

DNA 甲基化在强直性脊柱炎发病机制中的研究进展

徐玥旻¹, 桂思语², 杨 会³, 许 伟³, 陈雨婷³ 综述 潘发明³ 审校

摘要 强直性脊柱炎(AS)是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,主要累及脊柱、骶髂关节和四肢。AS 的确切原因和发病机制尚不明确,发病因素涉及遗传、感染、环境、免疫等多个因素。针对遗传因素的研究发现,一些与 AS 相关的基因没有发挥出它们在 AS 中被预估的遗传力,该差异可以被表观遗传解释。DNA 甲基化常被描述为一种“沉默”的表观遗传标记,在多种自身免疫病的发生和发展中发挥作用。近些年来,DNA 甲基化在 AS 中的研究热度逐渐增高,已有多种 DNA 甲基化类型以及相关基因位点的 DNA 甲基化状态被鉴定出来。该综述旨在汇总主要参与 AS 发生和发展的 DNA 甲基化的类型,重点关注其如何参与 AS 的发生和发展,并总结潜在的与疾病相关的基因位点的 DNA 甲基化状态及其参与到 AS 的发病机制。

关键词 强直性脊柱炎;DNA 甲基化;表观遗传

中图分类号 R 593.22

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)01-0170-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.01.029

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性进行性的炎症性自身免疫性疾病,主要累及脊柱、骶髂关节和四肢^[1]。结合现阶段国内外研究的最新进展,AS 的发病因素较为复杂,涉及遗传因素、免疫系统异常调节机制、与环境因素(包括感染)等多方面的交互作用,发病机制尚不明确。根据人类基因组学研究,AS 的发病机制与遗传因素高度相关。Höhler et al^[2] 对单卵双胞胎的研究表明:90% 以上的 AS 患者携带白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-B27 基因,但其仅贡献了约 20%~50% 的遗传力,提示 AS 患者中不只有基于基因序列改变的基因表达调控功能紊乱。不仅如此,全基因组关联研究已经发现,一些在 AS 致病的非 HLA 易感基因的遗传力同样低于被预估的遗传力。

这些不完全的遗传力可以被表观遗传解释。

1 DNA 甲基化

DNA 甲基化广义上是指 DNA 序列上特定的碱基在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化作用下,以 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)作为甲基供体,通过共价键结合的方式获得一个甲基基团的化学修饰过程。DNA 甲基化可以通过改变染色质结构、DNA 构象、DNA 稳定性和 DNA 与蛋白质相互作用,从而调节基因的表达。由于非胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸(cytidine phosphate guanine, CpG)甲基化的功能尚不明确,在一般的研究中,DNA 甲基化主要是指将甲基基团添加到 CpG 胞嘧啶上的第 5 个碳原子上,形成 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5-mc)的过程。CpG 在脊柱动物的基因组中的分布非常不均。基因组的一些区域有着大量的 CpG,被称为 CpG 岛(CpG islands, CGIs),多位在于基因的启动子且主要处于非甲基化状态。但是,尽管大多数 CGIs 位于启动子上,仍然有 CGIs 位于基因的体内和调控元件上。DNA 甲基化在转录单位的位置会影响其调节基因表达的功能^[3]。位于转录起始位点和启动子上的 DNA 甲基化会阻断转录的起始,即基因沉默,但位于基因体的 DNA 甲基化就发挥了不同的功能,其不但阻断转录的起始,还可能刺激转录的延展。此外,一项研究^[4]发现基因体内外显子的甲基化程度高于内含子,并且甲基化程度的改变位于外显子和内含子的边界,表明基因体上的 DNA 甲基化可能发挥调节剪接的功能。增强子上 CpG 的甲基化可能会导致其活性降低,绝缘子上的甲基化可影响蛋白结合位点与蛋白质的结合^[3]。DNA 甲基化在改变增强子和其他调节元件的活性方面的研究处于初步阶段,具体的功能与机制尚不明确,需要进一步研究。

