

表 1 两组老人生活质量各维度评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	物质功能	躯体功能	心理功能	社会功能	总分
留守老人	56	59.84±13.50	43.75±13.32	52.91±11.03	51.80±13.68	51.48±10.57
非留守老人	56	59.89±13.17	52.63±8.83	61.25±8.62	60.68±8.89	58.95±7.23
t		0.02	4.15	4.46	4.07	4.36
P		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

### 3 讨论

目前我国农村留守老人总数已达 4 000 万,占农村总人口的 37%<sup>[5]</sup>。由于农村青壮年外出务工人员不断地增加,不但使农村人口的老齡化更加严重,而且农村留守老人劳动负担会更加加重。老人的生理功能逐步衰退,生活能力也逐渐下降,身体健康状况较差,大多数农村留守老人患有老年性耳聋、高血脂、高血压等慢性病<sup>[6-7]</sup>。外出打工的子女不太在意对老人的精神关怀、不按时寄生活费<sup>[8]</sup>,致使留守老人不仅要照顾留守孙辈的日常生活、监督学习、教育等,而且还要完成农活以维持生计,辛苦了大半辈子,在年老体弱多病的时候却还要挑起生活的重担,加上对外出务工子女的担心,使留守老人的生活、心理负担加重,从而产生失望、无奈、抑郁、焦虑、孤独等不良情绪,影响了他们的生活质量。本组调查结果表明,留守老人躯体功能、心理功能、社会功能、生活质量总得分等均明显低于非留守老人,经比较,差异均有统计学意义。由此说明,农村留守老人的生活质量不容乐观。农村留守老人已经成为一个特殊、庞大的弱势群体,要提高他们的生活质量需要各界人士的广泛关注,在个人、家庭、社会等多层面实施相应的干预措施,才能提高农村留守老人的生活质量。

### 参考文献:

- [1] 庄文静,王晓梅.浅析我国农村留守老人的生活现状及对策[J].齐齐哈尔大学学报,2013,41(4):32-34.
- [2] 苏锦英,王子伟.农村地区留守老人基本状况调查[J].医学与社会,2009,22(2):11-13.
- [3] 张春林,张国兵,伍业光.农村壮族留守老人心理健康状况研究进展[J].中国老年学杂志,2013,33(11):2719-2721.
- [4] 陈玲玲,林婷,姜小鹰.福州市农村空巢老人的生活质量及护理服务需求情况[J].中华现代护理杂志,2013,19(8):920-922.
- [5] 喻伟.农村留守老人养老问题研究——以湖北省石首市 A 村为例[D].武汉:华中科技大学,2012.
- [6] 李江丽,刘积平,黄芳,等.巴马县老年人与百色市老年人血脂、血糖、血压及纯音听阈的比较[J].右江民族医学院学报,2010,32(2):131-133.
- [7] 陈正英,楚婷,薛桂娥.民族地区农村留守老人生存质量调查分析[J].中国老年学杂志,2010,30(1):84-86.
- [8] 罗力萌.农村留守老人的生存状况及其改善对策研究——以邵阳市 HC 镇为例[D].长沙:湖南师范大学,2009.

收稿日期:2013-10-08

## 环境化学污染与 DNA 甲基化<sup>①</sup>

韦连登,庞雅琴<sup>②</sup>,农碧燕,黄小凤,韦红玉,漆光紫

(右江民族医学院基础学院,广西 百色 533000 E-mail:wldeng2009@126.com)

**摘要:** DNA 甲基化 (DNA methylation) 是表遗传的主要机制,是由 DNA 甲基转移酶家族 (DNA methyltransferase, DNMTs) 以及与之相结合的蛋白复合体来完成的,通过控制基因表达的时空顺序和作用方式,调节生长发育并维持正常生理活动。很多研究表明环境化学污染可能通过改变 DNA 甲基化而影响了基因的表达,形成新的表型。本文主要综述环境化学污染对 DNA 甲基化的影响,以期进一步阐明环境化学污染对基因表达的影响。

