
男	20(62.5)	43(52.4)		
女	12(37.5)	39(47.6)		
孕周(周)	39.10±1.37	39.13±1.10	0.110	0.913
体重(g)	3 182.66±488.15	3 379.51±457.79	2.025	0.045
双顶径(mm)	90.03±2.74	91.64±3.41	2.382	0.019
股骨长(mm)	70.31±3.13	70.63±2.42	0.575	0.566

注:连续性变量以(均数±标准差)表示;分类变量用频数(构成比)表示。



注:A 为 5mC 与体重的相关性;B 为 5mC 与双顶径的相关性;C 为 5mC 与股骨长的相关性;D 为 5hmC 与体重的相关性;E 为 5hmC 与双顶径的相关性;F 为 5hmC 与股骨长的相关性。

图 2 DNA 甲基化与新生儿生长发育指标的相关性分析($n=114$)

Figure 2 Correlation analysis between DNA methylation and neonatal growth and development indicators ($n=114$)

2.3.2 DNA 甲基化水平比较 5mC 在暴露组和对照组中的平均水平分别为(4.100 ± 0.736)%和(4.515 ± 0.770)%, 5hmC 在暴露组和对照组中的平均水平分别为(0.022 ± 0.005)%和(0.027 ± 0.006)%, 暴露组 5mC 和 5hmC 水平均低于对照组(均 $P < 0.05$), 5hmC 与 5mC 的比值两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

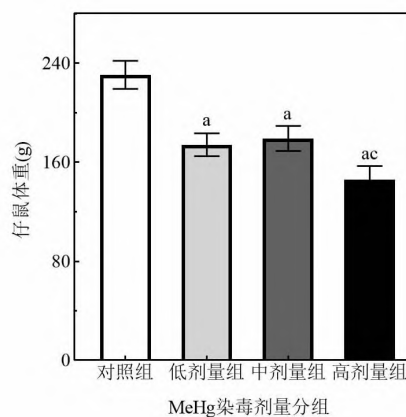
表 3 暴露组和对照组人群 DNA 甲基化结果对比

Table 3 Comparison of DNA methylation outcomes between exposure and control groups

变量	暴露组($n=32$)	对照组($n=82$)	t 值	P 值
5mC (%)	4.100 ± 0.736	4.515 ± 0.770	2.615	0.010
5hmC (%)	0.022 ± 0.005	0.027 ± 0.006	3.640	< 0.001
5hmC/5mC	0.006 ± 0.001	0.006 ± 0.002	1.759	0.081

2.4 仔鼠体重发育和 DNA 甲基化

2.4.1 仔鼠体重发育 各剂量染毒组仔鼠体重组间差异有统计学意义($F=11.327, P < 0.001$); 与对照组 [(230.50 ± 27.55) g] 相比, 低 [(174.00 ± 22.53) g]、中 [(179.17 ± 24.90) g]、高 [(145.67 ± 27.52) g] 剂量组仔鼠体重均显著降低(均 $P < 0.05$); 高剂量组仔鼠体重低于中剂量组($P < 0.05$)。图 3。



注: a 与对照组比较, $P < 0.05$; c 与中剂量组比较, $P < 0.05$ 。

图 3 MeHg 暴露对仔鼠体重的影响($n=6$)

Figure 3 Effects of MeHg exposure on body weight of offspring rats ($n=6$)

2.4.2 DNA 甲基化及其与仔鼠体重的关系 仔鼠 DNA 甲基化水平在各剂量染毒组间比较, 5mC 和 5hmC 水平随染毒剂量的升高而降低 ($F=7.254, 11.609$, 均 $P < 0.05$); 与对照组比较, 中、高剂量组 5mC 均降低, 低、中、高剂量组 5hmC 均降低, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 与低剂量组比较, 高剂量组 5mC 和 5hmC 降低(均 $P < 0.05$)。5hmC 与 5mC 的比值在各剂量组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 MeHg 暴露对仔鼠 DNA 甲基化结果的影响

