

· 基础研究 ·

双酚S暴露对小鼠脑-肠-菌轴神经递质代谢稳态的影响

邓媛媛¹, 王 军², 姚佳希¹, 余 静¹, 陈旭锋³, 高 蓉^{1*}

¹南京医科大学公共卫生学院卫生检验学系, ²毒理学系, 江苏 南京 211166; ³南京医科大学第一附属医院急诊医学中心, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨双酚S(bisphenol S, BPS)暴露对小鼠脑-肠-菌轴神经递质代谢稳态的影响。方法:通过皮下注射建立C57BL/6J雄性小鼠BPS亚慢性暴露模型,基于UHPLC-MS/MS液质联用技术检测前额皮层、血清和肠中色氨酸与酪氨酸通路神经递质的水平;通过16S rRNA基因测序分析技术检测小鼠肠道菌群的表达。结果:BPS暴露引起小鼠前额皮层、血清和肠道中色氨酸与酪氨酸通路多种神经递质代谢紊乱:色氨酸通路中,与对照组小鼠相比,BPS组小鼠前额皮层、血清及肠道中的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量降低,3-羟基犬尿氨酸(3-HK)在皮层与血清中显著上升;酪氨酸通路中,BPS暴露组小鼠前额皮层中左旋多巴(L-dopa)、多巴胺(dopamine, DA)水平明显上升,而在肠道中显著降低。此外,BPS暴露小鼠肠道菌群出现区别于对照小鼠的差异性分布,且不动杆菌属、乳杆菌属和一种未分类的梭菌属在两组间比较具有显著性差异。结论:BPS暴露可通过脑-肠轴影响中枢及外周色氨酸通路与酪氨酸通路神经递质代谢,同时可造成肠道菌群紊乱。

[关键词] 双酚S;脑-肠轴;肠道菌群;液质联用技术

[中图分类号] R373.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)05-663-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20200509

Bisphenol S exposure affected the mice neurotransmitter metabolism homeostasis through the brain-gut-microbiota axis

DENG Yuanyuan¹, WANG Jun², YAO Jiayi¹, YU Jing¹, CHEN Xufeng³, GAO Rong^{1*}

¹Department of Hygienic Analysis, ²Department of Toxicology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ³Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of bisphenol S (BPS) exposure on the homeostasis of neurotransmitter metabolism in the mice brain-gut-microbiota axis. **Methods:** A subchronic BPS exposure model using male C57BL/6J mice was established. The neurotransmitters in tryptophan and tyrosine pathways in the prefrontal cortex, serum and intestine were detected with UHPLC-MS/MS. The gut microbiota analysis was detected based on 16S rRNA gene sequencing. **Results:** BPS exposure resulted in neurotransmitter metabolism disorders of tryptophan and tyrosine pathways in the mice prefrontal cortex, serum and intestine. In the tryptophan pathway, when compared with the control group, 5-HT was decreased in the prefrontal cortex (PFC), serum and intestine of the BPS-exposed group, while 3-HK was greatly increased in the PFC and serum. In the tyrosine pathway, BPS exposure significantly increased L-dopa and DA levels in the PFC, but decreased the counterparts in the intestine. Additionally, BPS exposure led to a differential distribution of gut microbiota in BPS-exposure mice. In the genus level, the *Acinetobacter*, *Lactobacillus* and an *unclassified_Clostridiales* exerted great differences between the two groups. **Conclusion:** BPS exposure can affect central and peripheral neurotransmitter metabolism in tryptophan pathway and tyrosine pathway through the brain-gut axis. Additionally, BPS exposure caused gut microbiota disturbance.

[Key words] bisphenol S; brain-gut axis; gut microbiota; UHPLC-MS/MS

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05): 663-668]

[基金项目] 国家自然科学基金(81773484)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: gaorong@njmu.edu.cn

近年来,神经精神疾病发病率逐年增加,阿尔茨海默病、帕金森病、焦虑和抑郁等受到社会广泛关注。环境暴露危害作为其中重要的致病因素,成为近年环境、毒理等领域的研究重点^[1]。作为环境内分泌干扰物双酚A(bisphenol A, BPA)最常见的替代物之一,双酚S(bisphenol S, BPS)被大量应用于热敏纸、塑料和环氧树脂制造中的显色剂,人体易通过皮肤进行接触,其对机体产生的神经毒性也成为近年来公共卫生领域研究的热点^[2]。