DNA 甲基化是一种稳定的化学标志物,能够随着 DNA 复制遗传至子代 DNA,是一种重要的表观遗传机制。不同性别、年龄的个体的 DNA 甲基化程度存在差异。在所有的细胞和组织类型中均可观察

2022-08-13 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82073655)

作者单位:安徽医科大学¹ 第一临床医学院、² 第二附属医院眼科、

³ 公共卫生学院,合肥 230032

作者简介:徐玥旻,男,本科生;

潘发明,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: famingpan@ahmu.edu.cn

到 DNA 甲基化与年龄相关的变化。这些变化表明生物老化比时间老化程度更大,并与细胞内在因素和全血中细胞组成的变化有关^[5]。除去性染色体上的 DNA 甲基化差异,男女间其他常染色体之间也依然存在差异^[6]。此外,药物和饮食等外在因素也可以影响 DNA 甲基化。许多抗炎药品如非甾体抗炎药(anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)抑制剂可以通过影响 DNA 甲基化治疗疾病。饮食中的营养因素作为可调节的因素在 DNA 甲基化途径中起直接作用^[7],其机制可能通过影响单碳代谢直接或间接影响表观遗传,其中单碳代谢的组成部分,包括叶酸、甜菜碱和胆碱,已被证实可以改变单个基因的甲基化水平^[8]。

1.1 DNA 甲基化在 AS 中的研究进展 关于 DNA 甲基化和 AS 发病的研究热度逐年增高,多项全基因组 DNA 甲基化图谱研究与对照实验已经完成,发现新的致病途径和大量的 DNA 甲基化差异位点。从对这些位点进行汇总的结果来看,这些位点主要分布在 HLA 基因、调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Treg)相关基因、炎症因子相关基因和酶的相

关基因上(表 1)。HLA 中有多个位点在全基因组 DNA 甲基化研究中被检测出差异甲基化,其中 HLA-B27^[9]和 HLA-DQB1^[10]甲基化差异最为显著。Treg 在 AS 中功能障碍可能与 Treg 相关基因叉状头转录因子 3(forkhead box P3, Foxp3)和 B 细胞慢性淋巴细胞白血病/淋巴瘤 11B(B-cell chronic lymphocytic leukemia/lymphoma 11B, BCL11B)基因启动子区域甲基化高甲基化有关^[11-12]。炎症因子方面,白介素(interleukin, IL)-12 家族相关基因的差异甲基化调控了 IL-12 和 IL-23 的表达,且在作用上存在拮抗^[13-15]。AS 中, TNF- α 上升,破坏 JAK/STAT 信号通路,导致了细胞因子抑制信号(suppressor of cytokine signaling-1, SOCS-1)基因启动子的甲基化异常^[16]。此外,调节 TNF- α 的肿瘤坏死因子受体相关因子 5(tumor necrosis factor receptor-associated factors 5, TRAF5)基因的启动子也被检测到高度甲基化,导致基因沉默^[17]。DNMT1 在维持 DNA 甲基化发挥重要功能,内质网氨基肽酶基因(endoplasmic reticulum aminopeptidase 1, ERAP1)在抗原呈递方面发挥作用^[18-19]。在 AS 中,两种酶基因的启动子上均检测到高度甲基化,mRNA 表达水平与健康

