

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.06.043

异染色质相关蛋白 1 在哺乳动物生殖中作用的研究进展*

廖晖淇 张昌军 刁红录[△]

(湖北医药学院人民医院生殖医学中心 湖北 十堰 442000)

摘要: 异染色质是指在细胞周期中维持凝缩状态的染色质,具有维持染色体稳定性和调节真核细胞基因表达的作用。异染色质相关蛋白 1(heterochromatin associated protein1, HP1)是异染色质的特征性蛋白,进化高度保守,在哺乳动物有三种亚型:HP1 α 、HP1 β 和 HP1 γ (分别由 CBX5、CBX1 和 CBX3 基因编码),在哺乳动物配子发生、受精、胚胎的着床及胚胎发育过程中都有着自己独特的作用,本文主要对 HP1 的各个亚型在哺乳动物生殖过程中的作用及其异常对生殖过程的影响作一综述。

关键词: 异染色质相关蛋白 1; 异染色质; 哺乳动物; 生殖

中图分类号: Q132.7; Q492 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)06-1197-04

Research Progress of the Role of Heterochromatin Associated Protein 1 in the Mammal Reproduction*

LIAO Hui-qi, ZHANG Chang-jun, DIAO Hong-lu[△]

(Reproductive Medicine Center, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, 442000, China)

ABSTRACT: Heterochromatin is the chromatin that maintains condensed in the cell cycle, which can maintain the chromosome stability and regulate the expression of eukaryotic gene. Heterochromatin associated protein 1 (HP1) is characteristic of heterochromatin protein, whose evolution is highly conserved. There are three subtypes: HP1 α , HP1 β and HP1 γ in mammals (three proteins are encoded as CBX5, CBX1 and CBX3 respectively). HP1s has unique role in the gametogenesis, fertilization, embryonic development and embryo implantation. In this paper, we review the role of three subtypes during mammal reproductive process.

Key words: Heterochromatin associated protein1; Heterochromatin; Mammals; Reproduction

Chinese Library Classification(CLC): Q132.7; Q492 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)06-1197-04

前言

胚胎的正常发育需要染色质紧密的控制和配合,真核生物间期核中的染色质分为常染色质和异染色质^[1],常染色质是指未凝缩的染色质区段,基因含量丰富,具有组蛋白翻译后修饰相关(histone posttranslational modifications, PTMs)的转录活性;而异染色质是指在细胞周期中维持凝缩状态的染色质,包含重复序列,在 S 期晚期复制,富含 DNA 甲基化和组蛋白 PTMs 相关的转录沉默^[2]。异染色质主要存在于基因组中高度重复序列和转座子富集区域,在维持染色体完整性和调节真核细胞基因表达中具有重要作用^[3,4]。异染色质相关蛋白 1(heterochromatin associated protein 1, HP1)是异染色质的特征性蛋白,进化高度保守,最初通过免疫组化法在黑腹果蝇的多线染色体异染色质中作为主要原件被发现^[5],后在几乎所有的真核生物中均被发现^[6]。根据光脱色荧光恢复技术分析,HP1 在常染色质区和异染色质区高度可变并可相互转化^[7]。

一般而言,哺乳动物 HP1 家族具有 2 个特征性保守区域:与染色质停泊相关的位于 N 端的 CD(chromodomain)^[8]区,和与调控蛋白相互作用相关的位于 C 端的 CSD(chromo shadow do-

main)区^[9],二者由一个相对非保守的铰链区相连。在哺乳动物,HP1 蛋白家族包括三种亚型:HP1 α 、HP1 β 和 HP1 γ (分别由 CBX5、CBX1 和 CBX3 基因编码)^[10],其在结构上都高度保守^[11],但各亚型的功能、表达模式和在染色质上的位置却各不相同^[12]。研究表明 HP1 异常可影响生殖细胞减数分裂时染色体配对、联会,甚至影响配子形成^[13],或因花斑位置效应(variegated position effect, VPE)使一些与生殖相关基因沉默,从而引起生殖异常^[14]。因此,HP1 在哺乳动物生殖过程中起着极其重要的作用,HP1 及其亚型的异常可引起生殖缺陷和疾病。本文就 HP1 家族及其亚型在哺乳动物生殖过程中的作用及相关调控机制进行综述如下。

