

PM_{2.5} 对高血压的跨代影响及可能机制

芦 茜, 刘 丹, 蒋嘉辉

重庆市中医院心血管病科 重庆

【摘要】 高血压是环境和遗传因素共同作用的结果, PM_{2.5} 可致高血压发生进展是近年研究的热点, 同时孕期或父源 PM_{2.5} 暴露对血压及心血管系统的影响越来越受到人们的关注, 其机制可能涉及氧化应激、宫内环境不良、表观遗传等跨代遗传学。本文重点就 PM_{2.5} 对高血压的影响、孕期 PM_{2.5} 暴露对子代高血压的影响、父源性 PM_{2.5} 暴露对子代高血压的影响以及可能的表观遗传机制进行综述, 为明确 PM_{2.5} 导致高血压的发病机制提供理论基础, 同时也为高血压的个体化治疗提供新的研究思路。

【关键词】 PM_{2.5}; 高血压; 表观遗传; 跨代遗传

【基金项目】 重庆市自然科学基金面上项目 (cstc2021jcyj-msxmX1183)

【收稿日期】 2025 年 11 月 15 日

【出刊日期】 2025 年 12 月 25 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20250571

The transgenerational effects of PM_{2.5} on hypertension and possible mechanisms

Xi Lu, Dan Liu, Jiahui Jiang

Department of Cardiovascular Diseases, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing

【Abstract】 Hypertension is a result of the combined effects of environmental and genetic factors. The progression of hypertension caused by PM_{2.5} has been a hot topic in recent studies, while the impact of prenatal or paternal PM_{2.5} exposure on blood pressure and cardiovascular systems are increasingly attracted public attention. The mechanisms may involve transgenerational inheritance through oxidative stress, adverse intrauterine environments, DNA methylation, lncRNAs, and so on. This article focuses on reviewing the effects of PM_{2.5} on hypertension, including its impact on offspring's hypertension during pregnancy, paternal PM_{2.5} exposure, and potential epigenetic mechanisms. It aims to provide a theoretical foundation for clarifying the pathogenesis of PM_{2.5}-induced hypertension and offer new research perspectives for personalized hypertension treatment.

【Keywords】 PM_{2.5}; Hypertension; Epigenetics; Transgenerational inheritance

原发性高血压是一种以动脉血压升高为主要症状的临床综合征, 高血压及其并发症已成为全球主要的致死因素和疾病负担因素^[1-2]。到 2025 年全球高血压患者将达 15 亿, 我国高血压人数亦将超过 3 亿。高血压是遗传因素和环境因素共同作用的结果, 其发病机制主要涉及自主神经系统功能紊乱、肾水钠代谢异常、血管张力及周围血管抵抗增加等。明确高血压的发病机制对于高血压的预防和控制具有重要意义。目前研究表明, 孕期以及父代暴露于环境因素, 均可导致子代心血管事件以及高血压的发生, 其机制与表观遗传学改变密切相关^[3-5]。因此, 本文将从以下几个方面综述 PM_{2.5} 对高血压的跨代影响及可能机制。

1 环境因素特别是 PM_{2.5} 对血压的影响

随着现代社会工业和技术的飞速发展, 环境污染对公共健康的影响日益严峻。流行病学表明长期和短期暴露空气污染与呼吸道、心血管疾病、肿瘤的发病率和死亡率密切相关^[6]。目前研究表明, 颗粒物是空气污染引起健康问题的最主要原因, 颗粒物对人体的影响与其空气动力学直径 (aerodynamic diameter, AD) 大小相关。可吸入细颗粒物 (PM₁₀) 的 AD 在 2.5~10μm, 可沉积在鼻腔和上呼吸道; 而可吸入细颗粒物 (PM_{2.5}) 和超细颗粒物 (PM_{0.1}) 的 AD 则分别小于 2.5μm 和 0.1μm, 可穿透肺泡进入血液循环从而发挥毒性作用^[6]。

PM_{2.5} 对血压的影响是近年研究的热点。美国癌症协会发现无论是否存在心血管基础病变, 长期慢性暴露于 PM_{2.5} 可致高血压的发生或加重, 心血管疾病的死

亡风险明显增高^[7]。一项基于 UK Biobank 队列的疾病轨迹分析, 对 168, 010 名高血压前期的患者随访 12 年发现, PM_{2.5} 浓度增高与“高血压前期-高血压-心血管疾病”这一疾病进展的风险明显相关^[8]。顾东风院士团队纳入 59456 例 China-PAR 项目(中国动脉粥样硬化性心血管疾病风险预测项目)中≥18 岁的无高血压参与者, 发现 PM_{2.5} 年平均暴露浓度每增加 10μg/m³, 高血压发病率增加 11%^[9]。这些研究表明 PM_{2.5} 与血压的升高有密切联系。目前 PM_{2.5} 影响高血压的确切机制尚不明确, 多项动物实验证实 PM_{2.5} 影响血压的可能机制包括氧化应激、交感神经的异常激活、DNA 损伤、表观遗传学改变等^[10-11]。

