

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.041

· 专论与综述 ·

环境雌激素双酚 A 的研究进展 *

李楠 范添博 田义军 郭婧 吴琼[△]

(哈尔滨工业大学 生命科学与技术学院 黑龙江 哈尔滨 150080)

摘要:环境荷尔蒙是现代生命科学领域研究的热点之一,如今越来越多的人开始关注这一话题。在我们的生活环境中充斥着各种化学有毒试剂,其中,有一类物质能够模拟或抑制内分泌激素的活动,我们称之为内分泌干扰物。内分泌干扰物有能力改变内分泌系统的结构和功能。双酚 A 作为一种环境雌激素,属于内分泌干扰物的一种。双酚 A 被广泛应用于聚碳酸酯塑料和环氧树脂的制造。双酚 A 具有弱雌激素效应,能够与雌激素受体结合,引起内分泌系统的应答。目前的研究表明,双酚 A 会透过血胎屏障影响到胚胎发育,会对神经内分泌系统、肝组织功能以及生殖器的发育造成损伤。本文主要综述了环境雌激素双酚 A 在小鼠发育阶段所引起的诸多不利影响,并对环境荷尔蒙未来的研究方向进行了展望。

关键词:环境荷尔蒙;内分泌干扰物;双酚 A;雌激素

中图分类号:Q95-3;Q56;R994.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1353-04

The Research Progress of Environmental Estrogen Bisphenol A*

LI Nan, FAN Tian-bo, TIAN Yi-jun, GUO Jing, WU Qiong[△]

(School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin, Heilongjiang, 150080, China)

ABSTRACT: Environmental hormones is one of the hot spots in the modern life science research. Nowadays more and more people begin to pay attention to this topic. It is filled with a variety of chemical toxic reagents in our living environment. Among them, there's a class of substances which can simulate or inhibit hormone activity, called endocrine disruptors. Endocrine disruptors have the ability to change the structure and function of the endocrine system. Bisphenol A is an environmental estrogen, which belongs to one of endocrine disruptors. Bisphenol A is widely used in the manufacture of polycarbonate plastic and epoxy resins. Bisphenol A has a weak estrogenic effect and can bind to estrogen receptors, causing the endocrine system response. The present study shows that bisphenol A affect embryonic development cross the blood placental barrier and damage the neuroendocrine system, liver function and reproductive development. This paper summarizes many adverse effects caused by the environmental estrogen bisphenol A during developmental stage in mice and discusses the research direction of environmental hormones in the future.

Key words: Environmental hormone; Endocrine disruptor; Bisphenol A; Estrogen

Chinese Library Classification (CLC): Q95-3; Q56; R994.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1353-04

前言

双酚 A (Bisphenol A, BPA) 作为原材料在当今广泛应用于各种塑料制品的生产,其化学特性是一种带有雌激素效应的环境毒性物质,从而导致现代人类的生活、工作、学习等各个方面充斥着这种化学试剂的侵袭。随着生命科学的深入研究,人们越来越意识到双酚 A 作为一种潜在的威胁对公共健康所造成的巨大隐患。双酚 A 作为一种内分泌干扰物,会对机体的内分泌系统造成一定影响,尤其会对胎儿造成发育上的障碍和损伤,因此,有必要研究双酚 A 对新生胎儿在发育水平上的影响。

现在,人们的生活水平越来越高,物质生活的充足会带来

精神上的更高追求,因此,每个家庭都开始注重自身的营养和健康,现在食品包装行业发展迅猛,虽然为我们提供了生活便利,但同时也给我们带来了诸多隐患,各种食品添加剂、防腐剂,包装袋和化妆品中的各种化学添加剂,都对我们有不同程度的伤害,不仅会影响我们的身体健康,还会为我们带来诸多疾病,因此,我们有理由为这个领域贡献出自己的一份力。

1 内分泌干扰物

现今的科学研究已经明确地表明,在一个个体的生命周期中,出生前的发育对于任何外源的干扰是最为敏感的时期,因为在这个时期为了确保正常组织和器官的发育需要进行一系列复杂且有精确时间调控的活动^[2]。其实,许多环境毒素是能够