1 HP1 各亚型在哺乳动物生殖中的作用及调控机制

1.1 HP1 亚型与配子发生

HP1 α 在小鼠原始卵母细胞中未表达,首次被发现在生长中的卵母细胞中的臂间异染色质区,并在发育成熟的卵子中与臂间异染色质分离,此后在成熟的卵子中再未被发现。这一现象提示 HP1 α 在臂间异染色质的存在和表象与初级卵母细胞的转录活性相关^[15]。

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2015CFB543);湖北医药学院中青年创新团队(2014CXX03);湖北医药学院重点学科建设资助项目
作者简介:廖晖淇(1991-),硕士,研究方向:妇产科学生殖方向,电话:15098089760, E-mail: 237857311@qq.com

[△] 通讯作者:刁红录,博士,研究方向:胚胎发育及着床分子机制及信号通路,电话:086-0719-8637121, E-mail: hldiao1976@hotmail.com

(收稿日期:2017-03-27 接受日期:2017-04-22)

HP1 β 在卵母细胞和精子中均有表达,且在发育中的卵母细胞及成熟卵母细胞臂间区中持续存在。在小鼠雌性生殖系,HP1 β 显著表达^[6],而 HP1 β 的失活可引起生殖系的异常^[7]。在鼠科,HP1 β 的同系物 M31 和甲基化转移酶 SUV39h2 及甲基化组蛋白 H3K9 在小鼠精母细胞 XY 染色体上聚积,推测其可能与性别选择有关。

在雄性小鼠精子存活和正确的精子发生过程中,HP1 γ 有着独特的作用,且这一作用不能被 HP1 的其他亚型如 HP1 α 、HP1 β 所替代。研究表明 HP1 γ 基因敲除的小鼠不孕不育,精子发生和卵子形成受损,表现为细胞周期和减数分裂期染色体的缺失,这一现象可能与臂间异染色质的组蛋白修饰受损有关^[8]。HP1 γ 基因的突变会导致雄性生殖细胞发育的异常^[9]及严重的胎盘发育缺陷。在人的卵泡生成过程中,HP1 γ 的转录物是表达的。但在成熟卵母细胞中并未检测到 HP1 γ 的相关信号。与之相反,牛的 HP1 γ 蛋白信号仅在成熟的卵母细胞中表达^[20],说明 HP1 γ 在卵子发育过程有一定的作用,但与物种的特异性可能有一定的关系。

目前已有大量文献报道 HP1 各亚型可影响哺乳动物配子发生及其功能,但各亚型对配子正确发生的作用不完全相同,有关 HP1 对哺乳动物配子发生的影响相关分子机制还有待进一步研究。

1.2 HP1 亚型与受精

受精后,与雌原核相比,雄原核原核期的异染色质缺少 HP1 α ,推测 HP1 α 可能与小鼠胚胎发育的性别选择有一定的特殊关系。此后,HP1 α 在受精卵和随后的胚胎着床及发育期均有表达。

通过 western 蛋白技术检测到受精前 HP1 β 蛋白主要聚集在卵母细胞胞质中,而受精后,储存在卵母细胞胞质中的 HP1 β 蛋白优先并特异性的与母系基因组结合,结合后的 HP1 β 最初出现在母系的着丝粒上,然后在受精后的 1-5 小时内迅速延伸至整个母系基因组。与之相反的是,进入卵母细胞的父系基因在受精后的 1-5 小时内组没有表现出与 HP1 β 蛋白相结合的这一现象。说明这一现象可能与 HP1 β 参与亲本基因组中表观遗传不对称有关。且采用抗 HP1 β 免疫染色证实染色质相关的 HP1 β 在原核的 1 细胞期表达很低^[21]。

在受精后早期,HP1 γ 并未被招募到亲本基因组中,与之相反的是,在受精后的 6-8 小时它才被同等程度的招募到亲本基因组,但 HP1 γ 在受精过程中的作用目前尚未见相关文献报道。

综上,在哺乳动物受精过程中,HP1 有着重要的作用,HP1 各亚型出现的时期及出现的位置非常重要,但目前有关 HP1 与哺乳动物受精这一过程的研究较少,尚需进一步的探索与研究。

1.3 HP1 亚型与胚胎着床

在小鼠胚胎发育开始,细胞核中臂间异染色质的结构和位置已经开始发生动态的变化^[22],HP1 α 与胚胎的染色质结合依赖于“胞质时钟 (cytoplasmic clock)”的调控确保受精后 HP1 α 在一特定的时间出现在染色质上,而这一机制不依赖于 DNA 的复制和细胞的分化。