2 PM_{2.5} 孕期暴露对子代血压的影响

已有大量证据表明, 环境-心理-行为等多种压力源对亲代的影响可以导致子代的表型变异^[12]。当前的健康与疾病的发展起源(developmental origins of health and disease, DOHaD)假说成为已公共卫生政策的重要参考, 以确保母亲及儿童的健康。该学说提出生命阶段早期暴露会对后代健康产生不利影响, 并且这种影响甚至会持续好几代人^[13]。许多孕期不良因素, 如营养缺乏、免疫炎症、毒素、缺氧、高糖高脂饮食等, 均可使胎儿发育处于一个不良环境中, 并导致子代成年后高血压的发病率显著升高^[14-15]。孕期不良因素除了对当代血压产生影响外, 还可通过跨代遗传作用连续影响多代健康^[16-18]。研究发现, 孕期限限制蛋白饮食会导致 F1、F2 代血压持续升高同时伴有内皮功能紊乱, 其机制可能与 F1、F2 代血管对乙酰胆碱诱导的舒张功能降低以及 NO 合成降低有关, 该效应甚至可以传递到 F3 代, 并且伴有超氧化物水平的升高^[17]。孕期宫内灌注不足可引起 F1、F2 代子鼠在 1 月龄时左心室重量及容积增加^[18], 以及 6 月龄时血压显著升高。包括本课题组在内的研究表明, SD 大鼠 PM_{2.5} 孕期暴露可以通过影响子代血管内皮功能、尿钠排泄功能损害等导致子代血压增高, 伴有相应氧化应激水平的改变^[19]。

3 PM_{2.5} 父代暴露对子代血压的影响

一般认为胎儿在母体环境中发育, 受到多种因素影响, 包括发育阶段的宫内环境、体液交换、以及哺乳行为等, 因此父源性暴露对子代的获得性遗传更具直接意义。近几年科学家提出的健康和疾病的父系起源(paternal origins of health and disease, POHaD)理论是 DOHaD 理论的扩展, 对于指导父源性疾病有着重要意义^[20]。已有研究证实实在孕前父亲暴露于内分泌干扰物等环境污染物同样会对子代健康产生重要影响^[21-24]。

研究发现, 暴露于增塑剂邻苯二甲酸二环己酯(DCHP)的雄性小鼠, 其子代会出现糖耐量减低和胰岛素抵抗, 这一代际遗传可能与精子中的新型小 RNA(tsRNA/rsRNA)图谱改变相关^[22]。予以小鼠父源性无机砷暴露, 其子一代(F1)直至子三代(F3)的葡萄糖耐受、肝胰岛素抵抗等生长代谢指标具有不同的遗传效应以及性别差异^[23]。有研究报道, 将雄性和雌性小鼠 C57BL/6 亲代小鼠予以 PM_{2.5} 干预后, 其子代小鼠出现血压升高、胰岛素抵抗、糖耐量损害和血脂异常, 其机制可能与免疫微环境的变化有关^[24]。包括本课题组在内的研究亦证实, SD 大鼠 PM_{2.5} 父代暴露可以通过影响子代氧化应激水平改变、尿钠排泄功能损害等导致子代血压增高^[24-25]。

4 PM_{2.5} 对血压跨代影响的表观遗传学机制

父母环境暴露引起的获得性跨代遗传已成为生物科学研究的热点。多项研究表明, PM_{2.5} 对机体的跨代影响主要机制涉及表观遗传学改变。

4.1 表观遗传学

表观遗传学是指在 DNA 序列不变的前提下, 通过基因组修饰、使靶基因表达甚至个体表型发生变化^[26]。表观遗传可借由减数分裂、有丝分裂实现遗传, 但其又具一定的可逆性。其对靶基因的调控包括: (1)在转录水平: DNA 甲基化修饰、组蛋白修饰, 染色质重塑等。(2)在转录后水平: 非编码 RNA、微小和反义 RNA 等。目前高血压表观遗传的研究目前主要集中在靶基因的 DNA 甲基化, 组蛋白修饰和非编码 RNA 等^[27]。多项研究表明, PM_{2.5} 暴露可以诱导异常表观修饰、出现靶基因表达异常, 从而促进高血压的发生发展。