**关键词:** 环境化学污染;DNA 甲基化;后成说,遗传

**中图分类号:** R181.11

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2014)01-0078-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.01.049

随着工业和经济的发展,越来越多的工业污染物及生活废物也释放于环境中,环境化学污染已成为威胁人类健康的全球热点问题。环境化学污染物可能通过两种方式诱发癌变,即遗传机制和表遗传机制。后者主要指环境化学污染物在不改变核酸序列的前提下,通过破坏基因的调节区和改变染色质结

构,如 DNA 甲基化 (DNA methylation),导致多种基因的正常转录活性受损而致癌。本文旨在综述环境化学污染物对 DNA 甲基化的影响。

### 1 表遗传与 DNA 甲基化

表遗传学 (epigenetics) 为我们研究基因功能提供了新的

① **基金项目:**2010 年国家自然科学基金(项目编号:81060233);2013 年国家自然科学基金(项目编号:81360438);2013 年国家自然科学基金(项目编号:81360423);广西教育厅科研项目(桂教科研[2009]25 号);广西高等学校优秀人才资助计划(桂教人[2011]240 号);广西医科实验中心开放基金课题(右医院字[2011]21 号);广西自然基金项目(2013GXNSFAA019239);广西教育厅科研项目(桂教科研[2013]7 号,2013YB181)

② **通讯作者,**E-mail:pangyaqin@126.com

手段,表遗传概念不仅大大地拓宽了我们对基因调控和基因遗传性状的了解,还我们对染色质结构、基因组完整性、胚胎发育、疾病发生等过程有了新的认识。在过去短短几年中,随着检测技术的逐渐成熟,表遗传已成为全球研究疾病发生发展最前沿的课题<sup>[1]</sup>。

表遗传学信息提供何时、何地 and 如何应用遗传信息的指令,在时空顺序上控制基因的表达,它不涉及 DNA 序列改变但又可以通过细胞分裂遗传给子代细胞。表遗传学修饰的模式主要包括 DNA 甲基化作用和染色质重塑(chromatin remodeling),在各种环境应答状态下,两种调控模式之间互相配合、互相作用,形成特定的表遗传调控系统。表遗传信息通过控制基因表达的时空顺序和作用方式,调节生长发育并维持正常生理活动,另外在转录活性调控、染色体结构修饰、X 染色体灭活、基因组印记、细胞凋亡、抑制重复序列以及维持基因组的完整性和稳定性等过程中都起着关键的作用<sup>[2]</sup>。

表遗传变异也称为表突变(epi-mutation),即错误的表遗传模式,与许多人类疾病的发生密切相关,例如肿瘤、衰老、免疫性疾病及中枢神经系统疾病等<sup>[3]</sup>。

DNA 甲基化作用是由 DNA 甲基转移酶家族(DNA methyltransferase, DNMTs)以及与之相结合的蛋白复合体来完成的,大多数看家基因的启动子和第一外显子都具有可被甲基化的 CpG 岛,生物体通过对基因差异甲基化区(differentially methylated region)的甲基化或去甲基化来调节基因的表达,CpG 岛的甲基化一般导致基因的沉默。组蛋白氨基末端内特定氨基酸残基经过共价修饰后成为一种标志在细胞中传递,构成所谓的“组蛋白密码”,这些密码可以被特定的蛋白质所识别,并将其转译成一种特定的染色质状态以实现特定基因的调控<sup>[3]</sup>。

## 2 DNA 甲基化与肿瘤的关系

总体甲基化水平降低和启动子 CpG 岛高甲基化可导致肿瘤的发生。抑癌基因与修复基因的甲基化导致抑癌基因沉默与修复基因失活,对肿瘤的抑制丧失与基因损伤增加,而总体甲基化水平降低可激活原癌基因,降低染色体稳定性<sup>[4-5]</sup>,从而导致肿瘤的发生。迄今已发现了 83 个甲基化敏感的肿瘤相关基因<sup>[6]</sup>。有学者发现错配修复基因 hMSH2 表达的缺失与胃组织 DNA 甲基化有关<sup>[7]</sup>;肝癌、肺癌、膀胱癌、直肠癌细胞中 MYOD1、CDH13、MGMT、P16INK4b 基因出现异常的甲基化现象<sup>[8]</sup>。