在整个胚胎发育期,HP1 α 蛋白在卵母细胞开始完全成熟前在其异染色质区开始消失,随后在 1 细胞期没有出现,在二

细胞期的 S 末期,HP1 α 蛋白在两个卵裂球的细胞核中检测到同源的强信号^[23],但通过显微注射 HP1 α siRNA,观察胚胎可正常发育至囊胚期,表明臂间区 HP1 α 蛋白的出现与否并不影响胚胎转录的发生,说明 HP1 α 对于胚胎植入前小鼠胚胎的发育可能是非必须的。这一现象可能与其他蛋白代偿了 HP1 α 在此过程中的功能,使得在胚胎植入前敲低 HP1 α 这一现象得到补偿。或许,敲低 HP1 α 产生的影响在胚胎植入后,甚至围产期才会表现出来^[24]。采用 Real-time PCR 和免疫组化技术可检测到 HP1 α mRNA 在胚胎着床前持续表达,但表达量和表达水平一直处于动态变化和调节中^[25]。

HP1 β 在小鼠胚胎着床前核周区是动态变化的。在小鼠胚胎发育过程中,HP1 β 在原始生殖细胞、雌性异染色质富含二甲基化和三甲基化的组蛋白 3 中大量表达。使用基因敲除技术获得的 CBX1-knockout 小鼠在围产期就会死亡,并伴随大脑皮层发育缺陷,目前推测这一现象可能与细胞分化时基因组的不稳定性有关。同时,消除 Cbx3 的表达将导致新生儿死亡率明显增高。

HP1 γ 在 PGCs (primordial germ cells) 增殖中有特殊作用。在 HP1 γ 基因敲除小鼠中,PGCs 数目在细胞周期中动态的减少^[26],并证实这种数目的减少是 PGCs 增殖的缺陷,而不是由于 PGCs 细胞凋亡调节或组蛋白修饰引起的,推测可能与 HP1 γ 在 PGCs 细胞周期中有调节作用。然而,PGCs 细胞迁移、增殖的分子机制目前仍不清楚。通过对不同细胞周期用特异性免疫荧光抗体标记定位,HP1 γ 缺失的 PGCs 在它们的细胞周期进程中特异性受到阻碍,特别是在 G1/S 间期。通过 X-gal 检测小鼠胚胎中 HP1 γ 表达,可检测到 HP1 γ 在 2 细胞期后,胚胎各个时期均强表达,但在胚胎外区表达很少^[27]。同时,CBX3 蛋白的损耗可阻碍胎儿和胎盘的发育和成长^[28]。HP1 γ 的表达可阻止多能干细胞向非滋养外胚层细胞系分化^[29]。此外,HP1 γ 与多梳家族 (Polycomb group) 蛋白 L3mbtl2 形成类 PRC1 复合物,参与小鼠胚胎干细胞基因表达的抑制与早期胚胎发育^[30]。

综上,HP1 各亚型在胚胎着床过程中有着重要的作用,它主要是通过参与围着床期胚胎及胚胎外组织的正常发育过程进而影响胚胎着床。

2 HP1 各亚型在其他领域的相互作用及影响

HP1 α 作为异染色质的基本组成之一,其过表达或表达下调与花斑位置效应 PEV 直接相关^[31]。HP1 α 基因缺失的果蝇在幼虫阶段死亡,推测这一现象可能与染色体分离缺陷有关^[32],HP1 α 在转录活跃区和异染色质区是一个转录的正调节蛋白,通过 CSD 介导 dKDM4A 的招募来促进 H3K36 脱甲基化^[33]。利用基因敲除降低 NIH3T3 小鼠成纤维细胞中 HP1 α 的表达可引起 G1 期的细胞数目的增加,导致细胞增殖的减慢和有丝分裂的缺陷,表明 HP1 α 可能在多个蛋白复合体中发挥作用引起范围较广的影响^[34]。

HP1 β 多分布在组成型异染色质区如端粒区、着丝粒区等^[35],与黑腹果蝇的飞行能力相关,过表达或基因敲除都将严重影响果蝇的飞行功能的发育。在哺乳动物中,HP1 β 通过与 SUV39h 结合的方式由 RNA 聚合酶 I 来控制 rDNA 基因的表达^[36]。SUV39h 是组蛋白甲基化转移酶,参与 HP1 引起的基因