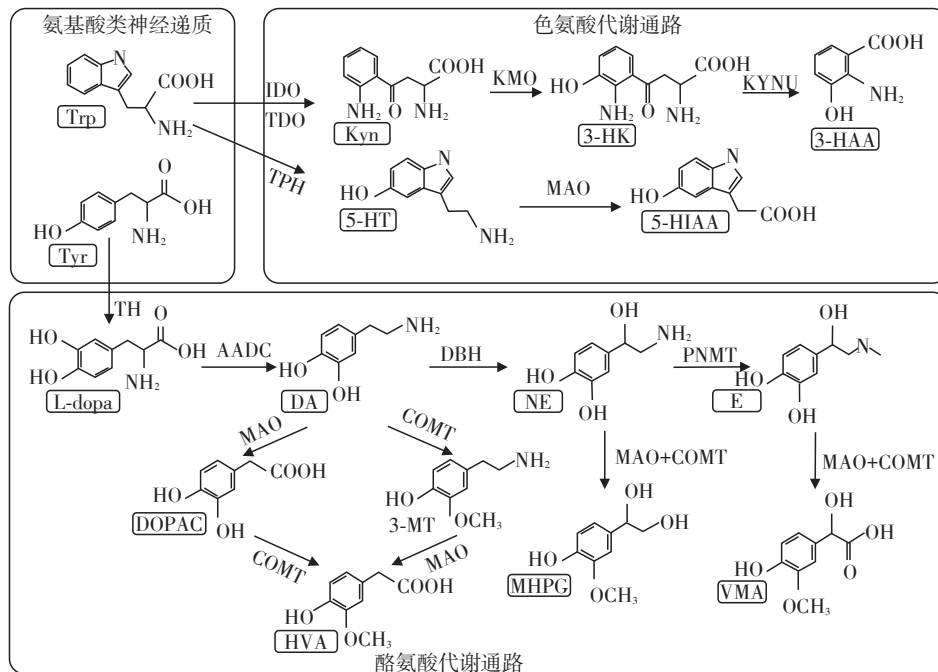
色氨酸通路和酪氨酸通路(代谢通路图见图1)作为2条关键的神经递质代谢通路,在神经精神疾病的发生发展中扮演重要角色^[3-4]。目前已有研究表明,BPS暴露同样会对机体产生神经毒性,造成脑中神经递质代谢紊乱^[5]。同时,肠道菌群可通过肠-脑

轴自下而上对大脑活动产生影响,在阿尔兹海默病、帕金森病、抑郁等神经精神疾病中被一一证实^[6-7]。与大量BPA的研究相比,关于BPS神经毒性作用的研究仍十分有限且机制不明。本研究通过建立小鼠BPS亚慢性暴露模型,以脑-肠轴为切入点,应用代谢组学与16S rRNA基因测序多组学联合研究BPS的神经毒性作用及其潜在机制,以为双酚类化学物暴露导致的神经退行性及精神性疾病样改变提供干预依据。

1 材料和方法

1.1 材料

实验选择20只6周龄无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级健康C57BL/6J品系雄性小鼠



色氨酸(tryptophan, Trp)、犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)、3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenine, 3-HK)、3-羟基邻氨基苯甲酸(3-hydroxyanthranilic acid, 3-HAA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、5-羟基吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)、酪氨酸(Tyrosine, Tyr)、左旋多巴(L-dopa)、多巴胺(dopamine, DA)、3,4-二羟基苯乙酸(3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC)、3-甲氧酪胺(3-methoxytyramine, 3-MT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)、3-甲氧基-4-羟苯乙二醇(3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol, MHPG)、尿香草杏仁酸(vanillylmandelic acid, VMA)和高香草酸(homovanillic acid, HVA)。

图1 神经递质代谢示意图

Figure 1 Schematic diagram of neurotransmitter metabolism in Trp and Tyr pathways

(上海斯莱克实验动物有限公司)。动物饲养于南京医科大学实验动物中心,饲养房室温为(20±2)℃,湿度为30%~50%,光照周期为12 h光照,12 h黑暗,动物可自由获取食物和水。本实验经南京医科大学实验动物福利伦理委员会批准,所有动物均按照动物伦理委员会的指导方针进行(伦理号:IACUC-