* 基金项目:国家重点实验室项目(2010TS05)

作者简介:李楠(1988-),男,硕士研究生,主要从事药物对小鼠不同阶段发育的影响,电话:13624610487, E-mail: boa2000@sina.com

△ 通讯作者:吴琼(1967-),男,教授,主要从事干细胞与发育生物学的研究工作,电话:0451-86403181, E-mail: kigo@hit.edu.cn

(收稿日期:2014-05-25 接受日期:2014-06-24)

穿过怀孕母体的胎盘进入到子代体内并造成发育障碍^[3]。此外,有证据表明出生前如果受到环境中潜在的有害化学、物理、生物的物质或因子的侵害的话,如有毒化学试剂、电离辐射或病原体等,这样会很明显地增加生命后期患上慢性疾病的风险和几率,包括癌症、不育、糖尿病、心血管疾病、肥胖、精神分裂症和情绪障碍等^[2,4]。

内分泌干扰物(Endocrine Disrupting Compounds, EDCs)是环境中一类化学物质的统称,这类化合物能够模拟或抑制内源性激素的活动,并且有能力改变内分泌系统的结构和功能^[5]。内分泌干扰物主要起雌激素、抗雌激素和抗雄激素的作用,并能影响正常的生殖功能以及控制性别特异性生理和行为的神经内分泌回路的构造^[6]。由内分泌干扰物所引起的众多发育水平上的不良反应中,包括生殖道的各种癌症,有许多在侵害期间之后的时间里依然呈现得很明显^[3]。EDCs的这些影响可能还会由生殖系统和神经内分泌系统延伸到复杂的成体组织和器官,比如肾脏和脾脏,还有可能在数代间传递^[7]。尽管激素的信号通路一般是可逆的,并能引起细胞功能的动态变化,但是在发育期间,类固醇类激素能够持续影响调控细胞组织分化的基因活性,以及对生命后期第二激素信号做出应答的主要基因也有作用^[1]。把这种现象称为所谓的激素印记或基因编程,它有可能参与表观遗传的分子机制,比如甲基化,也就是从一代细胞传递到另一代并维持到成体^[8]。因此,内分泌干扰物有可能作用于表观遗传的编程,从而引起发育水平的不良反应^[1]。

2 双酚 A 的毒性

双酚 A 是世界上生产量最高的化学原料之一,主要用于聚碳酸酯塑料和环氧树脂的制造。聚碳酸酯塑料广泛应用于食品和饮品的包装,而树脂类主要用于金属制品的保护涂层,包括食品包装罐、瓶盖、供水管道等^[1]。双酚 A 也在牙科材料的聚合物中被发现到^[9]。由于含双酚 A 的制品的普遍性和广泛性,导致全世界的人类遭受着严重的毒性侵害^[9]。有数据显示,现在超过 90% 的美国民众,其尿液样本中双酚 A 的含量已经达到可检测的水平^[10,11]。一般认为人类遭到这种毒害的原因主要是由于饮食摄入的,因为含有双酚 A 的聚合物在高温、酸性或碱性条件下会降解,导致双酚 A 渗入到食品或饮品的包装罐中^[12]。然而,也有证据表明,双酚 A 的侵染也会通过皮肤接触发生,媒介是广泛用于现金出纳机单据的热敏纸^[13]。现在普遍认为,女性尿液中双酚 A 的含量要比男性高^[11]。而且,在孕妇的尿液和血清样本中已经检测到双酚 A 的存在,同时,在胎盘组织、脐带血、羊水和新生婴儿的尿液中均监测到 BPA^[14]。此外,怀孕 15-18 周孕妇体内羊水中双酚 A 的水平是产妇血清中的 5 倍^[15]。以上数据说明,由于母体的反复遭受侵害,双酚 A 能够穿过胎盘并可能在胚胎或胎儿的区室中蓄积,原因很可能是因为胎儿无法有效地代谢掉双酚 A^[16]。目前,已知的不良反应是多种多样的,包括雌雄生殖道的发育、乳腺的发育与组织构造、增加前列腺的体积、干扰脑中的性别分化、加速生长与发情、乳腺癌与前列腺癌的高发病率、增加体重、生殖功能与性行为以及免疫失调等^[8,17,18]。