Table 4 Effects of MeHg exposure on DNA methylation outcomes of offspring rats

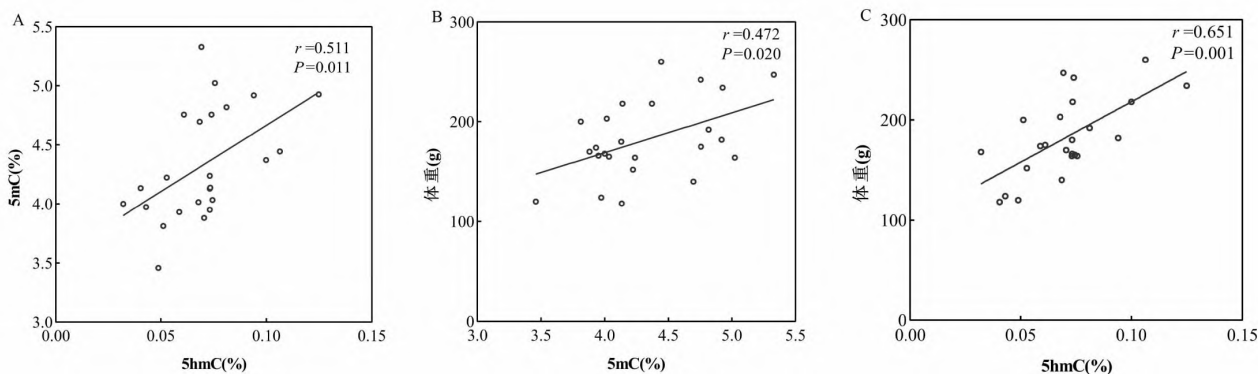
组别	n	5mC (%)	5hmC (%)	5hmC/5mC
对照组	6	4.792 ± 0.353	0.095 ± 0.021	0.020 ± 0.005
低剂量组	6	4.454 ± 0.445	0.073 ± 0.005 ^a	0.017 ± 0.002
中剂量组	6	4.187 ± 0.325 ^a	0.064 ± 0.011 ^a	0.015 ± 0.003
高剂量组	6	3.897 ± 0.231 ^{ab}	0.049 ± 0.014 ^{ab}	0.013 ± 0.004

注: ^a 与对照组比较, $P < 0.05$; ^b 与低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

MeHg 暴露仔鼠 5hmC 与 5mC、5mC 与体重、5hmC 与体重之间均呈正相关(均 $P < 0.05$), 见图 4。

3 讨论

万山汞矿区孕妇静脉血和新生儿脐带血 THg 浓度中位数分别为 1.91 $\mu\text{g/L}$ 和 3.63 $\mu\text{g/L}$ ^[10], 新生儿脐带血平均 THg 含量为母亲静脉血平均 THg 的 1.91 倍, 这与中性氨基酸载体和半胱氨酸 -MeHg 复合物结合, MeHg 可通过胎盘从母亲传给胎儿有关^[15]。



注: A 为 5hmC 与 5mC; B 为 5mC 与体重; C 为 5hmC 与体重。

图 4 MeHg 暴露仔鼠 5hmC 与 5mC、5mC 与体重、5hmC 与体重的相关性分析($n=24$)

Figure 4 Correlation analysis of 5hmC versus 5mC, 5mC versus weight, 5hmC versus weight in MeHg exposed offspring rats ($n=24$)

MeHg 暴露可抑制谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活性^[16], 使活性氧与细胞抗氧化和修复机制之间的内稳态失调, 从而引起氧化应激。Kloypan 等^[17]观察到暴露于活性氧的细胞可使 S-腺苷甲硫氨酸生成不足诱导全基因组 DNA 低甲基化。DNA 甲基化和羟甲基化之间处于动态变化, 5mC 越多, 向 5hmC 转化的潜力越大; DNA 去甲基化受氧化状态调节, 氧化应激依次将 5mC 转化为 5hmC, 随后主动连续氧化为 5-醛基胞嘧啶和 5-羧基胞嘧啶, 导致 5mC 和 5hmC 水平均降低^[9]。本研究发现, 暴露组新生儿脐带血 5mC 和 5hmC 均较对照组低, 5hmC 与 5mC 呈正相关; 动物实验结果与人群实验结果一致, 并呈现了 MeHg 暴露与 5mC 和 5hmC 的剂量反应关系。提示 MeHg 暴露可能会诱导全基因组 DNA 甲基化偏低并影响 DNA 去甲基化, 导致 DNA 羟甲基化水平偏低。

据报道敲除 DNA 甲基化转移酶 1 可降低 5mC 水平导致脂肪细胞分化受损, 表现为脂质生成减少和主要成脂因子表达缺陷^[18]; 不同生肌阶段细胞特异位点通过合理水平的 DNA 甲基化修饰可保证该过程重要基因表达的特异性, 维持正常的生肌过程^[19], 脂肪和肌肉是影响体重的重要因素。Lei 等^[20]发现 DNA 甲基化转移酶活性的丧失诱导 5mC 水平降低, 阻碍分

化细胞的有效分化和增值, 导致胚胎发育迟缓。去甲基化产物 5hmC 是一个相对稳定的表观遗传标记, 它在胚胎干细胞中通过维持分化时活性转录基因和多梳蛋白家族抑制基因的染色质结构发挥双重作用^[21], 多梳蛋白家族是发育过程中基因转录的负调节因子。在小鼠胚胎干细胞中, TET 活性完全丧失显著降低 5hmC 水平, 导致靶基因沉默, 使胚胎干细胞的发育受到抑制^[22]。

本次人群研究发现, 暴露组新生儿的体重和双顶径明显低于对照组, 脐带血 5mC 与新生儿股骨长之间呈正相关; 动物实验观察到 MeHg 染毒组仔鼠体重较对照组明显下降, 高剂量组仔鼠体重低于中剂量组, 5mC、5hmC 均与仔鼠体重呈正相关。提示 MeHg 暴露诱导全基因组 DNA 甲基化和羟甲基化水平偏低与生长抑制密切相关。