1901008)。

考虑到BPS生物活性与BPA类似,在本研究中使用的BPS剂量与美国环境署规定的BPA安全参考剂量[50 μg/(kg·d)]相同。BPS(Sigma公司,美国)溶于二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO),配制成母液(30 mg/mL)。用玉米油(Sigma公司,美国)

将母液定容至 10 mL (1.5 mg/mL), 再用玉米油稀释, 最终配制成 0.03 mg/mL 的应用液。将小鼠随机分为对照组及 BPS 组, 每组 10 只。BPS 组采用皮下注射 50 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 连续给药 30 d, 对照组小鼠每天给予玉米油 (0.1% DMSO/99.9% 玉米油) 溶剂对照干预。造模结束后, 内眦静脉取血, 1 500 g 离心后取上层血清; 处死小鼠后, 取出脑组织, 脑槽分离出前额皮质, 准确称重; 取出肠组织, 内容与肠壁分别收集, 所有样本取出后立即使用或于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

1.2 方法

1.2.1 UHPLC-MS/MS 神经递质靶向代谢组学检测

参照本课题组已建立方法进行血清、脑、肠样本前处理, 使用 UHPLC Ultimate 3000 系统和 Q Exactive 四极杆-离子阱质谱仪 (Thermo Fisher Scientific 公司, 美国) 进行神经递质测定^[8]。

1.2.2 16S rRNA 基因测序分析

DNA 提取与 PCR 扩增: 利用 E.Z.N.A.[®] Stool DNA Kit 试剂盒 (Omega Bio-Tek 公司, 美国) 从样本中提取微生物 DNA, 通过 PCR 扩增细菌 16S 核糖体 RNA 基因的 V3~V4 区, 使用磁珠回收纯化, 检验合格后用于定量建库。

Illumina MiSeq 测序和数据处理: 使用 AxyPrep DNA Gel Extraction Kit 试剂盒 (Axygen Biosciences 公司, 美国) 从 2% 琼脂糖凝胶中提取并纯化扩增子, 在 Illumina MiSeq 平台进行配对末端测序。

使用 UPARSE (7.1 版, <http://drive5.com/uparse/>) 以 97% 的相似度进行 OTU 聚类, 得到样品与 OTU 丰度矩阵; 选取每个 OTU 中丰度最高的序列作为代表序列, 与物种分类数据库进行比对注释, 获得样品与物种丰度的矩阵。基于上述 2 个矩阵的信息, 开展多样性指数分析, 并在各个分类水平上进行群落结构的统计。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析, 结果用均数 \pm 标准误 ($\bar{x} \pm s_x$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BPS 暴露对神经递质合成及代谢的影响

2.1.1 BPS 暴露对前额皮质中神经递质合成及代谢的影响

前额皮质中神经递质检测结果见表 1。在色氨酸代谢通路中, 与对照组相比, BPS 组 Kyn 的神经毒代谢物 3-HK 水平显著上升。色氨酸代谢另一通路

代谢物, 即 5-HT 在 BPS 暴露后出现下降趋势。在酪氨酸代谢通路中, BPS 暴露能引起左旋多巴 (L-dopa) 和 DA 含量的显著增加且 NE、MHPG 及 VMA 含量均有上升趋势。以上结果表明, BPS 暴露会引起小鼠前额皮质中色氨酸与酪氨酸神经递质代谢紊乱。

表 1 前额皮质中神经递质及其前体和代谢物水平
Table 1 Concentrations of Trp, Tyr and the related metabolites in the PFC ($\bar{x} \pm s, n=10$)

代谢物	对照组	BPS 组
色氨酸代谢通路		
Trp ¹	9.52 \pm 0.48	10.19 \pm 0.71
Kyn ²	307.92 \pm 26.03	300.52 \pm 25.21
3-HK ²	62.73 \pm 5.10	82.22 \pm 7.01*
3-HAA ²	138.41 \pm 9.85	154.19 \pm 11.14
5-HT ²	947.08 \pm 62.83	917.75 \pm 78.49
5-HIAA ²	1 134.53 \pm 51.27	1 330.13 \pm 97.00
酪氨酸代谢通路		
Tyr ¹	17.86 \pm 0.66	16.60 \pm 1.09
L-dopa ²	8.70 \pm 0.51	13.82 \pm 1.02**
DA ²	27.47 \pm 2.42	43.66 \pm 4.82*
DOPAC ²	65.61 \pm 4.61	72.60 \pm 5.69
3-MT ²	19.05 \pm 1.43	19.76 \pm 3.37
HVA ²	208.36 \pm 18.45	179.96 \pm 15.47
NE ²	416.28 \pm 41.34	606.23 \pm 90.36
E ²	ND	ND
MHPG ²	363.07 \pm 17.74	376.33 \pm 25.79
VMA ²	12.24 \pm 0.65	13.67 \pm 0.96