3 双酚 A 对神经和行为的影响

在胎儿发育过程中有一个很敏感的时期,在这个时期若受到环境毒素的侵害,会对大脑的发育造成持久性影响^[1]。母体受

到低剂量双酚 A 的侵害时,会影响小鼠子代大脑新皮层的发育,途径是通过加速妊娠中期神经元的分化与迁移^[19]。若在子宫内遭受毒害的话,双酚 A 在神经发生上所引起的变化会导致成体大脑内异常的神经元定位和丘脑与皮层之间错误的连通^[20]。与双酚 A 相关的对大脑发育造成影响的最惊人的发现之一就是大脑结构和行为呈现的两性异形消失。大量研究表明,双酚 A 可以改变大脑和行为上的性差别并能产生性别异常的效应^[1]。

诸多动物实验证明双酚 A 对性行为、社会行为及母亲行为均有影响。母体在怀孕或哺乳期间接受双酚 A 会导致雄性子代的性行为缺陷同时会增加雌性子代的性冲动及接纳能力^[21]。此外,雌性幼鼠在妊娠或哺乳期间接受同样的 BPA 处理会造成社会行为中的雌性性征消失,包括减少与雄性的交际以及减少理毛行为^[22],同时会引起雌性行为的雄性化,包括增加与雄性的交际以及增加对社会性关系的探究^[23]。CD-1 雄鼠在胎儿发育阶段接受 BPA 的处理,在 8 周大时会增加攻击性^[24]。CD-1 雌鼠在发育阶段接受 BPA 处理会影响以后的母亲行为,减少与子代的接触^[25]。

4 双酚 A 的作用机制

内分泌活性物质(Endocrine active compounds, EAC)与其天然相似物结构上极其接近,这些相似物能够结合类固醇激素受体,抑制或增强内源激素的活性^[26]。EACs 能够干扰正常的激素调节及内分泌系统和神经内分泌系统的正常功能^[27]。双酚 A 具有弱雌激素活性,与雌激素受体的结合活性很低。有实验证明,BPA 结合 ER α 、ER β 的能力要比雌二醇(Estradiol, E2)低 10,000 到 100,000 倍^[28,29]。尽管 BPA 的结合活力很弱,但它依然对于 ER α 和 ER β 来说是一个很强的激活剂^[30]。在胎儿发育阶段遭到不同剂量双酚 A 的侵害时,会加快发情^[31]、增加前列腺生长^[32]、改变青春期乳腺的发育^[33]、永久性改变小鼠的雌性生殖道和卵巢的形态与功能^[34],还可能涉及到大脑的性别分化^[19,35]。BPA 还可以结合膜结合雌激素样受体,膜结合 ER 和 GPR30,并且能够在皮摩尔到纳摩尔的微量下引起细胞应答,这要比激活核 ERs 所需的量低得多^[36,37]。除此之外,BPA 结合雌激素相关受体 γ (ERR- γ)的效率是结合 ER α 的 80 倍^[38]。雄激素受体(Androgen Receptor, AR)是雄激素细胞信号通路最主要的调控元件,并且对雄性生殖功能和发育包括精子发生起到至关重要的作用^[39]。众多研究表明,BPA 对雄激素受体起到的是拮抗作用。不仅可以抑制雄激素受体,还能影响 AR 激活和行使功能的多个步骤,作为一名竞争者改变核的定位及后期的转移活性^[26]。