表 1 AS 中 DNA 甲基化基因位点和作用

研究类别	基因名称	作者	甲基化位点	作用	参考
白细胞抗原基因	HLA-B27	Coit et al	HLA-B 位点周围 CpG 位点	HLA-B27 的甲基化水平升高与潜在相关的与疾病相关的基因位点 TBCA 和 PLD6 位点的低甲基化产生相互作用,且其中一个处于高连锁不平衡 CpG-SNP 可以其周围区域 HCP5 位点的甲基化状态。	[9]
	HLA-DQB1	Hao et al	cg14323910	DNA 高甲基化导致的 HLA-DQB1 的异常表达,阻碍呈递来自细胞外蛋白的多肽给 CD4 + Telper 细胞的功能,导致了 AS 的发展。	[10]
Treg 相关基因	Foxp3	Guo et al	CNS2 区域 CGIs	CNS2 区域的甲基化异常,阻碍维持 Treg 稳定性的功能,导致 Treg 功能异常。	[11]
	BCL11B	Karami et al	启动子 CGIs	高甲基化使基因表达异常,导致 IL-2 信号通路缺失,与 FOXP3 基因引起的 CNS2 甲基化异常协同破坏加剧 Treg 细胞功能障碍。	[12]
炎症因子相关基因	IRF8	Chen et al	启动子 CGIs	异常甲基化导致基因沉默,使 mRNA 水平降低,从而调节 IL-12 的免疫应答基因的表达,与 AS 的炎症和疾病的严重程度相关。	[13]
	IL-12B	Zhang et al	启动子 CGIs	甲基化水平升高使 mRNA 水平升高,促进 IL-23 细胞因子和进一步刺激其他促炎细胞因子的产生,参与 AS 的发病机制。	[14]
	MiR-34B	Meng et al	启动子 CGIs	甲基化水平升高使 miR-34B 明显上调,从而抑制 IL-12B 的表达,减轻 AS 的严重程度	[15]
	SOCS-1	Lai et al	启动子 CGIs	SOCS-1 的高甲基化因 A1S 中 JAK/STAT 信号通路破坏引起,进一步强化 JAK/STAT 信号通路及其下游 IL-6 的过表达,从而导致恶性循环	[16]
	TRAF5	Xu et al	启动子 CGIs	异常甲基化使 TRAF5 表达水平降低,限制调节 TNF- α 和 IL-1 的表达的功能	[17]
酶相关基因	DNMT1	Aslani et al	启动子 CGIs	DNMT1 启动子高甲基化降低转录水平,影响许多基因的甲基化模式,从而导致免疫系统的一些故障。	[19]
	ERAP1	Ma et al	启动子 CGIs	ERAP1 启动子高度甲基化影响 ERAP1 的表达,阻碍其调整肽长度为 9 个氨基酸,与抗原提呈细胞上的 HLA I 类分子结合,与 CD8 + T 细胞相互作用的功能。	[18]

对照相比明显降低。

2 HLA 基因的 DNA 甲基化与 AS

HLA 是人类的主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC), 与人类的免疫系统的功能密切相关。目前, 越来越多的研究集中于 HLA 在 AS 的发生与发展中作用和机制的研究。全基因组 DNA 甲基化图谱分析已经确定了多个与 AS 相关的 HLA 差异甲基化位点, 需要对这些存在差异甲基化的基因位点进行系统性的分析与汇总。

2.1 HLA-B27 HLA-B27 基因是 MHC I 类基因, 广泛的表达于有核细胞尤其是淋巴细胞的细胞膜表面。其表达产物的主要功能是向 T 淋巴细胞呈递内源性肽。此外, HLA-B27 基因与 AS 密切相关, 超过 90% 的 AS 患者表现出 HLA-B27 阳性, 是 AS 的危险遗传因素^[20]。根据 HLA-B27 是否阳性对 AS 患者进行分层, 并与 HLA-B27 阴性患者相比之后, Coit et al^[9]发现 HLA-B27 阳性个体中 74 个低甲基化和 85 个高甲基化 CpG 位点, 甲基化差异高于 10%。研究数据表明, TBCA 和 PLD6 的低甲基化与 HLA-B27 有联系。微管蛋白折叠辅助因子 A (tubulin folding cofactor A, TBCA) 是一种 β -微管蛋白伴侣蛋白, 参与细胞内微管的形成^[21]。磷脂酶 D 家族成员 6 (phospholipase D family member 6 gene, PLD6) 产生磷脂酸, 在线粒体表面独特表达, 参与线粒体融合过程^[22]。在之前的研究^[23-24], 这两个基因的甲基化差异只在 AS 患者体内检测到。HCP5 是一种在淋巴细胞中高度表达的 RNA 基因, 且与内源性人类逆转录病毒具有序列同源性。HCP5 内的低甲基化涉及一个包含与 HLA-B27 连锁不平衡中的单核苷酸多态性的 CpG 位点, 以等位基因特异性的方式控制 DNA 甲基化^[9]。因此, HLA-B27 可能通过直接改变周围区域 (如 HCP5), 或其他潜在的与疾病相关的基因位点 (如 TBCA 和 PLD6) 的 DNA 甲基化状态参与到 AS 的发病机制中。