4.2 DNA 甲基化与高血压的关系

DNA 甲基化的发生受到是由 DNA 甲基转移酶的调控, 供体甲基连接于胞嘧啶环第 5 位 C 原子, 进而形成 5-甲基胞嘧啶。DNA 高度甲基化通常使基因表达沉默, 去甲基化则与靶基因的转录激活显著相关。因此转录激活基因的启动子区域的 CpG 岛一般是非甲基化状态的。通常情况下, CpG 岛除在启动子区呈现一定程度的非甲基状态, 其余区域的甲基化水平一般高达 90%。血压调节相关基因启动子甲基化或去甲基化程度改变, 可影响相应酶和受体的表达, 最终引起血压的变化。有研究表明: 对比高血压患者和健康人群全基因组 DNA 甲基化芯片分析发现, 高血压组全基因组 DNA 甲基化水平降低; 筛选出甲基化差异表达的基因输卵管糖蛋白、羧肽酶和硫酸酯酶 I 均可能和血压升高相关^[28]。较正常血压组, 汉族男性高血压患者的 2-5 号位

点的甲基化水平显著降低,提示 CpG2-5 甲基化状态可能是男性罹患高血压的预测因子^[29]。肾素-血管紧张素系统作为体内调节血压的重要机制,通过血管紧张素II受体(ATR)使外周小动脉收缩,增加醛固酮分泌、升高血压。动物实验证实:孕期低蛋白饮食可引发大鼠肾上腺中血管紧张素II型1b受体(ATR1b)基因启动子区的低甲基化,导致肾上腺 ATR1b 表达上升,上调肾上腺对血管紧张素反应性,最终促使血压升高^[30]。孕期低蛋白饮食亦会导致子代肾脏的 ACE 基因启动子区域中 CpG 岛的低甲基化、进而增加 ACE 的 mRNA 的表达^[31],提示母体的低营养状态可能通过甲基化程度改变导致其子代易患高血压。

目前已有大量的研究证实 DNA 甲基化修饰在 PM_{2.5} 暴露对机体影响中发挥重要作用^[32-33]。国内学者招募 26 名健康志愿者,发现短期暴露于 PM_{2.5} (24h 或 48h),即可通过凝血、氧化应激和系统性炎症途径介导人体表观遗传年龄增加^[34]。同样,一项关于 36 名健康大学生的纵向研究表明,短期暴露于 PM_{2.5} 可以导致血压增高,并与 ACE 蛋白和 ACE 甲基化显著相关^[35]。队列研究发现,父代 PM_{2.5} 暴露可通过改变精子 DNA 甲基化修饰改变,进而介导子代出生结局改变^[36]。美国心脏协会随访了 1293 名母亲及其子女,发现母亲孕期暴露于高浓度 PM_{2.5} 的环境中,其后代在童年时期发生血压增高以及颈动脉内膜-中膜厚度增加的风险更高,且可能与 DNA 甲基转移酶基因型以及新生儿时期跳跃基因 LINE-1 和 Alu 甲基化水平减低相关^[37]。以上研究提示,PM_{2.5} 暴露可通过 DNA 甲基化修饰改变这一途径促进高血压的发生进展。

4.3 组蛋白修饰与高血压的关系

染色体中的组蛋白 N 端可发生如甲基化、乙酰化、磷酸化等多种修饰,进而参与基因表达调控。它们构成一个复杂的调控网络,称为组蛋白密码。组蛋白乙酰化是降低组蛋白正电荷,易于 DNA 构象展开及核小体松弛,进而增加与 DNA 的斥力,使得 DNA 变得疏松,促进 DNA 与转录因子和辅激活因子的接触,从而导致基因转录激活^[38]。通常转录活性区域的组蛋白乙酰化程度较高,而转录抑制的染色质区域则通常是低乙酰化态的组蛋白富集较多。研究表明,乙酰化态的组蛋白沉积可上调 ACE 基因表达,使血管紧张素II表达增加,血压升高^[39]。低甲基化与高度乙酰化富集共同作用,可使肺动脉血管平滑肌细胞凋亡减弱、过度增殖,使血管发生重塑,进而使得血压升高。而给抗氧化应激药物,可影响 ACEI 启动子区域组蛋白的脱乙酰化作用,进而