5 双酚 A 与 DNA 甲基化的关系

在哺乳动物中,DNA 甲基化发生在胞嘧啶残基 5 号位置,而且大多是在 CpG 位点,若在富含 GC 的区域成簇则称为 CpG 岛。CpG 位点的甲基化会抑制基因的表达,要么通过直接干扰转录因子的结合,要么通过诱导基因调控区域附近的染色质结构呈抑制状态^[40]。组蛋白也能够接受许多翻译后修饰,包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、SUMO 化以及 ADP 核糖基化。这些修饰的特异结合能够很明显地影响染色质状态和那些增强活性或转录沉默的标记基因^[41]。众所周知,DNA 甲基化和组蛋白修饰往往是协同调控基因表达。比如,组蛋白甲基化

(H3K9)能够和 DNA 甲基化一起加强基因活性的抑制效应,并且这些修饰在相同的区域还会伴随着组蛋白的去乙酰化^[48]。现今,很明确的一点就是,表观遗传印记对发生在出生前发育早期的环境因子毒害还是相当敏感的,因为这一时期会进行复杂的 DNA 甲基化与组蛋白修饰的编程和再编程,以保证所需的细胞和组织特异基因的表达^[26]。

表观遗传的机制主要是在不改变 DNA 序列的前提下影响基因的表达,并且这种变化是可遗传的,方式一般是直接通过在组蛋白尾部的特异残基和 DNA 的胞嘧啶处进行化学修饰来改变核心组蛋白和 DNA 之间的联系^[26]。有研究表明,一类用于雌激素应答的细胞系(MCF7)经过 BPA 的处理后增加了组蛋白 H2A、H2B、H3、H4 的表达^[29]。双酚 A 影响基因组是通过改变胞嘧啶的甲基化状态并增加甲基供体的可利用度^[40]。DNA 甲基化一般发生在 CpG 或 CpG 岛中胞嘧啶的 C5 上。在哺乳动物细胞中,CpG 岛大多发现在启动子附近或基因的 5' 编码区附近,而它们的甲基化状态能够调控基因的转录^[41]。传统的认知认为,在 CpG 岛增加甲基化可以引起稳定且可遗传的基因沉默,而降低甲基化则可以增加基因表达^[26]。数年的研究表明,BPA 具有改变 DNA 甲基化模式的能力。证明这一点的最理想的实验就是利用编码毛色的基因对表观效应敏感这一特性来验证的。正常黄色刺鼠中 Agouti 基因是在其 5' 区域插入一个池内 A 颗粒(intracisternal A particle,IAP)的逆转录转座子被修饰的。这个转座子包含一个对 DNA 甲基化敏感的隐藏启动子。这个启动子的表达会导致组成上的 Agouti 异位表达,从而引起黄色毛皮、肥胖、糖尿病和肿瘤发生^[42,43]。在子宫内对毛色朝着黄色变化的子代进行 BPA 处理,降低 IAP 元件处的 DNA 甲基化程度,从而激活隐藏启动子。在特异的 CpG 位点不同程度的甲基化会引起或高或低的 Agouti 表达,最终导致毛色的变化^[44,45]。这个实验很客观地证实了 BPA 会影响 DNA 甲基化模式,虽然具体的机制还不是很清楚。

6 双酚 A 的代谢

双酚 A 主要是通过肝脏的葡萄糖苷酸化途径被代谢的,在肝脏内形成 BPA-葡萄糖苷复合物而失去雌激素活性的^[46]。有报道说,双酚 A 对肝脏有毒性。高剂量的双酚 A 会改变小鼠和大鼠的肝脏重量^[50,51],同时会降低大鼠肝细胞活力^[52]。最近,有研究表明,经过低于观测不能不良反应水平(no observed adverse effect level,NOAEL)剂量的双酚 A 处理后,会损伤肝脏线粒体的结构,而脂质过氧化的产物丙二醛的水平会升高,相反谷胱甘肽过氧化酶 3 的表达会降低,同时致炎细胞因子如白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的表达水平会升高,最终导致肝脏线粒体功能失调^[53]。