2.2 HLA-DQB1 全基因组 DNA 甲基化谱比较分析是研究疾病状态和甲基化水平的重要工具, 有助于 AS 发病机制的阐明和有效治疗方法的开发。Hao et al^[10]先对 5 名 AS 患者和 5 名健康对照者的外周血单个核细胞 (peripheral blood mono-nuclear cell, PBMC) 中进行了全基因组 DNA 甲基化谱比较分析, 然后采用实时定量逆转录 - 聚合酶链反应 (qRT-PCR) 验证鉴定的差异甲基化基因与 AS 的相关性。他们在 AS 患者 PBMC 中检测到 1 915 个差

异甲基化的 CPG 位点, 包括 1 611 个高甲基化位点和 304 个低甲基化位点。在这些位点中, 位于 HLA-DQB1 基因上的 CpG 位点 cg14323910 与 AS 相关性最为显著。AS 患者 PBMCs 中 HLA-DQB1 mRNA 表达水平显著低于健康对照组。HLA-DQB1 属于 MH-CII 类分子, 参与激活免疫反应和识别自身或外源抗原。HLA-DQB1 通过呈递来自细胞外蛋白的多肽, 在免疫系统中起着核心作用, 并与多种自身免疫性相关疾病密切相关^[25]。因此可以推断, HLA-DQB1 基因高甲基化可能是 AS 发展的主要原因之一。

3 Treg 相关基因的 DNA 甲基化与 AS

Foxp3 是叉状头转录因子家族中的一个成员, 被认为是 Treg 的标志性分子, 在调节机体免疫中起关键作用。Foxp3 不仅能作为 CD4⁺CD25⁺Treg 的标志分子, 还是决定其功能的关键基因。Foxp3 高表达和 CD127⁻表达之间有很好的相关性。在对 AS 患者滑膜和外周血中 CD4⁺CD25⁺CD127⁻T 细胞研究时, 发现这类 T 细胞处于去甲基化的状态, 同时伴随着被认为与自身免疫性疾病有关的 Foxp3 表达的增加^[26]。Foxp3 的异常表达与其基因启动子的高甲基化密切相关, 研究^[11]发现 AS 患者 Foxp3 基因启动子 CNS2 区域的 CGIs 表现出高度甲基化, 而 CNS2 甲基化异常可能导致 Treg 功能障碍, 从而促进 AS 的发展。维持 Treg 稳定性的两个机制是 IL-2 通路和 CNS2 甲基化^[27], 且两种通路关系密切, 并互相补偿。但最新的发病机制研究提示, 在 AS 患者中 IL-2 信号通路缺失和 CNS2 甲基化异常同时存在, 补偿机制受损, 加剧了 Treg 功能障碍^[11]。BCL11B 在 T 细胞的发育、分化和增殖中发挥重要作用, 并可以提高 IL-2 的表达^[28]。Karami et al^[12]对 AS 患者的 BCL11B 基因启动子的甲基化水平进行评估, 发现除 CpG4 位点外, AS 患者的 CpG 位点的甲基化程度均显著高于健康对照组, 特别是 CpG3 和 CpG5 位点。但值得注意的是, BCL11B 表达水平的降低, 可能导致 IL-2 水平的降低, 同时触发 FOXP3 的负反馈表达来刺激 Treg 细胞, 抑制自身免疫反应, 在一定程度上缓解炎症。