## 3 环境化学污染对 DNA 甲基化的影响

有研究表明<sup>[9]</sup>,环境化学污染物可影响 DNA 甲基化,主要方式是通过减弱甲基供体的可用性和影响 DNMT 的活性。DNA 异常甲基化常伴发癌变,环境化学污染物常可促进癌变发生。

3.1 环境重金属污染对甲基化的影响 此类研究以镍致癌过程的表遗传研究开展的最早,结果显示镍诱导中国仓鼠细胞 X 染色体的异常甲基化,抑制抑癌基因和衰老相关基因、激活信号转导通路,同时活化多种转录因子;此外镍还直接结合在组蛋白上,干扰赖氨酸的乙酰化并影响基因的表达。类似于镍,砷和镉也有诱导表遗传突变的作用。有研究显示高浓度砷暴露的患者 p16 基因的启动区呈高甲基化。镉可诱发多种癌症,如肺癌、肾癌、前列腺癌、睾丸癌等<sup>[10]</sup>,重金属镉的暴露导致真核生物的某些组织如肾、肝中 DNA 高甲基化,且这种高甲基化状态与镉的暴露时间和浓度相关<sup>[11-13]</sup>。金属镉对 DNA 甲基化的影响可能是通过抑制生物的甲基转移酶的活力所致,且这种抑制作用与剂量、时间相关<sup>[14-16]</sup>。

3.2 环境化合物污染对 DNA 甲基化的影响 苯巴比妥(phenobarbital)作用于敏感小鼠可导致基因组的低甲基化和 CpG 岛的高甲基化。甲氧氯可致卵巢组织 DNA 高甲基化,主要机制是通过提高 DNMTs 的活性<sup>[17]</sup>。烯菌酮作用于孕期大鼠可致其雄性后代发生异常的 DNA 甲基化<sup>[18]</sup>。三氯乙烯、二氯乙酸和三氯乙酸可通过消耗甲基供体或降低甲基供体

的可用性导致低甲基化<sup>[19]</sup>而与肝癌的发生有关。有学者发现低剂量苯暴露可致外周血全基因组低甲基化<sup>[20]</sup>。苯二酚(Ta)可引起人类淋巴瘤细胞株 TK6 细胞全基因组呈低甲基化状态<sup>[21]</sup>。职业性三氯乙烯药疹样皮炎(OMDT)患者血清 TNF- $\alpha$  基因启动子区呈低甲基化状态<sup>[22]</sup>。苯并[a]芘(B[a]P)诱导的恶性转化细胞 pol $\beta$ -T 中 DNA 甲基化转移酶(DNMT1、DNMT3b)表达水平增高, DNMTs 酶活性减低,提示 B[a]P 可能通过诱导肿瘤相关基因甲基化水平的异常<sup>[23]</sup>。硫酸铍可致小鼠肝脏组织总 DNA 甲基化水平升高及 p53、c-fos、c-jun 基因启动子区 CpG 岛甲基化<sup>[24]</sup>。以上的研究同时还表明,环境化合物污染对亲代 DNA 甲基化的影响可传递给子代。

## 4 环境化学污染物影响 DNA 甲基化的机制

DNA 甲基化作用是由 DNMTs 以及与之相结合的蛋白复合体来完成的。DNMTs 是环境化学污染物引起 DNA 甲基化作用的重要靶点。环境化学污染物可通过干扰 DNMTs 的表达或与 DNMTs 直接结合抑制其活力;化学物-DNA 复合物的形成干扰 DNMTs 的催化功能等方式来影响 DNA 的甲基化状态。研究显示二氢杨梅素能够在一定程度上降低 DNMT1 mRNA 的表达水平,而抑制 DNMTs 的活性<sup>[25]</sup>。重金属镉与色氨酸残基结合,抑制 DNMTs 与 DNA 的结合,改变 DNMTs 的催化活性<sup>[16]</sup>。甲基亚硝基脲(MNU)能与 DNA 结合,使 DNA 发生烷基化,阻抑 DNMTs 的催化活性<sup>[26]</sup>。