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; ¹单位为 $\mu\text{g/g}$; ²单位为 ng/g ; ND: 未检出。

2.1.2 BPS 暴露对血清中神经递质合成及代谢的影响

血清中神经递质检测结果见表 2。在色氨酸代谢通路中, BPS 组与对照组相比, Kyn 和 5-HT 含量明显下降, 而 5-HT 的代谢物 5-HIAA 含量显著上升。在酪氨酸代谢通路中, BPS 组中 L-dopa、DA 和 NE 含量呈下降趋势, 而 VMA 含量显著增加。结果显示 BPS 暴露会引起小鼠外周血清中色氨酸与酪氨酸神经递质代谢紊乱。

2.1.3 BPS 暴露对肠中神经递质合成及代谢的影响

肠中神经递质检测结果见表 3。在色氨酸代谢通路中, BPS 暴露引起肠中 5-HT、5-HIAA 和 Kyn 降低。在酪氨酸代谢通路中, 酪氨酸及其下游的代谢物, 如 L-dopa、DA、NE 和 MHPG 等含量均降低。

2.2 BPS 暴露对小鼠肠道菌群的影响

对 BPS 组及对照组小鼠的肠道内容物进行 16S 基因测序, 主坐标分析结果见图 2。BPS 组及对照组

表2 血清中神经递质及其前体和代谢物水平

Table 2 Concentrations of Trp, Tyr and the related metabolites in the serum ($\bar{x} \pm s, n=10$)

代谢物	对照组	BPS组
色氨酸代谢通路		
Trp ¹	1.92 ± 0.94	1.72 ± 1.01
Kyn ²	66.06 ± 5.29	37.60 ± 1.60***
3-HK ²	32.29 ± 4.33	41.29 ± 4.99
3-HAA ²	324.42 ± 15.43	303.73 ± 15.65
5-HT ¹	11.83 ± 0.69	9.09 ± 0.50*
5-HIAA ²	76.32 ± 7.54	105.49 ± 7.75 [†]
酪氨酸代谢通路		
Tyr ¹	11.29 ± 0.37	10.25 ± 0.71
L-dopa ²	3.49 ± 0.13	3.42 ± 0.45
DA ²	6.05 ± 0.39	5.10 ± 0.39
DOPAC ²	6.69 ± 0.43	7.16 ± 0.44
3-MT ²	2.29 ± 0.16	2.97 ± 0.26
HVA ²	10.94 ± 0.42	11.18 ± 0.67
NE ²	65.89 ± 7.57	49.55 ± 6.51
E ²	29.05 ± 5.12	40.31 ± 3.17
MHPG ²	9.97 ± 0.58	10.15 ± 0.48
VMA ²	0.71 ± 0.06	1.38 ± 0.14**

与对照组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; ¹单位为 $\mu\text{g/mL}$; ²单位为 ng/mL 。

小鼠肠道菌群分布出现明显差异。图3进一步在属水平上进行分析,结果显示,不动杆菌属(*Acinetobacter*)在BPS组中显著高于对照组,而乳杆菌属(*Lactobacillus*)和一种未分类的梭菌属(*unclassified_Clostridiales*)均因BPS干预而在小鼠肠道中相对丰度降低。

3 讨论

本研究主要探讨了与神经精神疾病密切相关的两条神经递质代谢通路:色氨酸和酪氨酸代谢通路。结果显示,BPS组小鼠前额皮层、血清及肠道中的5-HT含量相比对照组均有降低,3-HK在皮层与血清中均有显著上升。5-HT是人体内细胞与细胞间的神经递质,是细胞间信息的“联络者”,可在情绪反应、应激反应、昼夜节律和摄食等方面发挥调节作用,人的不良情绪变化与5-HT的失调显著相关^[9]。5-HT作为色氨酸代谢的一条关键途径,主要存在于脑组织、胃肠壁中,少量存在于血液系统中^[10]。目前关于BPA暴露对5-HT轴影响的文献较多,也有部分涉及BPS暴露的影响。由于给药时间、给药剂量以及研究对象的不同,结果也不尽相同,但研究对象大多为脑组织^[11-12]。事实上,95%的外周色氨酸