4 炎症因子相关基因的 DNA 甲基化与 AS

4.1 IL-12 家族相关基因的 DNA 甲基化 干扰素调节因子-8 (IFN regulatory factor 8, IRF8) 与其他因子相互作用, 刺激包括 IL-12 在内免疫应答基因的表达, 这类基因过度的表达可能会破坏免疫耐受, 从

而引发慢性炎症。Chen et al^[13]在2019年的一项研究发现,与健康对照组相比,AS患者的IRF8基因启动子上91个CpG位点发现甲基化,其中有四个位点高度甲基化。在IRF8基因四个高度甲基化的位点中,CpG-3位点甲基化与BASFI和病程显著相关,CpG-2与血沉显著相关,说明了IRF8基因甲基化水平与AS的炎症程度和功能障碍程度具有相关性^[13]。IRF8基因启动子异常甲基化导致基因沉默,通过调控转录水平参与AS的发生。另外,IL-12B基因通过编码IL-12p40来增加IL-23细胞因子的产生和刺激其他促炎细胞因子的释放,从而参与AS的发生。Zhang et al^[14]在2019年的一项研究中,在IL-12B1、IL-12B2岛上分别检测出15个和22个CpG甲基化位点。与正常对照组相比,AS患者在这37个甲基化位点中有8个位点显著甲基化,分别是CpG3、CpG8、CpG10、CpG13、CpG15、CpG18、CpG23和CpG34。利用qRT-PCR技术对20例AS患者和20例健康对照进行分析,结果发现AS患者的IL-12B基因表达水平显著高于健康对照^[14]。由此可以得出结论,IL-12B可以作为潜在的生物标志物来区分AS患者和健康人。另外,高甲基化的miR-34B启动子可以导致miR-34B明显上调,从而抑制IL-12B的表达,减轻AS的严重程度^[15]。总的来说,对IL-12家族DNA甲基化与AS发病机制关系的研究仍然较少,具体的关系尚不明确。

4.2 TNF- α 相关基因的DNA甲基化 TNF- α 一种主要由巨噬细胞和单核细胞产生的促炎细胞因子,并且参与正常炎症反应和免疫反应。在AS中,TNF- α 可以通过激活JAK/STAT信号通路导致IL-6的过表达^[29]。SOCS-1属于在细胞因子信号转导的负调控中发挥关键作用的SOCS家族,是一种含SH2结构域的蛋白质,并因与JAK2相互作用的能力以及基于与STAT3的抗原交叉反应性在双杂交筛选中被独立鉴定。SOCS-1不仅是STAT3的靶点还是JAK/STAT信号通路中重要的负调控因子。有研究^[16]发现,AS患者与HLA-B27阳性健康对照相比,AS患者的SOCS-1甲基化水平明显高于正常水平,这一现象可能是JAK/STAT信号通路异常导致,值得注意的是,SOCS-1的高甲基化水平反而会进一步强化JAK/STAT信号通路及其下游IL-6的过表达,从而导致恶性循环。TRAF5在巨噬细胞和淋巴细胞等多种免疫细胞中表达,直接调节炎症细胞因子TNF- α 和IL-1的表达,且作为信号传感器连接其他TRAF的信号通路,进而调节NF- κ B和toll样受

体的活性。Xu et al^[17]在病例对照研究中,发现在AS患者中TRAF5基因甲基化水平显著高于健康对照组。与健康对照组相比,AS患者中TRAF5启动子上CGIs岛被高度甲基化,21个甲基化位点中有三个位点的甲基化水平差异存在显著性。以上研究表明TNF- α 可能参与AS发病机制,并与DNA甲基化的异常表达密切相关。