## 5 展望

据估计 80%~90% 的肿瘤的发生与环境因素有关,而环境污染对健康的危害主要表现为长期低剂量接触所造成的致突变、致癌、致畸作用,因此环境污染特别是环境化学污染引起的肿瘤问题是愈来愈受到研究者的关注。由于医疗水平的限制,导致大多数的肿瘤很难被早发现、早诊断和早治疗,而这正是肿瘤治疗的关键。因此迫切需要寻找出能预测环境污染物暴露和疾病发生早期的标记物;加强环境化学污染的接触水平、毒性作用机制的研究,寻找新型分子生物标志,是肿瘤预防和治疗的研究热点。

## 参考文献:

- [1] Robertson KD. DNA methylation and human disease [J]. Nat Rev Genet, 2005, 6(8): 597-610.
- [2] Fuks, F. DNA methylation and histone modifications: teaming up to silence genes [J]. Curr Opin Genet Dev, 2005, 15(5): 490-495.
- [3] Santos-Rosa H, Caldas C. Chromatin modifier enzymes, the histone code and cancer [J]. Eur J Cancer, 2005, 41(16): 2381-2402.
- [4] 王震凯,汪芳裕. DNA 甲基化与肿瘤 [J]. 医学研究生学报, 2011, 24(6): 641-645.
- [5] Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosin-Sales J, et al. Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 2004, 93(5): 627-629.
- [6] Gopalakrishnan S, Van Emburgh BQ, Robertson KD. DNA methylation in development and human disease [J]. Mutat Res, 2008, 647(1-2): 30-388.
- [7] Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Quiles J, et al. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris [J]. Eur Heart J, 2005, 26(5): 457-463.
- [8] Yu J, Ni M, Xu J, et al. Methylation profiling of twenty promoter-CpG islands of genes which may contribute to hepatocellular carcinogenesis [J]. BMC Cancer, 2002, 2(1): 29.
- [9] Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally in-