7 未来展望

随着生命科学领域的发展,人们对于自身的生活条件越来越重视,而环境荷尔蒙作为生活环境中无处不在的隐形杀手,正在逐渐地威胁到我们的生命健康,在未来的几年里,科学家们会一步步将关注的焦点移到这种内分泌干扰因子上,因为它不仅会对我们的身体健康造成伤害,同时还会对婴幼儿产生影响,同时,现在食品包装业的迅猛发展虽然为我们提供了便利,但由于现在原料制造业鱼龙混杂,我国质量检验部门又无法做到面面俱到,因此,很多商贩为了图便宜,会用一些劣质材料进

行加工,但他们不知道这些原料中存在着对人体健康造成伤害的有毒物质,所以,为了避免这种伤害的发生,研究人员将会不遗余力地解决和监测这种有害物质的侵入,为人们的日常生活保驾护航。

现在,发育生物学的研究领域在不断扩展,与生物信息学、环境科学之间开始了相互的合作,而环境荷尔蒙作为现在越来越受关注的研究话题,也开始了其对于发育进程和调控上的影响展开了基础性研究,环境与发育这二者之间的联系正在一步步被世人所揭示。

参考文献(References)

- [1] Kundakovic M, Champagne FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A[J]. Brain Behav Immun, 2011,25 (6): 1084-1093
- [2] Bernal AJ, Jirtle RL. Epigenomic disruption: the effects of early developmental exposures [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010,88 (10):938-944
- [3] Patisaul HB, Adewale HB. Long-term effects of environmental endocrine disruptors on reproductive physiology and behavior [J]. Front Behav Neurosci, 2009,3:10
- [4] Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility[J]. Nat Rev Genet, 2007,8 (4):253-262
- [5] Gore AC. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems [J]. Front Neuroendocrinol, 2008,29 (3):358-374
- [6] McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals [J]. Endocr Rev, 2001,22 (3):319-341
- [7] Anway MD, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors[J]. Endocrinology,2006,147 (6 Suppl):S43-49
- [8] Chapin RE, Adams J, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A [J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2008,83 (3):157-395
- [9] Vandenberg LN, Chahoud I, et al. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A [J]. Environ Health Perspect, 2010,118 (8):1055-1070
- [10] Calafat AM, Kuklenyik Z, et al. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population [J]. Environ Health Perspect, 2005,113(4):391-395
- [11] Calafat AM, Ye X, et al. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004 [J]. Environ Health Perspect, 2008,116 (1):39-44
- [12] Welshons WV, Nagel SC, et al. Large effects from small exposures: III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure[J]. Endocrinology, 2006,147 (6 Suppl):S56-69
- [13] Biedermann S, Tschudin P, et al. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin [J]. Anal Bioanal Chem, 2010,398(1): 571-576
- [14] Schönfelder G, Wittfoht W, et al. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit [J]. Environ Health Perspect, 2002,110(11):A703-707
- [15] Ikezuki Y, Tsutsumi O, et al. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure[J]. Hum Reprod, 2002,17 (11):2839-2841
- [16] Taylor JA, Welshons WV, et al. No effect of route of exposure (oral; subcutaneous injection) on plasma bisphenol A throughout 24 h after