5 酶基因的DNA甲基化与AS

5.1 DNMT1启动子高甲基化影响靶基因的甲基化模式 酶基因的异常甲基化也可能导致AS的发生。DNMT1是一种建立和调节甲基化胞嘧啶残基模式的酶,在DNA甲基化过程发挥重要的作用^[19]。与健康对照组相比,AS患者的DNMT1基因的启动子甲基化水平明显增高,除CpG10和13外,患者的所有CpG位点均被高度甲基化,CpG2、5、11、12、14、16的甲基化水平有显著差异,并且DNMT1表达水平明显下降^[19]。此外,有报道^[30]称,DNMT3a和DNMT3b也参与DNA甲基化过程,而他们在DNA甲基化的作用与DNMT1相关。DNA甲基化可以通过阻碍转录因子的结合直接抑制基因表达,并通过组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)间接抑制基因表达。因此,DNMT1启动子异常甲基化可以通过改变其靶基因甲基化水平参与AS的发病。

5.2 ERAP1启动子高甲基化影响基因表达 最近的一项研究^[31]发现内质网氨基肽酶基因ERAP1的变异与AS相关。ERAP1被称为“分子标尺”,具有调整肽长度为9个氨基酸功能,并可以与抗原提呈细胞上的HLA I类分子结合,共同与CD8+T细胞相互作用。AS患者与健康对照相比,其启动子上ERAP1-1岛和ERAP1-2岛中一共有13个位点高度甲基化且ERAP1 mRNA水平降低。此外,AS患者的功能指数、疾病活动指数与甲基化水平显著相关^[18]。这些证据表明ERAP1启动子的异常甲基化可能参与了AS的发病机制,并且具有作为AS的诊断工具和治疗靶点的潜能。

6 结论

尽管双生子研究已经表明,表观遗传学在自身免疫性疾病中发挥着重要功能,但仍然不能明确AS的发病机制和准确预测AS的发病风险。本文综述了主要参与AS发生的DNA甲基化的类型以及潜在的与疾病相关的基因位点的DNA甲基化状态,并

讨论了其参与 AS 发病的相关机制。目前,关于 DNA 甲基化和 AS 发病的研究热度逐年增高,越来越多的 DNA 甲基化类型以及相关基因位点的 DNA 甲基化状态被鉴定出来。但当下的研究仍受限于实验设计规模、研究设计的合理性、所采用的甲基化分型方法的技术完备性等多方面的局限。此外,由于对 AS 基因启动子 CGIs 上的 DNA 甲基化异常关注,启动子以外的 DNA 甲基化的潜在参与在很大程度上被忽视了。未来的工作旨在提供正常和 AS 状态下的更具体的全基因组 DNA 甲基化图谱,有助于我们针对表观基因组的策略和药物治疗 AS。作为表观遗传学和自身免疫性疾病关系研究的重点,对 DNA 甲基化的进一步研究,将有助于对 AS 发病机制的深入理解。