综上所述, 全基因组 DNA 甲基化和羟甲基化水平偏低可能在 MeHg 暴露抑制子代生长发育中起到重要作用。该研究存在一定局限, 首先, 该方法缺乏位点 / 基因特异性 DNA 甲基化或羟甲基化信息, 不能直接反映 MeHg 暴露影响子代生长发育的机制; 其次, 本研究的样本量少, 还需要大型前瞻性流行病学和分子研究进一步探讨 DNA 甲基化在 MeHg 暴露和子代生长发育中的毒性机制。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Yang LX, Zhang YY, Wang FF, et al. Toxicity of Mercury: molecular evidence[J]. Chemosphere, 2020, 245: 125586.
- [2] Stern A, Smith A. An assessment of the cord blood: maternal blood methylmercury ratio: implications for risk assessment [J]. Environmental Health Perspectives, 2003, 111(12): 1465–1470.
- [3] Ou LB, Chen C, Chen L, et al. Low-level prenatal Mercury exposure in North China: an exploratory study of anthropometric effects[J]. Environmental Science & Technology, 2015, 49(11): 6899–6908.
- [4] Shi DQ, Ali I, Tang J, et al. New insights into 5hmC DNA modification: Generation, distribution and function [J]. Frontiers in Genetics, 2017, 8: 100.
- [5] 刘爱梅, 郭璞, 陆启荣, 等. DNA 甲基化与生长抑制研究进展[J]. 动物医学进展, 2017, 38(11): 98–102.
Liu AM, Guo P, Lu QR, et al. Progress on DNA methylation and growth inhibition [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2017, 38(11): 98–102.
- [6] Cardenas A, Rifas-Shiman SL, Godderis L, et al. Prenatal exposure to Mercury: associations with global DNA methylation and hydroxymethylation in cord blood and in childhood [J]. Environmental Health Perspectives, 2017, 125(8): 087022.
- [7] Weyde KVF, Olsen AK, Duale N, et al. Gestational blood levels of toxic metal and essential element mixtures and associations with global DNA methylation in pregnant women and their infants[J]. Science of the Total Environment, 2021, 787: 147621.
- [8] Horvat M, Nolde N, Fajon V, et al. Total Mercury, methylmercury and Selenium in Mercury polluted areas in the province Guizhou, China [J]. Science of the Total Environment, 2003, 304 (1/3): 231–256.
- [9] Zhang CC, Gan CF, Ding L, et al. Maternal inorganic Mercury exposure and renal effects in the Wanshan Mercury mining area, southwest China [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2020, 189: 109987.
- [10] Liu HH, Zhang CC, Wen FL, et al. Effects of low - dose Mercury exposure in newborns on mRNA expression profiles[J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2021, 107(5): 975–981.
- [11] Feng L, Zhang CC, Liu HH, et al. Impact of low-level Mercury exposure on intelligence quotient in children via rice consumption [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2020, 202: 110870.
- [12] Beyrouty P, Chan HM. Co-consumption of Selenium and vitamin E altered the reproductive and developmental toxicity of methylmercury in rats[J]. Neurotoxicology and Teratology, 2006, 28(1): 49–58.
- [13] Chang L. Toxicology of metals[M]. Boca Raton: CRC Lewis Publishers, 1996.
- [14] Agency EP. Mercury study report to congress: volume v:health effects of Mercury and Mercury compounds [R]. Washington: United States Environmental Protection Agency, 1997.
- [15] Kajiwara Y, Yasutake A, Adachi T, et al. Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier [J]. Archives of Toxicology, 1996, 70(5): 310–314.
- [16] Zeneli L, Sekovanić A, Ajvazi M, et al. Alterations in antioxidant defense system of workers chronically exposed to Arsenic, Cadmium and Mercury from coal flying ash [J]. Environmental Geochemistry and Health, 2016, 38(1): 65–72.
- [17] Kloypan C, Srisa-art M, Mutirangura A, et al. LINE-1 hypomethylation induced by reactive Oxygen species is mediated via depletion of S-adenosylmethionine[J]. Cell Biochemistry and Function, 2015, 33 (6): 375–385.
- [18] Hou YZ, Zhang ZX, Wang Y, et al. 5mC profiling characterized TET2 as an anti-adipogenic demethylase[J]. Gene, 2020, 733: 144265.
- [19] 王波, 罗海玲. DNA 甲基化与去甲基化调控肌肉发育研究进展[J]. 动物营养学报, 2017, 29(8): 2622–2629.
Wang B, Luo HL. Advances on regulation of DNA methylation and demethylation on muscle development[J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2017, 29(8): 2622–2629.
- [20] Lei H, Oh SP, Okano M, et al. De novo DNA cytosine methyltransferase activities in mouse embryonic stem cells [J]. Development, 1996, 122(10): 3195–3205.
- [21] Wu H, D'Alessio AC, Ito S, et al. Genome-wide analysis of 5-hydroxymethylcytosine distribution reveals its dual function in transcriptional regulation in mouse embryonic stem cells [J]. Genes & Development, 2011, 25(7): 679–684.
- [22] Dawlaty MM, Breiling A, Le T, et al. Loss of Tet enzymes compromises proper differentiation of embryonic stem cells[J]. Developmental Cell, 2014, 29(1): 102–111.

收稿日期: 2022-12-14