表3 肠中神经递质及其前体和代谢物水平

Table 3 Concentrations of Trp, Tyr and the related metabolites in the gut ($\bar{x} \pm s, n=10$)

代谢物	对照组	BPS组
色氨酸代谢通路		
TRP ¹	21.01 ± 3.55	13.67 ± 0.81
KYN ²	981.17 ± 125.86	931.10 ± 126.42
3-HK ²	ND	ND
3-HAA ²	117.25 ± 16.45	237.42 ± 52.97
5-HT ²	2 219.10 ± 546.61	1 469.12 ± 428.95
5-HIAA ¹	61.15 ± 5.36	30.74 ± 4.95***
酪氨酸代谢通路		
Tyr ²	25.75 ± 3.41	8.06 ± 1.48***
L-dopa ²	135.66 ± 17.05	112.94 ± 16.48
DA ²	210.23 ± 57.46	185.31 ± 86.72
DOPAC ²	ND	ND
3-MT ²	ND	ND
HVA ²	31.36 ± 7.54	22.43 ± 5.98
NE ²	802.06 ± 192.54	339.50 ± 73.99*
E ²	38.55 ± 6.23	36.69 ± 6.58
MHPG ²	51.23 ± 9.21	25.17 ± 4.31*
VMA ²	21.35 ± 3.31	11.39 ± 2.87

与对照组比较, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$; 单位为 $\mu\text{g/g}$; ²单位为 ng/g ; ND:未检出。

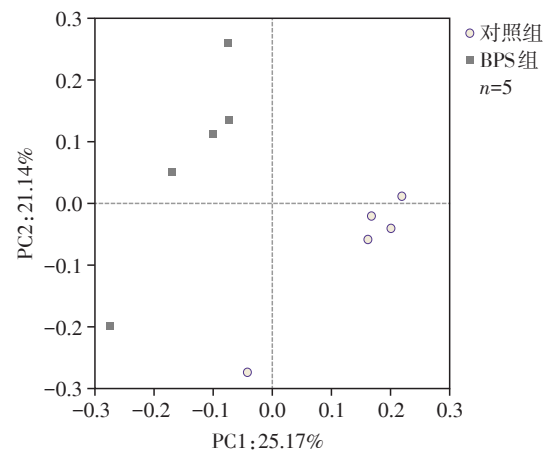
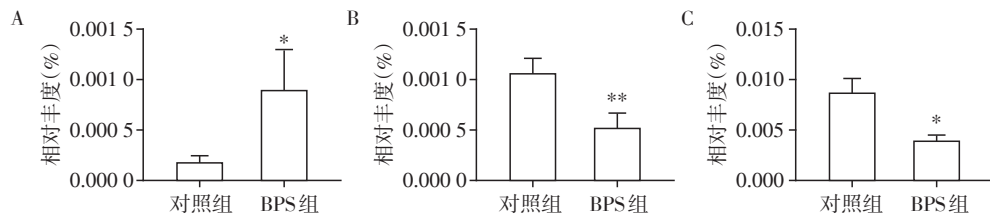


图2 两组小鼠菌群的PCoA分布图

Figure 2 Principal coordinate analysis revealed major differences between two groups

通过 Kyn 轴进行代谢,产生 Kyn 及 3-HK 等下游产物,3-HK 具有神经毒性,能诱导神经元损伤,在神经退行性病变过程中起重要作用^[13]。目前关于双酚类物质暴露对3-HK的影响还未见报道。此外,Castro等^[5]在基因层面进行了验证,发现围产期暴露于BPA和BPS均能使幼年雌性大鼠的前额皮层5-HT相关基因出现明显下调。以上结果表明:BPS暴露会造成外周及中枢色氨酸代谢紊乱,这可能与多种



A: *Acinetobacter*; B: *Lactobacillus*; C: *Unclassified_Clostridiales*; 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ ($n=5$)。