参考文献

- [1] 吴珊珊,段振华,潘发明. 强直性脊柱炎流行病学研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(8): 988-92.
- [2] Höhler T, Hug R, Schneider P M, et al. Ankylosing spondylitis in monozygotic twins: studies on immunological parameters[J]. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(7): 435-40.
- [3] Jones P A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond[J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(7): 484-92.
- [4] Hahn M A, Wu X, Li A X, et al. Relationship between gene body DNA methylation and intragenic H3K9me3 and H3K36me3 chromatin marks[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18844.
- [5] Tobi E W, Lumey L H, Talens R P, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(21): 4046-53.
- [6] McCarthy N S, Melton P E, Cadby G, et al. Meta-analysis of human methylation data for evidence of sex-specific autosomal patterns[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(1): 981.
- [7] Kadayifci F Z, Zheng S, Pan Y X. Molecular mechanisms underlying the link between diet and DNA methylation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 4055.
- [8] Sapienza C, Issa J P. Diet, nutrition, and cancer epigenetics[J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36: 665-81.
- [9] Coit P, Kaushik P, Caplan L, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in ankylosing spondylitis identifies HLA-B * 27 dependent and independent DNA methylation changes in whole blood[J]. *J Autoimmun*, 2019, 102: 126-32.
- [10] Hao J, Liu Y, Xu J, et al. Genome-wide DNA methylation profile analysis identifies differentially methylated loci associated with ankylosis spondylitis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 177.
- [11] Guo H, Zheng M, Zhang K, et al. Functional defects in CD4 + CD25high FoxP3 + regulatory cells in ankylosing spondylitis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37559.
- [12] Karami J, Mahmoudi M, Amirzargar A, et al. Promoter hypermethylation of BCL11B gene correlates with downregulation of gene transcription in ankylosing spondylitis patients[J]. *Genes Immun*, 2017, 18(3): 170-5.
- [13] Chen M, Wu M, Hu X, et al. Ankylosing spondylitis is associated with aberrant DNA methylation of IFN regulatory factor 8 gene promoter region[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(8): 2161-9.
- [14] Zhang X, Lu J, Pan Z, et al. DNA methylation and transcriptome signature of the IL12B gene in ankylosing spondylitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 109-14.
- [15] Meng S, Fan S, Li Y, et al. Aberrant methylation of miR-34b and IL-12B mRNA promoters contributes to the reduced severity of ankylosing spondylitis[J]. *Biochem Genet*, 2021, 59(3): 714-30.
- [16] Lai N S, Chou J L, Chen G C, et al. Association between cytokines and methylation of SOCS-1 in serum of patients with ankylosing spondylitis[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(6): 3773-80.
- [17] Xu S, Gao X, Ma Y, et al. Association of methylation level and transcript level in TRAF5 gene with ankylosing spondylitis: a case-control study[J]. *Genes Immun*, 2021, 22(2): 101-7.
- [18] Ma Y, Fan D, Xu S, et al. Ankylosing spondylitis patients display aberrant ERAP1 gene DNA methylation and expression[J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(6): 1548-60.
- [19] Aslani S, Mahmoudi M, Garshasbi M, et al. Evaluation of DNMT1 gene expression profile and methylation of its promoter region in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(11): 2723-31.
- [20] Liang F, Zhu L, Wang C, et al. BSA-MnO2-SAL multifunctional nanoparticle-mediated M1 macrophages polarization for glioblastoma therapy[J]. *RSC Adv*, 2021, 11(56): 35331-41.
- [21] Nolasco S, Bellido J, Goncalves J, et al. Tubulin cofactor A gene silencing in mammalian cells induces changes in microtubule cytoskeleton, cell cycle arrest and cell death[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(17): 3515-24.
- [22] Gao Q, Frohman M A. Roles for the lipid-signaling enzyme MitoPLD in mitochondrial dynamics, piRNA biogenesis, and spermatogenesis[J]. *BMB Rep*, 2012, 45(1): 7-13.
- [23] Kulski J K, Dawkins R L. The P5 multicopy gene family in the MHC is related in sequence to human endogenous retroviruses HERV-L and HERV-16[J]. *Immunogenetics*, 1999, 49(5): 404-12.
- [24] Vernet C, Ribouchon M T, Chimini G, et al. A novel coding sequence belonging to a new multicopy gene family mapping within the human MHC class I region[J]. *Immunogenetics*, 1993, 38(1): 47-53.
- [25] Kollae A, Ghaffarpour M, Ghlichnia H A, et al. The influence of the HLA-DRB1 and HLA-DQB1 allele heterogeneity on disease risk and severity in Iranian patients with multiple sclerosis[J]. *Int J Immunogenet*, 2012, 39(5): 414-22.
- [26] Appel H, Wu P, Scheer R, et al. Synovial and peripheral blood

网络出版时间:2022-12-26 17:06:44 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail//34.1065.R.20221226.1524.029.html

父代拟除虫菊酯暴露的神经毒性及跨代效应研究

朱慧敏¹ 综述 张 驰¹,孟秀红^{1,2} 审校

摘要 拟除虫菊酯作为一种新兴广谱杀虫剂,在农业、工业、家庭中得到广泛应用,近年来,被证实是一种潜在的环境污染物和内分泌干扰物,在人体和大部分的环境介质中均可检出。以往的研究主要集中在孕期拟除虫菊酯暴露导致的子代神经发育损伤,但越来越多的证据表明父系环境暴露能够以基因组印记的形式“记忆”在配子的表观基因组信息载体中,并通过生殖系的表观遗传变化将父亲暴露于毒物的影响继续向后传递,对后代发育产生持久影响。现就拟除虫菊酯暴露现状,父系暴露对神经行为发育的潜在影响,以及通过雄性生殖细胞产生的跨代效应进行简要综述,从而为深入研究父代环境毒物暴露对子代的影响提供部分理论依据。