沉默。另外,HP1 β 与可引起基因沉默和异染色质形成的 Swi6,即 HP1 同系物的一种,有着密切的联系^[37]。

在 HP1 的三种亚型中,HP1 γ 在亚细胞定位及功能上是最多变的。早年的研究表明 HP1 γ 在常染色质和异染色质中均有表达^[38],且以 H3K9me 依赖的方式基因转录活跃区有关,并在高效的转录延伸中发挥作用^[39]。HP1 γ 通过 RNA 聚合酶 II 调节转录的延长^[40],和 RNA 加工^[41];同时,在体外人组织细胞培养时,HP1 γ 的缺失将导致有丝分裂的异常^[42]。

在哺乳动物体细胞中,HP1 α 和 HP1 β 在结构型异染色质中持续表达直到 G2 期消失,随后,他们在细胞分裂后期再次结合^[43],HP1 γ 则在常染色质中表达更多,表达稍后,并在整个胚胎期均有表达,与常染色质基因的延长与 mRNA 转录有关。研究表明 HP1 α 和 HP1 β 某些蛋白的功能是独特的,缺少他们中一个即可引起获得反常的表型。同时,HP1 α 和 HP1 β 可共同作用在小鼠胚胎干细胞 ES 的臂间异染色质区,与 DNA 甲基化有关^[44]。此外,HP1 β 和 HP1 γ 共同参与男性减数分裂中 XY 染色体转录沉默,而目前尚未发现这一机制与 HP1 α 相关。

3 小结与展望

综上所述,异染色质相关蛋白 HP1 是一个高度保守的非组蛋白染色体蛋白质,参与了精子、卵子的发育成熟,合子的发育及胚胎围着床期的发育等生理过程。且各亚型的功能不完全相同。近几年,HP1 与乳癌,前列腺癌及消化道癌症的关系也是研究的一大热点,但各亚型之间相互作用及影响及其在哺乳动物生殖作用的作用机制至今尚不清楚,有待进一步研究阐明。

参考文献(References)