图3 BPS对小鼠肠道菌群属水平的影响

Figure 3 Effects of BPS on gut microbiota in genus level

神经退行性疾病的及精神疾病发生发展相关。

酪氨酸代谢通路研究结果显示: BPS组的前额皮层中L-dopa、DA水平明显上升,而在肠道中明显降低。酪氨酸代谢通路是合成DA和NE等单胺类神经递质及3-MT和HVA等其他代谢物的重要神经递质代谢通路。DA在运动控制、情绪和神经内分泌中起重要的生理作用,DA代谢异常与神经退行性疾病及精神障碍密切相关,如帕金森病等^[14]。Matsuda等^[15]研究发现,BPA暴露后雄性新生大鼠纹状体中DA和DOPAC的水平明显增加,Nakamura等^[16]也发现BPA围产期暴露后引起子代小鼠中缝背核和尾状核/壳核中DA和DOPAC含量显著增加。结合本研究结果表明,BPS暴露小鼠酪氨酸代谢平衡被扰乱。

目前针对双酚类物质的神经毒性作用研究多集中于脑组织。本研究同时检测了小鼠脑组织及血清中神经递质的代谢,并首次观察了肠道微环境中神经递质代谢的改变。肠道菌群是由机体肠道中大量共生微生物组成,可通过肠-脑轴在调节情绪及大脑活动方面扮演重要角色,如决定肠脑正常的结构与功能,调节神经递质的合成分泌与识别,影响神经细胞生长等,通过神经递质对大脑活动产生影响,且已在阿尔兹海默病、帕金森病、抑郁等神经精神疾病中得到证实^[17]。肠道菌群作为维持肠道乃至机体正常代谢与功能的重要因素,在以往有关双酚类物质暴露的研究中鲜有涉及。本研究对两组小鼠肠道内容物的菌群测序结果显示,与对照组小鼠相比,BPS暴露显著改变了小鼠的菌群组成。我们推测,一方面,BPS暴露可能直接通过影响中枢神经递质代谢继而通过脑-肠轴自上而下进行信号传导,影响肠道神经递质的表达,造成肠道菌群紊乱,出现不动杆菌属等病原菌的丰度明显升高而乳杆菌属等益生菌丰度显著降低;另一方面,BPS暴露后肠道菌群可能通过肠-脑轴自下而上影响宿主大脑中神经递质代谢改变,但其机制仍需进一步探究验证。

综上所述,BPS暴露可通过脑-肠轴影响中枢及外周色氨酸通路与酪氨酸通路神经递质代谢,同时可造成肠道菌群紊乱。脑-肠神经递质代谢的改变及其与特定菌群之间潜在的关系仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] LIANG Y, LI J, JIN T, et al. Bisphenol-A inhibits improvement of testosterone in anxiety- and depression-like behaviors in gonadectomized male mice [J]. *Horm Behav*, 2018, 102: 129-138
- [2] SALAHINEJAD A, NADERI M, ATTARAN A, et al. Effects of chronic exposure to bisphenol-S on social behaviors in adult zebrafish: Disruption of the neuropeptide signaling pathways in the brain [J]. *Environ Pollut*, 2020, 262: 113992
- [3] SAKURAI M, YAMAMOTO Y, KANAYAMA N, et al. Serum metabolic profiles of the tryptophan-kynurenine pathway in the high risk subjects of major depressive disorder [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1961
- [4] HENSEL C, BECKER M, DÜZEL S, et al. Influence of nutritional tyrosine on cognition and functional connectivity in healthy old humans [J]. *Neuroimage*, 2019, 193: 139-145
- [5] CASTRO B, SÁNCHEZ P, TORRES J M, et al. Bisphenol A, bisphenol F and bisphenol S affect differently 5 α -reductase expression and dopamine - serotonin systems in the prefrontal cortex of juvenile female rats [J]. *Environ Res*, 2015, 142: 281-287
- [6] ROGERS G B, KEATING D J, YOUNG R L, et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 738-748
- [7] FUNG T C, OLSON C A, HSIAO E Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(2): 145-155
- [8] YAO J, LU H, WANG Z, et al. A sensitive method for the determination of the gender difference of neuroactive metabolites in tryptophan and dopamine pathways in mouse serum and brain by UHPLC-MS/MS [J]. *J Chromatogr B*,