关键词 拟除虫菊酯;父系暴露;神经毒性;表观遗传;跨代效应

中图分类号 R 114

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)01-0175-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.01.030

拟除虫菊酯作为一种潜在的环境污染物和内分泌干扰物,广泛用于农林害虫和家畜疾病传播媒介的防治。生命早期拟除虫菊酯暴露可对神经行为发育产生影响,多项动物实验研究显示除了通过离子通道对神经元造成直接影响外,这种不利影响可通过改变生殖系的表观遗传重编程向后代传递。

2022-09-02 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81773442)

作者单位:¹安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系,合肥 230032

²人口健康与优生安徽省重点实验室,合肥 230032

作者简介:朱慧敏,女,硕士研究生;

孟秀红,女,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:mengxiuhong@163.com

大量研究探讨了母体暴露与后代表观遗传变化或疾病风险的关联,往往忽略了父亲的贡献。在哺乳动物中,母体状态可以通过生殖细胞、胎盘、养育方式等多个层面影响后代,而雄性在交配时将性状传递给后代的能力仅限于其精子中的遗传和表观遗传物质,因此,研究父源表观遗传标记形成及其对后代健康的影响对更好的了解表观遗传机制至关重要。

1 拟除虫菊酯暴露现状

拟除虫菊酯是天然植物除虫菊中的除虫菊素类物质的人工合成和修饰化合物,具有高效低毒、广谱、击倒能力强、半衰期短等特点^[1],已在世界范围内得到大规模使用,成为防治农作物虫害、室内除虫的首选杀虫剂。

多种环境介质(包括土壤、水、沉积物和室内)中均发现拟除虫菊酯残留。含有 α -氰基(α -CN)的Ⅱ型拟除虫菊酯,如氯氰菊酯和氰戊菊酯,常用于农业病虫害防治,在不同介质中的浓度和检出率依次为作物>沉积物>土壤>水。如氯菊酯等无 α -CN的Ⅰ型拟除虫菊酯,可用于家用杀虫剂,宠物喷雾剂、蚊香等,在室内环境中检测浓度较高,并且降解率远低于室外环境。土壤中拟除虫菊酯残留量与农业现代化水平有关,并且时空变化差异较大,四川、云南、广西和浙江的污染水平相对较高,而江苏、广东和福建的污染水平较低^[2]。吴亚东^[3]对安徽巢湖4条河流的水样中菊酯类农药残留进行了研究,发现氯菊酯残留量最高,检出频率达到100%。

人群通过食物、水、灰尘等主要途径暴露广泛。

CD4 + FoxP3 + T cells in spondyloarthritis [J]. J Rheumatol, 2011, 38(11): 2445-51.

[27] Li X, Zheng Y. Regulatory T cell identity: formation and maintenance [J]. Trends Immunol, 2015, 36(6): 344-53.

[28] Nakase K, Kita K, Miwa H, et al. Expression pattern of hybrid phenotype in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Detect Prev, 2001, 25(4): 394-405.

[29] Lu M C, Yang K L, Tung C H, et al. Higher LPS-stimulated TNF-alpha mRNA levels in peripheral blood mononuclear cells

from Chinese ankylosing spondylitis patients with -308G/A polymorphism in promoter region of tumor necrosis factor: association with distinct A33/B58/Cw10 haplotypes [J]. Rheumatol Int, 2008, 29(2): 189-95.

[30] Jones P A, Liang G. Rethinking how DNA methylation patterns are maintained [J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(11): 805-11.

[31] Hanson A, Brown M A. Genetics and the causes of ankylosing spondylitis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2017, 43(3): 401-14.