- administration in neonatal female mice [J]. *Reprod Toxicol*, 2008,25 (2):169-176
- [17] Clayton EM, Todd M, et al. The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003-2006 [J]. *Environ Health Perspect*, 2011,119(3):390-396
- [18] Richter CA, Birnbaum LS, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies[J]. *Reprod Toxicol*, 2007,24 (2):199-224
- [19] Nakamura K, Itoh K, et al. Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A [J]. *J Neurosci Res*, 2006,84(6):1197-1205
- [20] Nakamura K, Itoh K, et al. Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure [J]. *Neurosci Lett*, 2007,420 (2): 100-105
- [21] Farabollini F, Porrini S, et al. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats [J]. *Environ Health Perspect*, 2002,110(Suppl 3):409-414
- [22] Porrini S, Belloni V, et al. Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile female rats [J]. *Brain Res Bull*, 2005,65(3):261-266
- [23] Dessì-Fulgheri F, Porrini S, et al. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on play behavior of female and male juvenile rats[J]. *Environ Health Perspect*, 2002,110(Suppl 3):403-407
- [24] Kawai K, Nozaki T, et al. Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A [J]. *Environ Health Perspect*, 2003,111(2):175-178
- [25] Palanza PL, Howdeshell KL, et al. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice[J]. *Environ Health Perspect*, 2002,110(Suppl 3):415-422
- [26] Wolstenholme JT, Rissman EF, et al. The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior[J]. *Horm Behav*, 2011,59 (3):296-305
- [27] Gore AC. Neuroendocrine systems as targets for environmental endocrine-disrupting chemicals [J]. *Fertil Steril*, 2008,89 (2 Suppl): e101-102
- [28] Barkhem T, Carlsson B, et al. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists[J]. *Mol Pharmacol*, 1998,54(1):105-112
- [29] Andersen HR, Andersson AM, et al. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals[J]. *Environ Health Perspect*, 1999,107(Suppl 1):89-108
- [30] Kuiper GG, Lemmen JG, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta [J]. *Endocrinology*, 1998,139(10):4252-4263
- [31] Howdeshell KL, Hotchkiss AK, et al. Exposure to bisphenol A advances puberty[J]. *Nature*, 1999,401(6755):763-764
- [32] Timms BG, Howdeshell KL, et al. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005,102(19): 7014-7019
- [33] Muñoz-de-Toro M, Markey CM, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice [J]. *Endocrinology*, 2005,146(9):4138-4147
- [34] Markey CM, Wadia PR, et al. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract[J]. *Biol Reprod*, 2005,72(6):1344-1351
- [35] Patisaul HB, Fortino AE, et al. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2006,28(1):111-118
- [36] Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2006,102(1-5):175-179
- [37] Watson CS, Bulayeva NN, et al. Xenoestrogens are potent activators of nongenomic estrogenic responses[J]. *Steroids*, 2007,72(2):124-134
- [38] Takayanagi S, Tokunaga T, et al. Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor gamma (ERRgamma) with high constitutive activity [J]. *Toxicol Lett*, 2006,167 (2): 95-105
- [39] Zhu Z, Edwards RJ, et al. Increased expression of histone proteins during estrogen-mediated cell proliferation [J]. *Environ Health Perspect*, 2009,117(6):928-934
- [40] Dolinoy DC, Huang D, et al. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007,104(32):13056-13061
- [41] Hsieh CL. Dynamics of DNA methylation pattern [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2000,10(2):224-228
- [42] Miltenberger RJ, Mynatt RL, et al. The role of the agouti gene in the yellow obese syndrome[J]. *J Nutr*, 1997,127(9):1902S-1907S
- [43] Morgan HD, Sutherland HG, et al. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse[J]. *Nat Genet*, 1999,23(3):314-318
- [44] Dolinoy DC, Weidman JR, et al. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome[J]. *Environ Health Perspect*, 2006,114(4):567-572
- [45] Dolinoy DC, Huang D, et al. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007,104(32):13056-13061
- [46] Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators[J]. *Trends Biochem Sci*, 2006,31(2):89-97
- [47] Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription[J]. *Nature*, 2007,447(7143):407-412
- [48] Fuks F. DNA methylation and histone modifications: teaming up to silence genes[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2005,15(5):490-495
- [49] Matsumoto J, Yokota H, et al. Developmental increases in rat hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase activities toward xenoestrogens and decreases during pregnancy [J]. *Environ Health Perspect*, 2002,110(2):193-196
- [50] Tyl RW, Myers CB, et al. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats [J]. *Toxicol Sci*, 2002,68(1):121-146
- [51] Tyl RW, Myers CB, et al. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 104 (2):362-384
- [52] Nakagawa Y, Tayama S. Metabolism and cytotoxicity of bisphenol A and other bisphenols in isolated rat hepatocytes [J]. *Arch Toxicol*, 2000,74(2):99-105
- [53] Moon MK, Kim MJ, et al. Bisphenol A Impairs Mitochondrial Function in the Liver at Doses below the No Observed Adverse Effect Level [J]. *J Korean Med Sci*, 2012,27(6):644-652