调节 ACEI 的表达、降低后代高血压、减轻肾脏损伤^[39]。

循证医学研究表明,PM_{2.5} 可导致组蛋白修饰水平改变^[40-41],并导致机体炎症指标等改变。动物实验发现,PM_{2.5} 暴露可致大鼠肺组织组蛋白乙酰化水平增高^[42]。将 C57BL/6 小鼠孕期暴露于 PM_{2.5} 后,子代小鼠可出现明显的低出生体重以及成年后的心肌肥厚,伴有组蛋白乙酰转移酶和乙酰化组蛋白 3 赖氨酸 9 (H3K9-9AC) 水平升高;以及典型肥厚基因如 α -MHC 和 β -MHC 的表达升高。PM_{2.5} 暴露组在 GATA 结合蛋白 4 (GATA4) 和心肌细胞增强因子 2C (Mef2c) 启动子区附近的 H3K9ac 水平上升,表明组蛋白乙酰化修饰在 PM_{2.5} 导致子代心肌肥厚的编程中发挥重要作用^[43]。以上研究提示,PM_{2.5} 暴露可通过改变组蛋白修饰水平这一途径促进高血压的发生进展。

4.4 非编码 RNA 与高血压的关系

非编码 RNA 包括短链与长链非编码 RNA。常见短链非编码 RNA 包括:

siRNA、miRNA 等。短链非编码 RNA 可诱发染色质结构改变并介导 mRNA 降解,决定细胞分化等;200-100,000nt 间长链非编码 RNA (lncRNAs) 可于染色质水平通过与 DNA 甲基化和组蛋白修饰相互作用进而调控基因表达。miRNA 可与 mRNA 的 3'非翻译区结合抑制靶基因翻译。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAS) 通过调节血容量、心脏收缩能力和血管阻力来调控血压。研究发现,RAS 通路的众多信号分子都受到 miRNA 的调控,编码 AT1R 的血管紧张素原受体 1 (AGTR1) 基因受 miR-155 调控,高血压患者的 miR-155 与 AGTR1 结合减少、导致更高的 AGTR1 表达,触发高血压的发生^[44]。Romero 等发现通过调节 miRNA-21 表达可实现对 AGT 信号调节及醛固酮分泌调控;miRNA-124、135a 亦被证实可抑制 NR322mRNA 的翻译过程,抑制盐皮质激素的作用,降低水钠潴留,进而影响血压^[45]。

lncRNAs 在基因表达各阶段、各细胞周期时段均具有调节作用。lncRNAs 的功能远未完全阐明,现有证据已证明 lncRNAs 对血压的调控发挥了重要作用。大量血压相关的位点通过 GWAS 研究被鉴定出来,比如 lncRNA CDKN2B-AS1 基因的 4 个单核苷酸多态性 (rs10757274、rs2383207、rs10757278、rs1333049) 等^[46]。基于全转录组的研究发现,与 Wistar-Kyoto 相比,SHR 主动脉中有 68 个上调 lncRNA,167 个下调 lncRNA,它们可能涉及高血压的血管重构^[47]。

循证医学发现,父亲暴露于真实环境中的 PM_{2.5},

其后代男性可出现原发性性腺功能减退的跨代效应, 此现象呈现性别特异性。进一步通过动物模型验证, 发现 miR6240 和 piR016061 这两种小 RNA (sRNA) 在介导这些跨代效应中发挥了关键作用^[48]。动物实验发现, microRNA-206 可能联合白细胞介素 (IL) -4、IL-13 和干扰素- γ (INF- γ) 参与了 PM_{2.5} 刺激的哮喘诱导的肺动脉高压^[49]。小鼠 PM_{2.5} 暴露可促进肺损伤, 其肺组织小细胞外囊泡 (sEV) 相关的 miR421 释放增加, 从而抑制 ACE2, 并诱导心肌细胞凋亡和心功能不全^[50]。

5 预防和干预环境污染物对子代不利影响的方式

环境和生活方式不仅影响亲代的健康, 还有可能通过表观遗传修饰改变对后代造成影响。因此, 在孕前针对性采取预防和干预措施是必要的。有学者通过人群的关联分析研究发现健康饮食可能会积极地塑造人类精子表观遗传特征和未来后代健康的规划。2011 年, Hardy 等提出了表观遗传饮食概念^[51], 指的是饮食中摄入的所有具有表观遗传修饰保护作用的化合物, 包括叶酸、异硫氰酸酯、异黄酮、白藜芦醇、姜黄素和茶多酚等。叶酸对正常的胚胎发育至关重要, 目前大多数研究集中在怀孕期间叶酸缺乏的影响, 同时叶酸是 DNA 甲基化单碳基转移的重要介质, 甲基供体的饮食供应可以改变精子中的表观遗传重编程从而改善妊娠结局。研究报道, PM_{2.5} 暴露可导致斑马鱼胚胎中 CCGG 位点的 DNA 低甲基化和超甲基化变化, 继发心脏缺陷; 补充叶酸可减弱这一 DNA 甲基化水平改变, 并抵消 PM_{2.5} 降低的 SAM/SAH 比值, 保护斑马鱼胚胎免受 PM_{2.5} 的心脏发育毒性^[52]。同时, 已有证据表明微量营养素的摄入、运动等生活方式改变减轻子代表观遗传的负面影响^[53]。这些发现使我们得出假设, 孕前健康的生活方式和补充营养素等方式可以改善环境污染物对后代造成的损害。