- duced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 354(1-2): 3-8.
- [10] Joseph P, Muchnok TK, Klishis ML. Cadmium-induced cell transformation and tumorigenesis are associated with transcriptional activation of c-fos, c-jun, and c-myc proto-oncogenes: role of cellular calcium and active oxygen species[J]. *Toxicol Sci*, 2001, 61(2): 295-303.
- [11] 葛才林, 杨小勇, 刘向农. 重金属对水稻和小麦 DNA 甲基化水平的影响[J]. *植物生理与分子生物学学报*, 2002, 28(5): 363-368.
- [12] 周新文, 朱国念, MwaUlin, 等. Cu、Zn、Pb、Cd 及其混合重金属离子对鲫鱼 DNA 甲基化水平的影响[J]. *中国环境科学*, 2001, 21(6): 549-552.
- [13] 王丙莲, 张迎梅, 谭玉凤, 等. 福铅对泥鳅 DNA 甲基化水平的影响[J]. *毒理学杂志*, 2006, 20(2): 78-80.
- [14] Lamia Benbrahim-Tallaa, Waterland RA, Dill AL, et al. Tumor suppressor Gene Inactivation during Cadmium-Induced Malignant Transformation of Human Prostate Cells Correlates with Overexpression of de Novo DNAMethyltransferase [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(10): 1454-1459.
- [15] Vandegehuchte MB, Kyndt T, Vanholme B, et al. Occurrence of DNA methylation in *Daphnia magna* and influence of multigeneration Cd exposure[J]. *Environ Int*, 2009, 35(4): 700-706.
- [16] Poirier LA, Vlasova TI. The prospective role of abnormal methyl metabolism in cadmium toxicity[J]. *Environ Health Prospect*, 2002, 110(suppl 5): 793-795.
- [17] Zama AM, Uzumcu M. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(10): 4681-4691.
- [18] Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al. Epigenetic trans-generational actions of endocrine disruptors and male fertility[J]. *Science*, 2005, 308(5727): 1466-1469.
- [19] TAO L, YANG S, XIE M. Effect of trichloroethylene and its metabolites, dichloroacetic acid and expression of c-jun and c-myc proto-oncogenes in mouse liver prevention by methionine[J]. *Toxicol Sci*, 2005, 84(2): 399-407.
- [20] Bollat V, Baccarelli A, Hou L, et al. Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(3): 876-880.
- [21] Ji Z, Zhang L, Peng V, et al. A comparison of the cytogenetic alterations and global DNA hypomethylation induced by the benzene metabolite, hydroquinone, with those induced by melphalan and etoposide[J]. *Leukemia*, 2010, 24(5): 986-991.
- [22] 刘益民, 朱志良, 袁建辉, 等. 三氯乙烯对人血细胞 TNF- $\alpha$  基因启动区甲基化影响及其表达水平研究[J]. *中国职业医学*, 2013, 6(40): 501-504.
- [23] 邓雯文, 杨沫, 张遵真, 等. 苯并[a]芘诱导的细胞恶性转化对 DNA 甲基化转移酶的影响[J]. *卫生研究*, 2013, 6(24): 915-919.
- [24] 王淑娟. 硫酸铍对小鼠肝组织 DNA 甲基化及 p53、c-Fos、c-Jun 蛋白表达的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2013.
- [25] 白倩, 谢琦, 彭晓莉, 等. 二氢杨梅素通过抑制甲基转移酶诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞 PTEN 基因去甲基化[J/OL]. *第三军医大学学报*, 2013. <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131121.1717.003.html>.
- [26] Sato K, Fukata H, Kogo Y, et al. Neonatal exposure to diethylstilbestrol alters the expression of DNA methyltransferases and methylation of genomic DNA in the epididymis of mice[J]. *Endocr J*, 2006, 53(3): 331-337.

收稿日期: 2013-12-10; 修回日期: 2014-01-10

## miR-200c 在肿瘤发生发展中的研究进展<sup>①</sup>

朱名毅, 姚金光, 刘津

(右江民族医学院, 广西 百色 533000 E-mail: zhumingyi2009@163.com)

关键词: miR-200c; 肿瘤

中图分类号: R730.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2014)01-0080-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2014.01.050

MicroRNA(缩写为 miRNA 或 miR)是一类新发现的非编码单链 RNA, 由约 22 个核苷酸组成。它们广泛存在于动植物的真核细胞中, 主要通过降解靶 mRNA 或者抑制其翻译, 从而调节细胞分化、增殖和凋亡, 参与胚胎发育、机体代谢和肿瘤发生发展等过程。越来越多的证据证明 miRNA 在不同肿瘤组织间存在异常表达, 而且 miRNA 的表达与肿瘤的发生、发展、转移和预后等有关。miR-200c 作为 miR-200 家族中重要成员之一, 主要调控上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)过程, 在多数肿瘤的发生及转移过程中发挥重要的作用。现将 miR-200c 在肿瘤发生发展中的研究进展做一综

述。

### 1 miR-200c 的生物学特性

miR-200 家族有 5 个成员, 包括 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-429 和 miR-141, 其中 miR-200a、miR-200b 和 miR-429 位于人类 1 号染色体的 1p36.33, 而 miR-200c 和 miR-141 位于人类 12 号染色体的 12p13.31。miR-200 家族的 5 个 miRNA 有相似的核心序列, miR-200a/200b/429 的核心序列 AAUACU 和 miR-200c/141 的 AACACU 仅相差一个碱基, 所以又可以从功能方面分为两个子家族。尽管基因靶点预测方法预测两个群的靶基因谱不同, 但芯片检测结

① 基金项目: 右江民族医学院科研项目(编号: 右医科字[2011]1 号)