- [1] Grewal SI, Elgin SC. Heterochromatin: new possibilities for the inheritance of structure[J]. *Curr Opin Genet*, 2002, 12(2): 178-187
- [2] Probst, Aline V, Dunleavy, et al. Epigenetic inheritance during the cell cycle[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 10(3): 192-206
- [3] Grewal SI, Jia S. Heterochromatin revisited [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2007, 8(1): 35-46
- [4] Grewal SI, Moazed D. Heterochromatin and epigenetic control of gene expression[J]. *Science*, 2003, 5(7): 668-674
- [5] Kellum R, Raff JW, Alberts BM. Heterochromatin protein 1 distribution during development and during the cell cycle in *Drosophila* embryos [J]. *Journal of Cell Science*, 1995, 108(4): 1407-1418
- [6] Eissenberg JC, James TC, Foster-Hartnett DM, et al. Mutation in a heterochromatin specific chromosomal protein is associated with suppression of position-effect variegation in *Drosophila melanogaster* [J]. *Proceedings of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America* 1990, 87(24): 9923-9927
- [7] Cowell IG, Aucott R, Mahadevaiah SK, et al. Heterochromatin, HP1 and methylation at lysine 9 of histone H3 in animals[J]. *Chromosoma*, 2002, 111(1): 22-36
- [8] Singh PB, Miller JR, Pearce J, et al. A sequence motif found in a *Drosophila* heterochromatin protein is conserved in animals and plants [J]. *Nucleic Acids Research*, 1991, 19(4): 789-794
- [9] Aasland R, Stewart AF. The chromo shadow domain, a second chromo domain in heterochromatin-binding protein 1, HP1 [J]. *Nucleic Acids Research*, 1995, 23(16): 3168-3174
- [10] Kwon SH, Workman JL. The heterochromatin protein 1 (HP1) family: put away a bias toward HP1 [J]. *Molecules and Cells*, 2008, 26(3): 217-227
- [11] Qiang Wang, Jun Shu Ai, Safiriyulidowu Ola. The spatial relationship between heterochromatin protein 1 alpha and histone modifications during mouse oocyte meiosis[J]. *Cell Cycle*, 2008, 15: 513-520
- [12] So Hee Kwon, Jerry L. Workman. The changing faces of HP1: From heterochromatin formation and gene silencing to euchromatic gene expression[J]. *Bioessays*, 33(4): 280-289
- [13] Pinho MJ, Neves R, Costa P, et al. Uniquet (Y;1)(q12;q12) reciprocal translocation with loss of the heterochromatic region of chromosome 1 in a male with a zoospermia due to meiotic arrest: a case report[J]. *Human Report*, 2005, 20(3): 689-696
- [14] Dada R, Gupta NP, Kucheria K, et al. The frequency of chromosomal abnormalities in patients with reproductive failure [J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2006, 44(1): 171-177
- [15] Puschendorf, Terranova R, Boutsma E, et al. PRC1 and Suv39h specify parental asymmetry at constitutive heterochromatin in early mouse embryos[J]. *Nature Genetics*, 2008, 40(4): 411-420
- [16] Martin C, Beaujean N, Brochard V, et al. Genome restructuring in mouse embryos during reprogramming and early development [J]. *Developmental Biology*, 2006, 292(2): 317-332
- [17] Aucott R, Bullwinkel J, Yu Y, et al. HP1-beta is required for development of the cerebral neocortex and neuromuscular junctions [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2008, 183(4): 597-606
- [18] Takada Y, Naruse C, Costa Y, et al. HP1 γ links histone methylation marks to meiotic synapsis in mice [J]. *Development*, 2011, 138(19): 4207-4217
- [19] Brown JP, Bullwinkel J, Baron-Luhr B, et al. HP1 gamma function is required for male germ cell survival and spermatogenesis [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2010, 3(1): 9
- [20] Nancy T, Ruddock D'Cruz I, Sivachelvi Prashadkumar I, et al. Dynamic changes in localization of chromobox (CBX) family members during the maternal to embryonic transition [J]. *Molecular Reproduction and Development*, 2008, 75(3): 477-488
- [21] Yamazaki T, Kobayakawa S, Yamagata K, et al. Molecular Dynamics of Heterochromatin Protein 1 β , HP1 β , During Mouse Preimplantation Development [J]. *Journal of Reproduction and Development*, 2007, 53(5): 1035-1041
- [22] Meglicki M, Zientarski M, Borsuk E. Constitutive heterochromatin during mouse oogenesis: The pattern of histone H3 modifications and localization of HP1 alpha and HP1 beta proteins [J]. *Molecular Reproduction and Development*, 2008, 75(2): 414-428
- [23] Meglicki M, Teperek Tkacz, Borsuk E. Appearance and heterochromatin localization of HP1a in early mouse embryos depends on cytoplasmic clock and H3S10 phosphorylation [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(11): 2189-2205
- [24] Lathanasupkul P, Feng J, Mantesso A, et al. Ring1a/b polycomb proteins regulate the mesenchymal stem cell niche in continuously growing incisors [J]. *Developmental Biology*, 2012, 367(2): 140-153
- [25] Minami N, Suzuki T, Tsukamoto S. Zygotic gene activation and maternal factors in mammals [J]. *The Journal of Reproduction and*

- Development, 2007, 53(4): 707-715
- [26] KanaeAbe, ChieNaruse, Tomoaki Kato. Loss of heterochromatin protein 1 gamma reduces the number of primordial germ cells via impaired cell cycle progression in mice [J]. *Biology of Reproduction*, 2011, 85(5): 1013-1024
- [27] Masahide Asano, Kanae Abe, Chie Naruse, et al. Loss of Heterochromatin Protein 1 Gamma Reduces the Number of Primordial Germ Cells via Impaired Cell Cycle Progression in Mice [J]. *Biology of Reproduction*, 2011, 85(5): 1013-1024
- [28] Nancy T, RuddockD'CruzI, Sivachelvi PrashadkumarI, et al. Dynamic changes in localization of chromobox (CBX)family members during the maternal to embryonic transition [J]. *Molecular Reproduction and Development*, 2008, 75(3): 477-488
- [29] TakanashiM, OikawaK, FujitaK, et al. Heterochromatin protein 1gamma epigenetically regulates cell differentiation and exhibits potential as a therapeutic target for various types of cancers [J]. *American Journal of Pathology*, 2009, 174(1): 309-316
- [30] QinJ, WhyteW, AnderssenE, et al. The Polycomb group protein L3mbtl2 assembles an atypicalPRC1-family complex that is essential in pluripotent stem cells and early development [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(3): 319-332
- [31] Eissenberg JC, Hartnett T. A heat shock-activated cDNA rescues the recessive lethality of mutations in the heterochromatin-associated protein HP1 of *Drosophila melanogaster* [J]. *Mol Gen Genet*, 1993, 240(3): 333-338
- [32] LiuLP, Ni JQ, Shi YD, et al. Sex-specific role of *Drosophila melanogaster* HP1 in regulating chromatin structure and gene transcription[J]. *Nature Genet*, 2005, 37(12): 1361-1366
- [33] Lin CH, Paulson A, Abmayr SM, et al. HP1a targets the *Drosophila* KDM4A demethylase to a subset of heterochromatic genes to regulate H3K36me3 levels[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39758
- [34] Van Hooser A, Goodrich DW, Allis CD, et al. Histone H3 phosphorylation is required for the initiation, but not maintenance, of mammalian chromosome condensation [J]. *Journal of Cell Science*, 1998, 111(23): 3497-3506
- [35] HedigerF, GasserSM. Heterochromatin protein 1: don't judge the book by its cover [J]. *Current Opinion in Genetics and Development*, 2006, 16(2): 143-150
- [36] Horáková, Bártová, Galiová, et al. SUV39h-independent association of HP1 beta with fibrillar in positive nucleolar regions [J]. *Chromosoma*, 2010, 119(3): 227-241
- [37] Irina A Maksakova, Peter J Thompson, PreetiGoya, et al. Distinct roles of KAP1, HP1 and G9a/GLP in silencing of the two-cell-specific retrotransposon MERV1 in mouse ES cells [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2013, 6(13): 1-15
- [38] MincE, Courvalin JC, Buendia. HP1 gamma associates with euchromatin and heterochromatin in mammalian nuclei and chromosomes[J]. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 2000, 90(3-4): 279-284
- [39] KanaeAbe, ChieNaruse, TomoakiKato, et al. Loss of Heterochromatin Protein 1 Gamma Reduces the Number of Primordial Germ Cells via Impaired Cell Cycle Progression in Mice [J]. *Biology of Reproduction*, 2011, 85(5): 1013-1024
- [40] VakocCR, MandatSA, OlenchokBA, et al. Histone H3 lysine 9methylation and HP1gamma are associated with transcription elongation through mammalian chromatin [J]. *Molecular Cell*, 2005, 19(3): 381-391
- [41] Vakoc CR, Mandat SA, Olenchok BA, et al. CBX3 regulates efficient RNA processing genome-wide [J]. *Genome Research*, 2012, 22(8): 1426-1436
- [42] Serrano A, Rodríguez-Corsino M, Losada A. Heterochromatin protein 1 (HP1) proteins do not drive pericentromeric cohesin enrichment in human cells[J]. *PLoS One*, 2009, 4: 5118
- [43] Dormann HL, Tseng BS, Allis CD, et al. Dynamic regulation of effector protein binding to histone modifications: the biology of HP1 switching[J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(24): 2842-2851
- [44] Feldman N, Gerson A, Fang J, et al. G9a-mediated irreversible epigenetic inactivation of Oct-3/4 during early embryogenesis [J]. *Nature Cell Biology*, 2006, 8(2): 188-194

(上接第 1171 页)

- Zhai Wen-hui, Huang Zhi-gang, Lu Jing-kai, et al. Association between Particulate Matters in the Ambient air Pollution and Hospital Emergency Treatment for Elderly Respiratory Diseases in Beijing: A Case Crossover Study [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 15(8): 1461-1464
- [25] Pinault L, van Donkelaar A, Martin RV. Exposure to fine particulate matter air pollution in Canada[J]. *Health Rep*, 2017, 28(3): 9-16
- [26] Zhang Q, Luo Q, Yuan X, et al. Atmospheric particulate matter 2.5 promotes the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3445-3450
- [27] Bell ML, Son JY, Peng RD, et al. Ambient PM_{2.5} and risk of hospital admissions: do risks differ for men and women [J]. *Epidemiology*, 2015, 26(4): 575-579
- [28] 陈建鸿,詹开宇,张冬梅,等.老年 COPD 疾病进展与机体调节性 T 细胞的关系分析[J].*现代生物医学进展*, 2016, 16(28): 5543-5545, 5471
- Chen Jian-hong, Zhan Kai-yu, Zhang Dong-mei, et al. The Relationship between Disease Progression and Regulatory T cells in Elderly patients with COPD [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(28): 5543-5545, 5471
- [29] Mesquita SR, van Drooge BL, Dall'Osto M, et al. Toxic potential of organic constituents of submicron particulate matter (PM₁) in an urban road site (Barcelona)[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(18): 15406-15415
- [30] Tomczak A, Miller AB, Weichenthal SA, et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and the risk of lung cancer among participants of the Canadian National Breast Screening Study [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(9): 1958-1966