6 总结与展望

PM_{2.5} 与人群疾病影响关系密切, 特别是心血管系统, 如高血压、冠心病等。本文中我们讨论了 PM_{2.5} 对血压以及跨代血压的影响, 以及可能的机制, 一定程度上揭示了环境因素通过表观遗传学机制进行跨代传递。目前已有相当多的研究讨论了子宫内环境暴露对后代健康的作用, 近期父系通过精子表观遗传对子代影响的研究日益增多, 提示了孕前父母亲代 PM_{2.5} 暴露对子代健康同样非常重要。更好地了解生命早期暴露对后代的影响对于 PM_{2.5} 的风险评估非常重要。这些研究成果可以用于量化污染的健康效益, 计算“污染导致的后代疾病负担”, 推动政府制定更严格的空气质量管理标

准和法规。并且有利于指导精准的公共卫生干预: 对重污染地区的育龄夫妇, 实施针对性的健康宣教和防护措施, 改善高血压等心血管疾病的发病率。同时未来可能通过对父母的环境暴露史进行评估, 或检测新生儿脐带血中的特定表观遗传标志物, 来预测个体未来发生高血压等代谢性疾病的风险, 实现“生命早期风险预测与早期筛查”。

鉴于目前用于跨代动物模型中研究的 PM_{2.5} 暴露方案部分依赖于较高的剂量, 同时能从关于 PM_{2.5} 的跨代效应中获得的剂量提示的信息太少, 使得这些发现在推及到人群健康时需要更为谨慎。未来仍需通过流行病学研究验证动物模型中的发现, 并且需要对表观遗传分子机制和进行深入研究, 这一方向的研究有助于制定预防策略和提高后代的健康水平, 为从根本上降低人群的高血压发病率、改善慢病患者长期健康水平夯实理论基础。

高血压作为多基因复杂类疾病, 须综合 GWAS、信号传导学、生物信息学、表观遗传学等多学科研究方法, 以更加开阔思维、全面认识去探讨其发病机制。本综述所提到的环境因素通过表观遗传学在高血压中的作用, 还远未涉及遗传学的核心内容, 这一新兴的研究方向对研究高血压这类多基因复杂类疾病的发生机制有着重要的助推作用, 同时也为高血压诊治提供新思路, 为个体化精准治疗提供支撑。

参考文献

- [1] GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25): 2982-3021.
- [2] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct; 20(10): 795-820.
- [3] Cao N, Lan C, Chen C, Xu Z, Luo H, Zheng S, Gong X, Ren H, Li Z, Qu S, Yu C, Yang J, Jose PA, Chen Y, Wu G, Hu C, Yu J, Zeng C. Prenatal Lipopolysaccharides Exposure Induces Transgenerational Inheritance of Hypertension. *Circulation*. 2022 Oct 4;146(14): 1082-1095.
- [4] Kawarazaki W, Fujita T. Kidney and epigenetic mechanisms of salt-sensitive hypertension. *Nat Rev*