- 2018, 1093-1094:91-99
- [9] EL-HAGGAR S M, EISSA M A, MOSTAFA T M, et al. The phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline as a novel adjunct to antidepressants in major depressive disorder patients: A proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Psychother Psychosom*, 2018, 87(6):1-9
- [10] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6):716-724
- [11] MATSUDA S, MATSUZAWA D, ISHII D, et al. Perinatal exposure to bisphenol A enhances contextual fear memory and affects the serotonergic system in juvenile female mice[J]. *Horm Behav*, 2013, 63(5):709-716
- [12] MATSUDA S, SAIKA S, AMANO K, et al. Changes in brain monoamine levels in neonatal rats exposed to bisphenol A at low doses[J]. *Chemosphere*, 2010, 78(7):894-906
- [13] WANG W, ABUALNAJA K O, ASIMAKOPOULOS A G, et al. A comparative assessment of human exposure to tetrabromobisphenol A and eight bisphenols including bisphenol A via indoor dust ingestion in twelve countries [J]. *Environ Int*, 2015, 83:183-191
- [14] 郝帅, 胡军, 陈芸. 烟碱对帕金森病模型小鼠多巴胺释放的影响及机制探讨[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(6):686-690
- [15] MATSUDA S, SAIKA S, AMANO K, et al. Changes in brain monoamine levels in neonatal rats exposed to bisphenol A at low doses[J]. *Chemosphere*, 2010, 78(7):894-906
- [16] NAKAMURA K, ITOH K, YOSHIMOTO K, et al. Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters brain monoamine concentration in adult mice[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 484(1):66-70
- [17] FOSTER J A, MCVEY NEUFELD K A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(5):305-312
- [收稿日期] 2019-10-29

(上接第657页)

- dence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424
- [2] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics?[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1):22
- [3] 余辉, 席玮, 陈世晞, 等. 肝动脉化疗栓塞序贯射频消融对原发性肝癌患者的细胞免疫功能影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(12):1591-1593
- [4] TREIBER T, TREIBER N, MEISTER G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1):5-20
- [5] RUKSHA T G. MicroRNAs' control of cancer cell dormancy[J]. *Cell Div*, 2019, 14:11
- [6] HE D, YUE Z, LIU L, et al. Long noncoding RNA ABHD11-AS1 promote cells proliferation and invasion of colorectal cancer via regulating the miR-1254-WNT11 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7):12070-12079
- [7] ROBSON E J, HE S J, ECCLES M R. A PANorama of PAX genes in cancer and development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(1):52-62
- [8] GU Z, CHURCHMAN M L, ROBERTS K G, et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2):296-307
- [9] LI X, CHEUNG K F, MA X, et al. Epigenetic inactivation of paired box gene 5, a novel tumor suppressor gene, through direct upregulation of p53 is associated with prognosis in gastric cancer patients [J]. *Oncogene*, 2012, 31(29):3419-3430
- [10] LEBLANC N, HARQUAIL J, CRAPOULET N, et al. Pax-5 inhibits breast cancer proliferation through miR-215 up-regulation[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(9):5013-5026
- [11] ZHAO L, LI S, GAN L, et al. Paired box 5 is a frequently methylated lung cancer tumour suppressor gene interfering beta-catenin signalling and GADD45G expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(5):842-854
- [12] 韩国勇, 张龙, 陈志强, 等. miRNA-873促进肝癌细胞的迁移与侵袭[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(9):1076-1080
- [13] CHEN R, ZHANG Y, ZHANG X. MiR-1254 Functions as a tumor suppressor in oral squamous cell carcinoma by targeting CD36[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18:1078127095
- [14] LI H, YANG T, SHANG D, et al. miR-1254 promotes lung cancer cell proliferation by targeting SFRP1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92:913-918
- [15] LIU W, LI X, CHU E S, et al. Paired box gene 5 is a novel tumor suppressor in hepatocellular carcinoma through interaction with p53 signaling pathway [J]. *Hepatology*, 2011, 53(3):843-853
- [16] HARQUAIL J, LEBLANC N, LANDRY C, et al. Pax-5 inhibits NF-kappaB activity in breast cancer cells through IKKepsilon and miRNA-155 effectors [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2018, 23(3):177-187
- [收稿日期] 2019-12-09