

Cells：产前金属暴露与极早产儿胎盘表观遗传妊娠年龄减缓存在性别依赖性关联

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/42781.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

Cells：产前金属

暴露与极早产儿胎盘表观遗传妊娠年龄减缓存在性别依赖性关联。 论文标题：Prenatal Exposure to Metals Is Associated with Placental Decelerated Epigenetic Gestational Age in a Sex-Dependent Manner in Infants Born Extremely Preterm

论文链接：<https://www.mdpi.com/2073-4409/14/4/306>

期刊名：Cells

期刊主页：<https://www.mdpi.com/journal/cells>

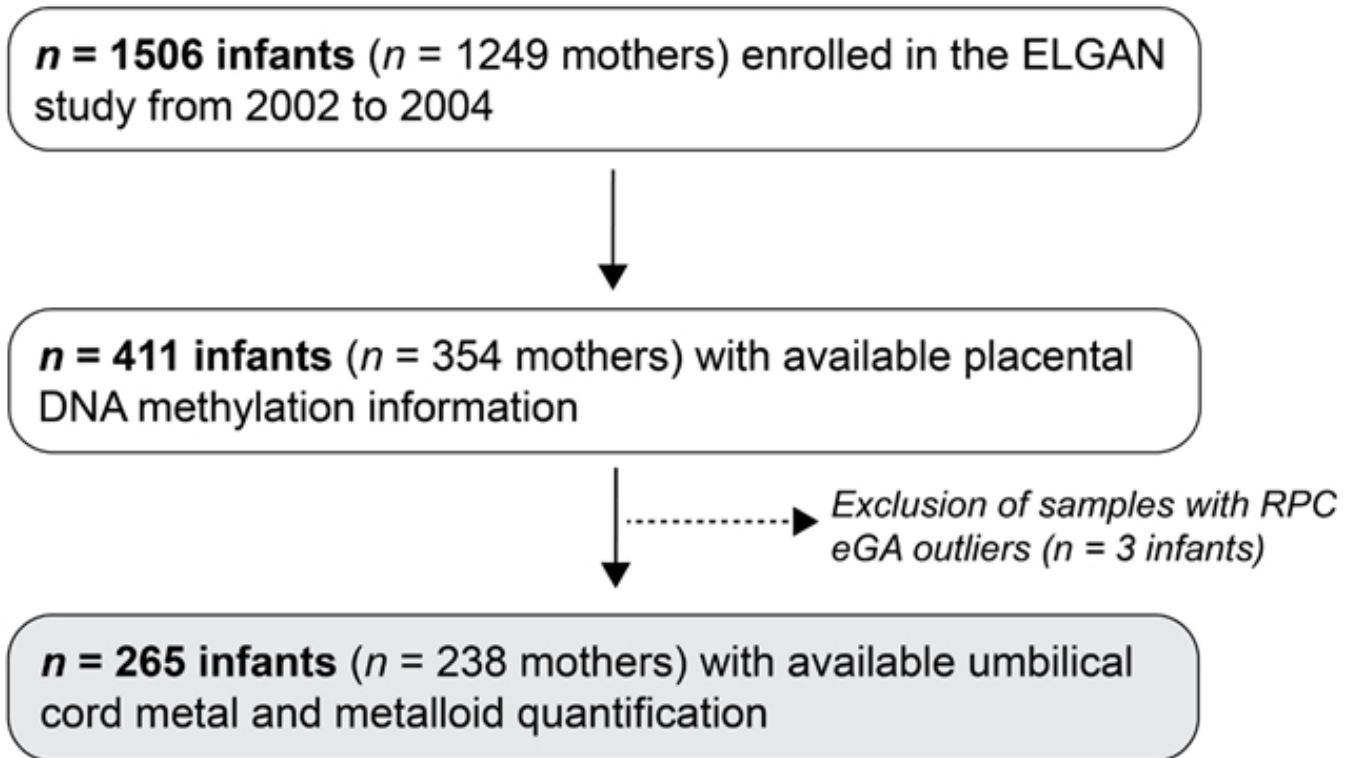
文章导读：

孕期环境暴露如何影响胎儿发育，一直是公共卫生领域的核心议题。金属污染物可通过胎盘屏障进入胎儿体内，而胎盘作为母胎之间的关键界面，其健康状况直接关系到胎儿发育。近年来，表观遗传时钟成为评估组织生物年龄的有力工具——它通过DNA甲基化水平来估算组织的生物学年龄，而非简单的日历年龄。

这项研究首次系统评估了产前金属暴露与胎盘表观遗传孕龄加速的关系，揭示了铜和锰对男婴胎盘表观遗传年龄的减速效应，并初步阐明了一些关键基因的甲基化改变可能是潜在的分子机制。这些发现强调了监测孕期环境污染物暴露的重要性，也为理解胎盘起源的健康与疾病提供了新的表观遗传学证据。

研究过程和结果

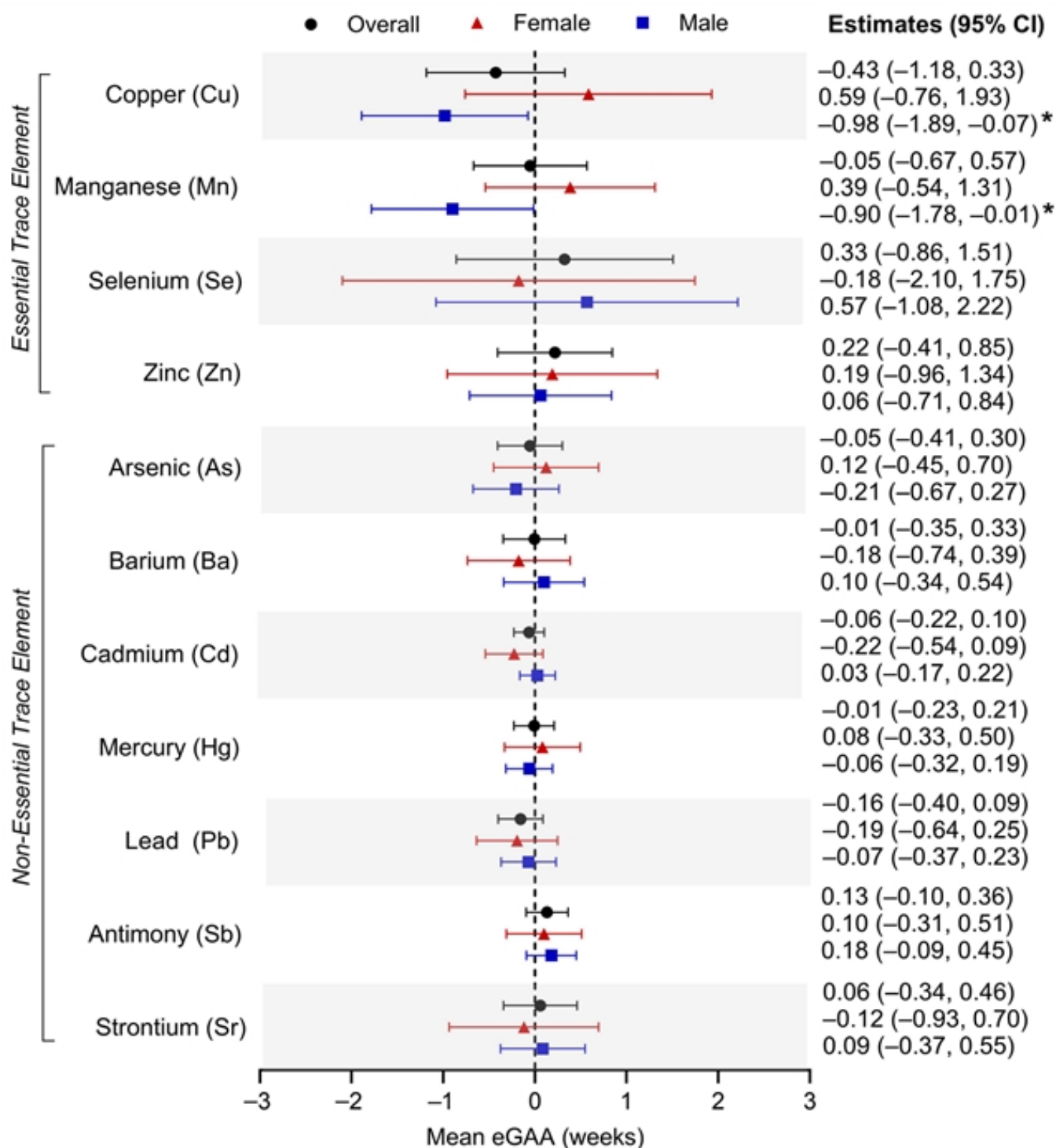
本研究基于美国极低胎龄新生儿研究（ELGAN队列），纳入265对母婴，检测了脐带组织中11种金属的浓度，并利用稳健胎盘时钟估算了胎盘的表观遗传孕龄加速（eGAA）。研究采用线性混合效应模型，并按婴儿性别分层分析。



1. 铜和锰与男婴胎盘表观遗传年龄减速显著相关

在整体样本中，11种金属的单一暴露与胎盘eGAA均无显著关联。但按性别分层后，结果发生了明显变化：在男婴中，脐带铜浓度每增加一个单位，胎盘eGA平均减速0.98周；同样在男婴中，锰暴露与eGA减速0.90周显著相关。而在女婴中，铜和锰均未显示显著关联。这意味着，产前金属暴露对胎盘表观遗传年龄的影响具有明显的性别特异性。

值得注意的是，铜和锰在脐带组织中的浓度本身并未表现出性别差异，说明这种性别特异性并非源于暴露水平的差异，而是男性和女性胎盘对相同暴露的生物学响应不同。



2.铜和锰暴露与特定基因的DNA甲基化改变相关

为了探索背后的分子机制，研究进一步分析了铜和锰暴露与RPC时钟所包含的558个CpG位点甲基化水平的关系。

铜暴露在男婴中与21个RPC CpG位点的甲基化显著相关，涉及18个基因。其中，RXRA基因的甲

基化改变尤为值得关注——RXRA是核受体，参与胎盘脂肪酸转运和滋养层分化调控。这是首次将铜暴露与RXRA信号通路联系起来。

锰暴露在男婴中与25个RPC CpG位点相关，涉及20个基因。经过多重检验校正后，以下四个位点仍保持显著：ARID3A, CRTCL1, GPR144, NXPH1。其中，ARID3A与胎盘炎症相关，而CRTCL1和NXPH1则与神经发育密切相关，提示锰暴露可能通过胎盘的表观遗传改变，间接影响胎儿的神经发育编程。

3.金属混合物整体效应不显著，但趋势值得关注

利用分位数g计算分析金属混合物的联合效应，结果显示：无论是全部11种金属的混合物，还是按必需/非必需金属分组的混合物，与胎盘eGAA均无统计学显著关联。

但在男婴中观察到趋势性变化：必需金属混合物（铜、锰、硒、锌）与eGA减速呈负向趋势（ $\beta = -0.07$ 周），其中锰和铜的贡献最大；而非必需金属混合物则呈现正向趋势（ $\beta = 0.12$ 周）。

这表明，金属之间的相互作用可能部分抵消了单一金属的效应，也提示未来研究需要更精细地解析混合物中各组分的协同与拮抗关系。

讨论与总结：

男婴胎盘对铜和锰暴露更为敏感，这可能与胎盘DNA甲基化模式的性别差异有关——既往研究显示，男性胎盘在常染色体区域的甲基化水平更高，且与胎龄相关的CpG位点数量是女性的15倍。这或许解释了为何男婴在极早产后面临更高的不良结局风险。

铜和锰的双刃剑效应值得警惕。两者都是人体必需的微量元素，但过量暴露可能带来负面影响。铜过量与妊娠糖尿病风险相关，锰过量则与神经毒性有关。本研究首次将锰暴露与胎盘CRTCL1、NXPH1等神经相关基因的甲基化改变联系起来，为后续研究提供了新方向。

研究也存在若干局限：ELGAN队列仅包含极早产儿（<28周），结果不能直接推广到足月妊娠；缺乏母亲饮食信息；脐带组织金属浓度仅能反映分娩时的单次暴露，未进行金属形态分析。未来研究应关注：孕期不同阶段的剂量-反应关系、性别特异性结果的表观遗传机制，以及胎盘eGA是否介导了产前金属暴露与远期神经退行性疾病风险之间的关联。

期刊介绍：

主编：Prof. Dr. Cord Brakebusch, The University of Copenhagen, Denmark

Dr. Alexander E. Kalyuzhny University of Minnesota, USA

Cells涵盖了与细胞生物学和生理学、分子生物学和生物物理学相关的所有主题。期刊已被Scopus, SCIE (Web of Science), PubMed, MEDLINE, PMC, CAPus / SciFinder, 等数据库收录。

2025 Impact Factor: 6.0

2025 CiteScore: 11.4

Time to First Decision: 15.5 Days

Acceptance to Publication: 2.8 Days

来源：Cells

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发