- Nephrol. 2021 May;17(5): 350-363.
- [5] Hu C, Tao Y, Deng Y, Cai Q, Ren H, Yu C, Zheng S, Yang J, Zeng C. Paternal long-term PM_{2.5} exposure causes hypertension via increased renal AT1R expression and function in male offspring. *Clin Sci (Lond)*, 2021 Nov 26;135(22): 2575-2588.
- [6] Zhu W, Al-Kindi SG, Rajagopalan S, Rao X. Air Pollution in Cardio-Oncology and Unraveling the Environmental Nexus: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2024 Jun 18;6(3): 347-362.
- [7] Fuks KB, Weinmayr G, Basagaña X, Gruziova O, Hampel R, Oftedal B, Sørensen M, Wolf K, Aamodt G, Aasvang GM, Aguilera I, Becker T, Beelen R, Brunekreef B, Caracciolo B, Cyrus J, Elosua R, Eriksen KT, Foraster M, Fratiglioni L, Hilding A, Houthuijs D, Korek M, Künzli N, Marrugat J, Nieuwenhuijsen M, Östenson CG, Penell J, Pershagen G, Raaschou-Nielsen O, Swart WJR, Peters A, Hoffmann B. Long-term exposure to ambient air pollution and traffic noise and incident hypertension in seven cohorts of the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *Eur Heart J*, 2017, 38(13): 983-990.
- [8] Zhang S, Qian ZM, Chen L, Zhao X, Cai M, Wang C, Zou H, Wu Y, Zhang Z, Li H, Lin H. Exposure to Air Pollution during Pre-Hypertension and Subsequent Hypertension, Cardiovascular Disease, and Death: A Trajectory Analysis of the UK Biobank Cohort. *Environ Health Perspect*, 2023 Jan;131(1): 17008.
- [9] Huang K, Yang X, Liang F, Liu F, Li J, Xiao Q, Chen J, Liu X, Cao J, Shen C, Yu L, Lu F, Wu X, Zhao L, Wu X, Li Y, Hu D, Huang J, Liu Y, Lu X, Gu D. Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Hypertension Incidence in China. *Hypertension*, 2019, 73(6): 1195–1201.
- [10] Sagheer U, Al-Kindi S, Abohashem S, Phillips CT, Rana JS, Bhatnagar A, Gulati M, Rajagopalan S, Kalra DK. Environmental Pollution and Cardiovascular Disease: Part 1 of 2: Air Pollution. *JACC Adv*, 2023 Dec 28;3(2):100805.
- [11] Chen R, Li H, Cai J, Wang C, Lin Z, Liu C, Niu Y, Zhao Z, Li W, Kan H. Fine particulate air pollution and the expression of microRNAs and circulating cytokines relevant to inflammation, coagulation, and vasoconstriction. *Environ Health Perspect*, 2018 Jan 17;126(1): 017007.
- [12] Nilsson EE, Sadler-Riggelman I, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenet*, 2018 Jul 17;4(2):dvy016.
- [13] Hagemann E, Silva D T, Davis J A, Gibson L Y, Prescott S L. Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD): The importance of life-course and transgenerational approaches. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Dec;40:3-9.
- [14] Been JV, Kramer BW, Zimmermann LJ. In utero and early-life conditions and adult health and disease. *N Engl J Med*, 2008 Oct 2;359(14):1523-1524.
- [15] Sherman SB, Sarsour N, Salehi M, Schroering A, Mell B, Joe B, Hill JW. Prenatal androgen exposure causes hypertension and gut microbiota dysbiosis. *Gut Microbes*, 2018;9(5): 400-421.
- [16] Tain YL, Hsu CN. Interplay between maternal nutrition and epigenetic programming on offspring hypertension. *J Nutr Biochem*, 2024 May;127: 109604.
- [17] Ponzio BF, Carvalho MH, Fortes ZB, do Carmo Franco M. Implications of maternal nutrient restriction in transgenerational programming of hypertension and endothelial dysfunction across F1-F3 offspring. *Life Sci*. 2012 Apr 20;90(15-16): 571-577.
- [18] Master JS, Zimanyi MA, Yin KV, Moritz KM, Gallo LA, Tran M, Wlodek ME, Black MJ. Transgenerational left ventricular hypertrophy and hypertension in offspring after uteroplacental insufficiency in male rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014 Nov;41(11):884-890.
- [19] Ye Z, Lu X, Deng Y, Wang X, Zheng S, Ren H, Zhang M, Chen T, Jose PA, Yang J, Zeng C. In utero exposure to fine particulate matter causes hypertension due to impaired renal dopamine D1 receptor in offspring. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 148-159.
- [20] Soubry A. POHaD: why we should study future fathers. *Environmental Epigenetics*, 2018, 4(2): dvy007.
- [21] Sun J, Teng M, Zhu W, Leung KMY, Wu F. Paternal Inheritance Is an Important, but Overlooked, Factor Affecting the Adverse Effects of Microplastics and Nanoplastics on Subsequent Generations. *J Agric Food Chem*, 2023 Jan 18;71(2): 991-993.
- [22] Liu J, Shi J, Hernandez R, Li X, Konchadi P, Miyake Y, Chen Q, Zhou T, Zhou C. Paternal phthalate exposure-elicited offspring metabolic disorders are associated with

- altered sperm small RNAs in mice. *Environ Int.* 2023 Feb;172:107769.
- [23] Gong Y, Xue Y, Li X, Zhang Z, Zhou W, Marcolongo P, Benedetti A, Mao S, Han L, Ding G, Sun Z. Inter- and Transgenerational Effects of Paternal Exposure to Inorganic Arsenic. *Adv Sci (Weinh)*, 2021 Feb 18;8(7): 2002715.
- [24] Zhang J, Zeng X, Du X, Pan K, Song L, Song W, Xie Y, Zhao J. Parental PM_{2.5} Exposure-Promoted Development of Metabolic Syndrome in Offspring Is Associated With the Changes of Immune Microenvironment. *Toxicol Sci*, 2019 Aug 1;170(2): 415-426.
- [25] 陈婷婷, 李晓龙, 芦茜, 王新全, 曾春雨, 周林. 父代大鼠长期暴露大气细颗粒物对子代血压及尿钠排泄的影响. *第三军医大学学报*, 2016, 38(4): 374-379.
- [26] Bhat KP, Ümit Kaniskan H, Jin J, Gozani O. Epigenetics and beyond: targeting writers of protein lysine methylation to treat disease. *Nat Rev Drug Discov*, 2021 Apr;20(4): 265-286.
- [27] Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. *Transl Res*, 2015 Jan; 165(1): 154-165.
- [28] Bai C, Su M, Zhang Y, Lin Y, Sun Y, Song L, Xiao N, Xu H, Wen H, Zhang M, Ping J, Liu J, Hui R, Li H, Chen J. Oviductal Glycoprotein 1 Promotes Hypertension by Inducing Vascular Remodeling Through an Interaction With MYH9. *Circulation*, 2022 Nov;146(18): 1367-1382.
- [29] Bayoumy NMK, El-Shabrawi MM, Leheta OF, Omar HH. alpha-Adducin gene promoter DNA methylation and the risk of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(8): 764-768.
- [30] Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, Clark AJ. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res*, 2007 Mar 2;100(4): 520-526.
- [31] Pei F, Wang X, Yue R, Chen C, Huang J, Huang J, Li X, Zeng C. Differential expression and DNA methylation of angiotensin type 1A receptors in vascular tissues during genetic hypertension development. *Mol Cell Biochem*, 2015 Apr;402(1-2): 1-8.
- [32] Ghazi T, Naidoo P, Naidoo RN, Chuturgoon AA. Prenatal Air Pollution Exposure and Placental DNA Methylation Changes: Implications on Fetal Development and Future Disease Susceptibility. *Cells*. 2021 Nov 5;10(11): 3025.
- [33] Ferrari L, Carugno M, Bollati V. Particulate matter exposure shapes DNA methylation through the lifespan. *Clin Epigenetics*. 2019 Aug 30;11(1): 129.
- [34] Gao X, Huang J, Cardenas A, Zhao Y, Sun Y, Wang J, Xue L, Baccarelli AA, Guo X, Zhang L, Wu S. Short-Term Exposure of PM_{2.5} and Epigenetic Aging: A Quasi-Experimental Study. *Environ Sci Technol*, 2022 Oct 18;56(20): 14690 -14700.
- [35] Wang C, Chen R, Cai J, Shi J, Yang C, Tse LA, Li H, Lin Z, Meng X, Liu C, Niu Y, Xia Y, Zhao Z, Kan H. Personal exposure to fine particulate matter and blood pressure: A role of angiotensin converting enzyme and its DNA methylation. *Environ Int*, 2016 Sep;94: 661-666.
- [36] Cheng Y, Feng J, Wang J, Zhou Y, Bai S, Tang Q, Li J, Pan F, Xu Q, Lu C, Wu W, Xia Y. Alterations in sperm DNA methylation may as a mediator of paternal air pollution exposure and offspring birth outcomes: Insight from a birth cohort study. *Environ Res*, 2024 Mar 1;244:117941.
- [37] Breton CV, Yao J, Millstein J, Gao L, Siegmund KD, Mack W, hitfield-Maxwell L, Lurmann F, Hodis H, Avol E, Gilliland FD. Prenatal Air Pollution Exposures, DNA Methyl Transferase Genotypes, and Associations with Newborn LINE1 and Alu Methylation and Childhood Blood Pressure and Carotid Intima-Media Thickness in the Children's Health Study. *Environ Health Perspect*, 2016 Dec;124(12):1905-1912.
- [38] Bhat KP, Ümit Kaniskan H, Jin J, Gozani O. Epigenetics and beyond: targeting writers of protein lysine methylation to treat disease. *Nat Rev Drug Discov*, 2021 Apr;20(4): 265-286.
- [39] Xiao H, Wen Y, Pan Z, Shangguan Y, Qin J, Tan Y, Jiang H, Li B, Zhang Q, Chen L, Wang H. Increased H3K27ac level of ACE mediates the intergenerational effect of low peak bone mass induced by prenatal dexamethasone exposure in male offspring rats. *Cell Death Dis*, 2018 May 29;9(6): 638.
- [40] Zheng Y, Sanchez-Guerra M, Zhang Z, Joyce BT, Zhong J, Kresovich JK, Liu L, Zhang W, Gao T, Chang D, Osorio-Yanez C, Carmona JJ, Wang S, McCracken JP, Zhang X, Chervona Y, Díaz A, Bertazzi PA, Koutrakis P, Kang CM, Schwartz J, Baccarelli AA, Hou L. Traffic-derived

- particulate matter exposure and histone H3 modification: A repeated measures study. *Environ Res*, 2017 Feb;153: 112-119.
- [41] Liu C, Xu J, Chen Y, Guo X, Zheng Y, Wang Q, Chen Y, Ni Y, Zhu Y, Joyce BT, Baccarelli A, Deng F, Zhang W, Hou L. Characterization of genome-wide H3K27ac profiles reveals a distinct PM_{2.5}-associated histone modification signature. *Environ Health*. 2015 Aug 15;14:65.
- [42] Ding R, Jin Y, Liu X, Zhu Z, Zhang Y, Wang T, Xu Y. H3K9 acetylation change patterns in rats after exposure to traffic-related air pollution. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016 Mar;42:170-175.
- [43] Wu X, Pan B, Liu L, Zhao W, Zhu J, Huang X, Tian J. In utero exposure to PM_{2.5} during gestation caused adult cardiac hypertrophy through histone acetylation modification. *J Cell Biochem*. 2019 Mar;120(3): 4375-4384.
- [44] Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant GR, Deutsch S, Elton TS, Hatzigeorgiou AG, Antonarakis SE. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet*, 2007 Aug;81(2): 405-413.
- [45] Romero DG, Plonczynski MW, Carvajal CA, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Microribonucleic acid-21 increases aldosterone secretion and proliferation in H295R human adrenocortical cells. *Endocrinology*, 2008 May;149(5): 2477-2483.
- [46] Bayoglu B, Yuksel H, Cakmak HA, Dirican A, Cengiz M. Polymorphisms in the long non-coding RNA CDKN2B-AS1 may contribute to higher systolic blood pressure levels in hypertensive patients. *Clin Biochem*, 2016 Jul;49(10-11): 821- 827.
- [47] Schlosser K, Hanson J, Villeneuve PJ, Dimitroulakos J, McIntyre L, Pilote L, Stewart DJ. Assessment of Circulating LncRNAs Under Physiologic and Pathologic Conditions in Humans Reveals Potential Limitations as Biomarkers. *Sci Rep*, 2016 Nov 18;6:36596.
- [48] Wei X, Zhang Z, Gu Y, Zhang R, Huang J, Li F, He Y, Lu S, Wu Y, Zeng W, Liu X, Liu C, Liu J, Ao L, Shi F, Chen Q, Lin Y, Du J, Jin G, Xia Y, Ma H, Zheng Y, Huo R, Cao J, Shen H, Hu Z. Inter- and trans-generational impacts of real-world PM_{2.5} exposure on male-specific primary hypogonadism. *Cell Discov*, 2024 Apr 23;10(1): 44.
- [49] Li S, Ma X, Xie J, Yan X, Sun W. MicroRNA-206, IL-4, IL-13, and INF- γ levels in lung tissue and plasma are increased by the stimulation of particulate matter with a diameter of $\leq 2.5 \mu\text{m}$, and are associated with the poor prognosis of asthma induced pulmonary arterial hypertension patients. *Clin Exp Hypertens*, 2021 Feb 17;43(2):181-188.
- [50] Wang H, Wang T, Rui W, Xie J, Xie Y, Zhang X, Guan L, Li G, Lei Z, Schiffelers RM, Sluijter JPG, Xiao J. Extracellular vesicles enclosed-miR-421 suppresses air pollution (PM_{2.5})-induced cardiac dysfunction via ACE2 signalling. *J Extracell Vesicles*, 2022 May;11(5):e12222.
- [51] Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*, 2011 Aug;3(4):503-518.
- [52] Jiang Y, Li J, Ren F, Ji C, Aniaqu S, Chen T. PM_{2.5}-induced extensive DNA methylation changes in the heart of zebrafish embryos and the protective effect of folic acid. *Environ Pollut*, 2019 Dec;255(Pt 3):113331.
- [53] Saito T, Whatmore P, Taylor JF, Fernandes JMO, Adam AC, Tocher DR, Espe M, Skjærven KH. Micronutrient supplementation affects DNA methylation in male gonads with potential intergenerational epigenetic inheritance involving the embryonic development through glutamate receptor-associated genes. *BMC Genomics*, 2022 Feb 10;23(1):115.
- 版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS