DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250105

·综　　述·

新污染物致秀丽线虫跨代毒效应及机制研究进展

王宇星，王大勇*

（东南大学医学院，江苏 南京 210009）

【摘要】环境污染与人体健康的损害密切相关。近些年，新污染物的环境分布情况及其潜在毒性日益成为备受关注的焦点。跨代毒效应指外源化学物质或有害因素对生物体产生毒性后，通过特定机制传递给后代，导致其在发育、生理或行为等方面出现异常。新污染物对于生物体的毒性，不仅仅限于当代，可能会持续多代。秀丽线虫因为其非常短的生命周期以及对于环境暴露的高度敏感性，在跨代毒理学研究中具有重要价值。本综述首先介绍了新污染物暴露导致秀丽线虫的多方面跨代毒性，进而从跨代信号通讯调控、表观遗传信号调控、代谢信号调控、受体信号调控等方面，系统阐述了新污染物致秀丽线虫跨代毒性形成的分子机制。

【关键词】新污染物；秀丽线虫；跨代毒性；分子机制

中图分类号：R114　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096−8965（2025）01−0036−07

Research progress on transgenerational toxicity induced by emerging pollutants and underlying mechanisms in *Caenorhabditis elegans*

Wang Yuxing, Wang Dayong*

(Southeast University School of Medicine, Nanjing 210009, Jiangsu, China)

【**Abstract**】Environmental pollution is closely associated with adverse effects on human health. In recent years, growing attention has been directed toward the environmental distribution and potential toxicity of emerging pollutants. Transgenerational toxicity refers to the transmission of toxicity from exogenous chemicals or harmful factors to offspring through specific mechanisms, resulting in developmental, physiological, or behavioral abnormalities. The toxicity of emerging pollutants to organisms is not limited to the parental generation, but may persist across multiple generations. Due to its extremely short life cycle and high sensitivity to environmental exposure, *Caenorhabditis elegans* is highly valuable for transgenerational toxicology research. This review first introduces the multifaceted transgenerational toxicity induced by exposure to emerging pollutants in *Caenorhabditis elegans*. Then, it systematically elucidates the molecular mechanisms underlying the formation of this toxicity, focusing on the regulation of transgenerational signaling communication, epigenetic signaling, metabolic signaling, and receptor signaling.

【**Keywords**】Emerging pollutants; *Caenorhabditis elegans*; Transgenerational toxicity; Molecular mechanism

收稿日期：2025-01-09；**修回日期**：2025-02-14

基金项目：生态环境部环境污染健康风险评价重点实验室开放基金项目（KLEPHRA-2024-2）

通信作者：王大勇（1972-），男，黑龙江哈尔滨人，教授，博士研究生导师，主要从事毒理学方面的研究，E-mail：dayongw@seu.edu.cn

新污染物指在环境中新鉴定出的化学物质。这些物质尚未受到关注，也没有相应的法律法规和限定标准管控，可为天然的或合成的，例如持久性有机污染物、内分泌干扰物质与微塑料等[1]。新污染物的广泛使用和不当处置导致其在自然环境中无处不在，通过多种途径进入人体组织并积累，进而引发各类健康问题[2]。新污染物持续污染造成的潜在健康危害不仅表现在当代效应上，也可能存在多代效应，例如跨代毒效应[3]。研究[3]表明，亲代（P0）暴露于新污染物可能对未暴露的后代产生毒性效应，包括神经毒性、生殖毒性和代谢紊乱等多个方面。

秀丽线虫作为一种经典的模式生物，极大地推动了模式生物研究范式在生命科学领域的广泛应用[4]。由于秀丽线虫身体透明、易于培养、遗传背景清晰和代谢途径高度保守等优点，成为评估新污染物健康风险的重要动物模型[5]。同时，其生命周期短、繁殖能力强和对低剂量的新污染物敏感，是研究环境相关剂量新污染物跨代毒效应的理想模型[6]。此外，秀丽线虫丰富的突变体与转基因品系等遗传资源为深入探究新污染物跨代毒性分子机制提供了重要支撑[7]。

在秀丽线虫中，新污染物跨代毒性的诱发存在两种不同的暴露方式：（1）亲代暴露，指暴露实验仅在亲本一代秀丽线虫中进行；（2）连续暴露，指亲代秀丽线虫及其后代都暴露于新污染物中。本文着重介绍秀丽线虫在亲代暴露于新污染物后的多种跨代毒性效应以及跨代毒性形成分子机制的研究进展。

1 新污染物暴露致秀丽线虫多方面跨代毒效应

在自然污染的环境中，生物体长时间暴露于污染物，其未直接暴露的后代可表现出与亲代相同的表型。简而言之，新污染物对秀丽线虫后代的跨代毒性影响已反映在各种性状上，主要包括跨代肠道毒性、跨代神经毒性、跨代生殖毒性、跨代代谢紊乱和跨代保护响应的抑制等[3]。

1.1 跨代肠道毒性的诱导

肠道屏障是秀丽线虫抵御新污染物毒性的最主要初级生物屏障[7]。在暴露于新污染物后，秀丽线虫的肠道屏障可受到损伤，并可能延续到后代中[8]。在P0代秀丽线虫暴露于新污染物6-PPD醌（6-PPDQ）后，其肠道通透性增加，肠道屏障遭到破坏[8]。更重要的是，其肠道通透性的增加可以在后代中被观察到，并且后代肠道发育相关基因（*acs-22*、*erm-1*、*hmp-2*和*pkc-3*）的表达也受到抑制，表明6-PPDQ可以对秀丽线虫造成跨代肠道毒性[8]。

1.2 跨代神经毒性的诱导

新污染物暴露导致秀丽线虫神经系统损伤，并且这种神经损伤在后代中也可被观察到[9]。在秀丽线虫中，运动行为测试可以反映神经系统的损伤情况。在亲代暴露于新污染物后，可以在后代中检测到运动行为减少，例如四溴双酚A暴露可以造成后代的身体弯曲和头部摆动频率减少[10]。此外，新污染物的暴露也会导致神经元发育出现跨代损伤。例如，在亲代暴露于氨基修饰纳米聚苯乙烯后，γ-氨基丁酸能神经元发生退行性损伤，这种损伤在后代中同样可被检测到[9]。

1.3 跨代生殖毒性的诱导

生殖器官是新污染物诱导跨代毒性的一个重要靶器官[7]。研究[3]报道，新污染物会损害亲代秀丽线虫的生殖系统，最终导致对秀丽线虫后代的生殖毒性。例如，子宫异常、卵母细胞的发育损伤均可以在纳米二氧化钛和纳米金暴露的后代中被观测到。此外，生殖细胞数量的减少、性腺细胞凋亡的增加和性腺DNA损伤的增加可在聚乳酸微塑料暴露的后代中被观察到[11]。

1.4 跨代代谢紊乱

1.4.1 跨代脂代谢紊乱

秀丽线虫在接触新污染物后，脂质代谢发生紊乱，例如，6-PPDQ暴露可以增加秀丽线虫脂质积累[12]。此外，新污染物也可引起跨代脂质代谢紊乱[13]。例如，秀丽线虫暴露于全氟丁烷磺酸盐和全氟己烷磺酸盐后，会出现跨代脂代谢紊乱[13]。因此，新污染物暴露可以影响秀丽线虫后代的脂质代谢水平。

1.4.2 跨代糖代谢紊乱

葡萄糖代谢是生物体内另一个重要的代谢过程[7]。新污染物暴露可以引起葡萄糖跨代代谢紊乱。在暴露于6-PPDQ的秀丽线虫中，其葡萄糖含量出现跨代增加，并且糖酵解相关基因*hxk-1*、*hxk-3*、*pyk-1*和*pyk-2*的表达量出现跨代减少[14]。因此，跨代葡萄糖代谢紊乱也是新污染物导致秀丽线虫跨代代谢紊乱的一种重要表现形式。

1.5 跨代保护响应的抑制

低剂量或短期内的环境污染物或应激暴露可诱导不同形式的保护性响应，例如内质网非折叠蛋白响应（Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response，ER UPR）、线粒体非折叠蛋白响应

（mitochondrial Unfolded Protein Response，mt UPR）、免疫响应和抗氧化防御体系激活等，这些响应为秀丽线虫抵御不利环境的影响提供了重要的保护机制[6]。然而，当长期暴露于新污染物后，这些保护响应的抑制可以在亲代和后代中被观察到。

1.5.1 抗氧化防御体系的抑制

在线粒体中，锰超氧化物歧化酶是众所周知的抗氧化防御蛋白，可防御机体的氧化应激[15]。当秀丽线虫长期暴露于新污染物时，其抗氧化防御能力也会受到跨代抑制[8]。例如，6-PPDQ的亲代暴露可以导致SOD-3::GFP的表达跨代减少，表明秀丽线虫的抗氧化防御能力出现了跨代抑制[8]。

1.5.2 mt UPR的抑制

mt UPR是生物体线粒体内另一种重要的保护机制，可以应对新污染物对线粒体的损伤[16]。当秀丽线虫亲代暴露于纳米塑料颗粒时，mt UPR可以受到抑制[17]。更重要的是，亲代秀丽线虫暴露于纳米塑料颗粒后，在后代中也发现了mt UPR的抑制，并且这种跨代抑制受到上游转录因子基因*atfs-1*、*dve-1*和*ubl-5*的调控[17]。表明新污染物可以造成秀丽线虫mt UPR的跨代抑制。

1.5.3 免疫抑制

在秀丽线虫中，先天免疫是抵御新污染物毒性的重要保护方式[18]。抗菌肽蛋白，如LYS-1和LYS-7的表达情况能够反映秀丽线虫的先天免疫状况[7]。在亲代暴露于6-PPDQ后，抗菌肽蛋白编码基因*lys-7*和*spp-1*可出现跨代表达抑制[8]。此外，利用转基因品系LYS-7::RFP，也可以观察到LYS-7::RFP的跨代表达抑制[8]。因此，新污染物可以造成秀丽线虫先天免疫响应的跨代抑制。

1.5.4 ER UPR的抑制

ER UPR是生物体抵御新污染物对内质网损伤的一种重要保护机制[19]。HSP-4::GFP是秀丽线虫中评价ER UPR的转基因标记。以20 nm聚苯乙烯的跨代毒效应为例，在亲代暴露新污染后，HSP-4::GFP的表达受到抑制，并且这种抑制效应也在后代中被观察到[20]。表明亲代秀丽线虫暴露于新污染物后，其后代中ER UPR也受到抑制。

2 新污染物诱导秀丽线虫跨代毒效应形成的分子机制

在新污染物致秀丽线虫跨代毒性的调控过程中，跨代信号通讯调控、表观遗传信号调控、跨代代谢信号调控等发挥了重要作用。

2.1 跨代信号通讯调控

一些信号通路（例如胰岛素、Notch、FGF、EGF和Wnt等信号通路）在新污染物跨代毒性调控中发挥重要作用。在这些信号通路中，相应配体被新污染物激活或抑制，进而影响后代相应受体的功能，从而介导新污染物跨代毒性的诱导。新污染物致秀丽线虫跨代毒性的跨代信号通讯调控机制见图1。

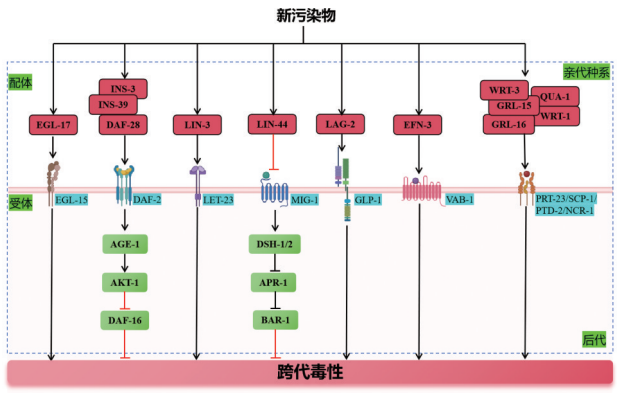


图1 跨代信号通讯对于新污染物致秀丽线虫跨代毒性的调控机制

Figure 1 Regulatory mechanisms of transgenerational signaling communication in transgenerational toxicity induced by emerging pollutants in *Caenorhabditis elegans*

2.1.1 跨代胰岛素信号通讯

胰岛素信号通路在新污染物的跨代毒性诱导中发挥重要作用[7]。20 nm的纳米塑料颗粒暴露能够跨代诱导胰岛素多肽（INS-39、INS-3和DAF-28）基因表达升高[21]。性腺中*ins-39*、*ins-3*和*daf-28*的RNAi敲减后，表现出对纳米塑料颗粒跨代毒性的抗性，表明这3种胰岛素多肽的激活介导了纳米塑料颗粒跨代毒性[21]。这3种胰岛素多肽可以跨代激活胰岛素受体DAF-2，进而激活激酶AGE-1和AKT-1的表达，并抑制转录因子DAF-16的表达[21]。DAF-16可以通过激活HSP-6（mt UPR标记）和SOD-3两个下游靶点调控纳米塑料颗粒的跨代毒性[21]。因此，在秀丽线虫中，亲代性腺胰岛素多肽INS-3、INS-39和DAF-28通过激活后代相应的DAF-2/AGE-1/AKT-1，进而抑制转录因子DAF-16及其靶点HSP-6和SOD-3，调控新污染物的跨代毒性[21]。

2.1.2 跨代Notch信号通讯

Notch配体及其受体在新污染物的跨代毒性诱导中发挥重要调控功能。秀丽线虫暴露于纳米塑料颗粒后，Notch配体基因*lag-2*的表达量呈现跨代增加[22]。同时，在性腺RNAi敲减*lag-2*后，纳米塑料颗粒的跨代毒性受到抑制，表明*lag-2*（RNAi）对

纳米塑料颗粒跨代毒性具有抗性[22]。亲代LAG-2可以激活后代的Notch受体GLP-1，而且*glp-1*的性腺RNAi敲减也能抑制纳米塑料颗粒跨代毒性[22]。此外，在纳米塑料颗粒暴露的秀丽线虫中，性腺GLP-1能够通过激活INS-39、INS-3和DAF-28等胰岛素多肽，而神经元GLP-1则通过抑制DAF-7、DBL-1和GLB-10的表达参与调控纳米塑料颗粒跨代毒性[22]。因此，新污染物诱导的跨代毒性可以被激活的Notch信号通路介导。

2.1.3 跨代Wnt信号通讯

Wnt信号通路在细胞增殖和分化中发挥重要作用，其也可以参与新污染物跨代毒性的调控。纳米塑料颗粒暴露使Wnt信号通路关键分子表达或激活发生变化，如亲代Wnt配体LIN-44表达上调，而后代受体MIG-1表达下调[23]。同时，*lin-44*的RNAi敲减抑制了纳米塑料颗粒的跨代毒性，而*mig-1*的RNAi敲减则增强了纳米塑料颗粒的跨代毒性[23]。在纳米塑料颗粒暴露后代中，*dsh-1/2*和*bar-1*/β-catenin的基因表达量减少，而APC复合体组分基因*apr-1*的表达量升高，表明DSH-1/2-APR-1-BAR-1信号级联在Wnt受体MIG-1下游调控跨代纳米塑料颗粒毒性[23]。进而，BAR-1通过激活DVE-1介导的mt UPR对抗纳米塑料颗粒跨代毒性[23]。因此，秀丽线虫性腺Wnt信号可以参与新污染物诱导的跨代毒性调控。

2.1.4 跨代FGF信号通讯

在秀丽线虫中，纳米塑料颗粒暴露导致性腺FGF配体*egl-17*基因表达呈现跨代增加，这些变化与纳米塑料颗粒跨代毒性的诱导有关[24]。性腺*egl-17*的过表达增加了子代FGF受体基因*egl-15*的表达，同时子代*egl-15*的RNAi敲减抑制了性腺*egl-17*过表达对秀丽线虫的纳米塑料颗粒跨代毒性[24]。在后代中，肠道EGL-15可以通过影响DAF-16和BAR-1调控纳米塑料颗粒的跨代毒性，而神经元EGL-15可以作用于MPK-1的上游参与调控纳米塑料颗粒的毒性[24]。表明秀丽线虫FGF信号通路在新污染物跨代毒性调控中发挥重要作用。

2.1.5 跨代EGF信号通讯

EGF信号在细胞信号传导中发挥重要作用，其在新污染物跨代毒性调控中也扮演重要角色。在纳米塑料颗粒暴露的秀丽线虫中，性腺EGF配体基因*lin-3*和*nsh-1*表达跨代增加，同时*lin-3*和*nsh-1*的性腺RNAi敲减表现出对纳米塑料颗粒跨代毒性的抗性[25]。

性腺LIN-3过表达可增强子代EGF受体基因*let-23*表达，同时*let-23*的RNAi敲减可以抑制纳米塑料颗粒跨代毒性[25]。在纳米塑料颗粒暴露子代中，肠道和神经元LET-23分别作用于DAF-16和DAF-7/DBL-1的上游发挥调控纳米塑料颗粒毒效应的功能[25]。因此，新污染物通过激活性腺EGF信号诱导秀丽线虫的跨代毒性。

2.1.6 跨代Ephrin信号通讯

性腺Ephrin配体EFN-3及其受体VAB-1参与新污染物跨代毒性的形成。在亲代暴露纳米塑料颗粒后，性腺*efn-3*的基因表达量跨代增加，同时*efn-3*的性腺RNAi敲减可以抑制纳米塑料颗粒的跨代毒性[26]。在后代中，Ephrin受体VAB-1表达可以被纳米塑料颗粒暴露上调，同时*vab-1*的RNAi敲减也表现出对纳米塑料颗粒跨代毒性的抗性[26]。在后代中，神经元VAB-1通过抑制DBL-1、JNK-1、MPK-1和GLB-10调控纳米塑料颗粒的毒性，而性腺中VAB-1通过激活NDK-1和LIN-23，同时抑制EGL-1调控纳米塑料颗粒的毒性。

2.1.7 跨代Hedgehog信号通讯

纳米塑料颗粒暴露后，Hedgehog配体基因（*grl-15*、*grl-16*、*qua-1*、*wrt-3*和*wrt-1*）和受体基因（*ptr-23*、*scp-1*、*ptd-2*和*ncr-1*）表达量均跨代增加，并且这些基因的RNAi敲减可以抑制纳米塑料颗粒的跨代毒性[21, 27]。同时，纳米塑料颗粒暴露后，*wrt-3*、*grl-15*、*grl-16*、*qua-1*和*wrt-1*的RNAi敲减抑制了其后代中*ptr-23*、*scp-1*、*ptd-2*和*ncr-1*的表达，并且这些配体基因功能受到了DAF-16的上游调控[21]。因此，Hedgehog信号激活可以介导新污染物跨代毒性的诱导。

2.2 表观遗传信号调控

表观遗传调控是指基因功能的可传代变化，而DNA序列没有变化，包括组蛋白修饰、microRNA和非编码RNA调控[28]。亲代经历环境应激，如营养、温度变化等，通过引发表观遗传修饰的改变，进而影响后代表型，且这些改变可以持续多代[5, 29]。在秀丽线虫中，表观遗传信号调控新污染物跨代毒性的分子机制如图2所示。

2.2.1 组蛋白修饰调控

2.2.1.1 组蛋白甲基化修饰调控

组蛋白甲基化修饰依赖于组蛋白甲基转移酶（Histone Methyltransferase，HMT）和组蛋白去甲基化酶（Histone Demethylase，HDM）的动态控制。在秀丽线虫中，组蛋白H3赖氨酸4（H3K4）、组蛋白H3赖氨酸9（H3K9）和组蛋白H3赖氨酸27（H3K27）的甲基化可能与新污染物的跨代毒性

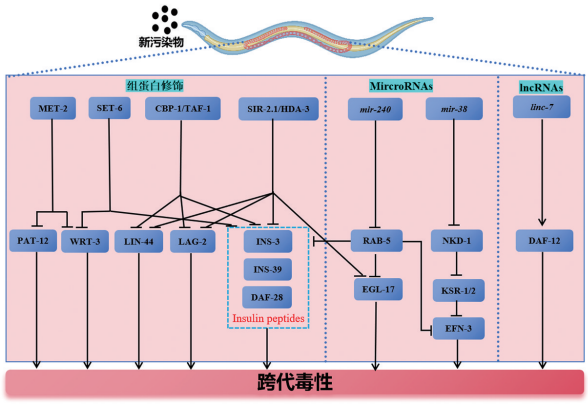


图2　新污染物致秀丽线虫跨代毒性的表观遗传调控机制

Figure 2　Epigenetic regulatory mechanisms of transgenerational toxicity induced by emerging pollutants in *Caenorhabditis elegans*

诱导相关[27,29-30]。例如，纳米塑料颗粒暴露导致H3K9甲基化水平跨代增加，其相关甲基转移酶编码基因*met-2*和*set-6*表达的跨代增加介导了纳米塑料颗粒暴露后的跨代毒性[29]。在秀丽线虫中，MET-2和SET-6通过影响hedgehog配体WAR-3和胰岛素多肽INS-39参与聚乳酸微塑料跨代毒性诱导的调控[11]。同时，H3K4甲基化的调控因子*spr-5*和*set-17*的RNAi敲减可以增强光老化纳米塑料颗粒的跨代毒性[30]。因此，新污染物可能通过影响组蛋白甲基转移酶，导致组蛋白甲基化水平的改变，进而诱导新污染物的跨代毒性。

2.2.1.2 组蛋白乙酰化修饰调控

组蛋白乙酰化是影响秀丽线虫跨代毒性的另一种重要的组蛋白修饰方式[31]。在纳米塑料颗粒暴露后，组蛋白乙酰化转移酶编码基因*cbp-1*和*taf-1*和组蛋白去乙酰化酶编码基因*sir-2.1*和*hda-3*的表达量呈现跨代减少趋势[32]。在*cbp-1*、*taf-1*、*sir-2.1*和*hda-3*的性腺RNAi敲减后，纳米塑料颗粒的跨代毒性增加[32]。CBP-1、TAF-1、SIR-2.1和HDA-3通过影响胰岛素信号、FGF信号、Wnt信号和/或Notch信号参与纳米塑料颗粒跨代毒性诱导的调控[32]。因此，组蛋白乙酰化在新污染物诱导的跨代毒性中同样发挥重要调控作用。

2.2.2 MicroRNA调控

MicroRNA作为一种表观遗传调控机制，在环境污染物的响应调控方面发挥了重要功能[33]。在纳米塑料颗粒暴露后，性腺*mir-38*表达量显著降低介导纳米塑料颗粒的跨代毒性，因为*mir-38*过表达可以抑制纳米塑料颗粒的跨代毒性[34]。*mir-38*通过抑制下游靶点NHL-2、NDK-1和WRT-3的表达，参与纳米塑料颗粒的跨代毒性的调控[34]。其中，NDK-1通过抑制KSR-1/2的功能，进一步参与调控纳米塑料颗粒的跨代毒性[34]。

*mir-240*的跨代表达增加同样介导了纳米塑料颗粒的跨代毒性，因为其RNAi敲减抑制了纳米塑料颗粒跨代毒性[35]。*mir-240*通过影响其靶点RAB-5介导跨代纳米塑料颗粒毒性诱导[35]。在纳米塑料颗粒暴露后，性腺*rab-5*可通过抑制胰岛素多肽编码基因（*ins-3*、*ins-39*和*daf-28*）、FGF配体和Ephrin配体基因（*efn-3*）及其后代中相应受体基因（*daf-2*、*egl-15*和*vab-1*）的表达参与调控纳米塑料颗粒的跨代毒性[35]。因此，性腺中*mir-38*和*mir-240*的表达变化可介导新污染物跨代毒性的诱导。

2.2.3 长链非编码RNA调控

在秀丽线虫中，生殖细胞的长链非编码RNA同样可控制多代的基因表达[36]。在亲代暴露多壁纳米碳管（Multi-Walled Carbon Nanotube，MWCNT）后，种质*linc-7*表达量呈现跨代升高趋势，同时性腺*linc-7*的RNAi敲减可抑制MWCNT的跨代毒性[36]。在性腺中，*linc-7*通过激活转录因子DAF-12参与调控MWCNT的跨代毒性[36]。因此，性腺长链非编码RNA介导的表观遗传调控在新污染物诱导的跨代毒性中发挥重要作用。

2.3　代谢信号调控

在秀丽线虫中，一些代谢信号对维持正常生理状态和调控环境响应至关重要，且在新污染物跨代毒性的诱导中也发挥重要作用。

2.3.1 血红素代谢信号

纳米塑料颗粒亲代暴露可以跨代减少珠蛋白GLB-18的基因表达量，并且性腺中*glb-18*的RNAi敲减可以增强纳米塑料颗粒的跨代毒性[37]。性腺GLB-18可激活后代中肠道血红素代谢信号HRG-4-HRG-1，并且HRG-1通过激活ATFS-1介导mt UPR参与调控纳米塑料颗粒的跨代毒性[37]。因此，血红素代谢信号的变化与新污染物跨代毒性的诱导存在关联。

2.3.2 葡萄糖代谢信号

在6-PPDQ暴露后，葡萄糖含量呈现跨代增加趋势，同时糖酵解代谢过程中的*hxk-1*、*hxk-3*、*pyk-1*和*pyk-2*等关键酶基因表达量呈现跨代减少趋势[14]。在调控6-PPDQ跨代毒性过程中，HXK-1和HXK-3的功能受到FOXO转录因子DAF-16和AMPK信号AAK-2的上游调控[14]。并且，DAF-16、AAK-2、HXK-1、HXK-3等可以通过激活SOD-3和HSP-6参与6-PPDQ跨代毒性的调控[14]。因此，新污染物暴露引起的跨代葡萄糖代谢紊乱可能介导

了其跨代毒性的诱导。

2.4 受体信号调控

受体信号包括细胞核内的核激素受体（Nuclear Hormone Receptor，NHR）以及细胞膜上的G蛋白偶联受体（G Protein-Coupled Receptor，GPCR），分别负责接收信号并将信号转到细胞核内或者胞内。

2.4.1 NHR

NHR作为转录因子，通过影响靶基因的表达，从而参与调控新污染物的跨代毒性诱导。纳米塑料颗粒暴露跨代增加了种质中NHR基因*daf-12*、*nhr-14*和*nhr-47*的表达，跨代抑制了*nhr-12*的表达。同时，对种质中这些表达进行RNAi敲减，改变了纳米塑料颗粒的跨代毒性诱导[38]。在种质中，DAF-12、NHR-12、NHR-14和NHR-47通过影响一些信号通路的配体（例如INS-3、INS-39、DAF-28、LIN-44和EFN-3）及其后代中受体（例如DAF-2、MIG-1和VAB-1）的表达，参与调控纳米塑料颗粒的跨代毒性[38]。因此，性腺NHR至少可通过影响跨代信号通讯参与调控新污染物跨代毒性的诱导。

2.4.2 GPCR

在秀丽线虫中，纳米塑料颗粒暴露导致性腺GPCR基因*ced-1*的表达量呈跨代减少趋势，同时*ced-1*的种质RNAi敲减表现出对于纳米塑料颗粒跨代毒性的易感性[39]。种质CED-1可以影响组蛋白甲基化转移酶MET-2和SET-6及其下游胰岛素、Hedgehog和Ephrin等信号，参与调控纳米塑料颗粒的跨代毒性[39]。因此，GPCR在新污染物的跨代毒性诱导中同样发挥重要调控功能。

3 总结与展望

当前，环境污染对人类健康已经构成了实质性的威胁，尤其是各种新污染物引发的环境污染问题日益受到广泛关注。秀丽线虫具有非常短的生命周期，其在新污染物跨代毒理学研究中具有重要的研究价值。新污染物亲代暴露对秀丽线虫的跨代毒性效应主要表现为肠道毒性、神经毒性、生殖毒性和代谢紊乱等。

在跨代毒性形成机制方面，新污染物可通过影响亲代种质中的胰岛素、Wnt和FGF等配体信号，进而跨代影响后代的受体及其下游信号分子功能，从而诱导跨代毒性。这一过程还受到表观遗传信号、代谢信号及受体信号等方面的上游调控影响。然而，目前基于秀丽线虫的研究仍存在不足：一方面，暴露水平主要集中在单一新污染物暴露，涉及多个新污染物复合暴露的跨代毒性机制尚待进一步解析；另一方面，跨代毒理学的分子机制研究多集中在器官水平的信号通讯，而细胞器水平的信号通讯调控尚不清楚。

此外，与表观遗传信号调控相比，代谢信号调控分子机制的研究数据仍较为有限。未来的研究可结合单细胞测序和空间转录组等技术，更系统全面地解析新污染物跨代毒性形成的分子机制，这将为深入理解新污染物的环境健康风险提供理论依据，并推动相关治理策略的制定。

参考文献

[1] WANG F, XIANG L, SZE-YIN LEUNG K, et al. Emerging contaminants: A one health perspective[J]. The Innovation, 2024, 5(4): 100612.

[2] CHATURVEDI P, SHUKLA P, GIRI B S, et al. Prevalence and hazardous impact of pharmaceutical and personal care products and antibiotics in environment: A review on emerging contaminants[J]. Environ Res, 2021, 194: 110664.

[3] ZHAO Y, CHEN J, WANG R, et al. A review of transgenerational and multigenerational toxicology in the in vivo model animal *Caenorhabditis elegans*[J]. J Appl Toxicol, 2023, 43(1): 122-145.

[4] BRENNER S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*[J]. Genetics, 1974, 77(1): 71-94.

[5] WANG D. Target organ toxicology in *Caenorhabditis elegans*[M]. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2019.

[6] WANG D. Toxicology at environmentally relevant concentrations in *Caenorhabditis elegans*[M]. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2022.

[7] WANG D. Molecular Toxicology in *Caenorhabditis elegans* [M]. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2019.

[8] WANG Y, WANG D. Transgenerational intestinal toxicity of 6-PPD quinone in causing ROS production, enhancement in intestinal permeability and suppression in innate immunity in *C. elegans*[J]. Environ Pollut, 2024, 363: 125208.

[9] SONG M, RUAN Q, WANG D. Comparison of transgenerational neurotoxicity between pristine and amino-modified nanoplastics in *C. elegans*[J]. Toxics, 2024, 12(8): 555.

[10] LIU F, LUO Q, ZHANG Y, et al. Trans-generational effect of neurotoxicity and related stress response in *Caenorhabditis elegans* exposed to tetrabromobisphenol A[J]. Sci Total Environ, 2020, 703: 134920.

[11] SHAO Y, LI Y, WANG D. Polylactic acid microplastics cause transgenerational reproductive toxicity associated

with activation of insulin and hedgehog ligands in *C. elegans*[J]. Sci Total Environ, 2024, 942: 173746.

[12] WANG Y, HUA X, WANG D. Exposure to 6-PPD quinone enhances lipid accumulation through activating metabolic sensors of SBP-1 and MDT-15 in *Caenorhabditis elegans*[J]. Environ Pollut, 2023, 333: 121937.

[13] LI Z, YU Z, YIN D. Multi- and trans-generational disturbances of perfluorobutane sulfonate and perfluorohexane sulfonate on lipid metabolism in *Caenorhabditis elegans*[J]. Chemosphere, 2021, 280: 130666.

[14] LIU Z, LI Y, WANG D. Transgenerational response of glucose metabolism in *Caenorhabditis elegans* exposed to 6-PPD quinone[J]. Chemosphere, 2024, 367: 143653.

[15] HENDERSON S T, BONAFÈ M, JOHNSON T E. *daf-16* protects the nematode *Caenorhabditis elegans* during food deprivation[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006, 61(5): 444-460.

[16] PELLEGRINO M W, NARGUND A M, KIRIENKO N V, et al. Mitochondrial UPR-regulated innate immunity provides resistance to pathogen infection[J]. Nature, 2014, 516(7531): 414-417.

[17] XU R, HUA X, RUI Q, et al. Polystyrene nanoparticles cause dynamic alteration in mitochondrial unfolded protein response from parents to the offspring in *C. elegans*[J]. Chemosphere, 2022, 308: 136154.

[18] REN M, ZHAO L, LV X, et al. Antimicrobial proteins in the response to graphene oxide in *Caenorhabditis elegans* [J]. Nanotoxicology, 2017, 11(4): 578-590.

[19] BISCHOF L J, KAO C Y, LOS F C, et al. Activation of the unfolded protein response is required for defenses against bacterial pore-forming toxin in vivo[J]. PLoS Pathog, 2008, 4(10): e1000176.

[20] LIU H, TIAN L, WANG S, et al. Size-dependent transgenerational toxicity induced by nanoplastics in nematode *Caenorhabditis elegans*[J]. Sci Total Environ, 2021, 790: 148217.

[21] WU J, SHAO Y, HUA X, et al. Activated hedgehog and insulin ligands by decreased transcriptional factor DAF-16 mediate transgenerational nanoplastic toxicity in *Caenorhabditis elegans*[J]. J Hazard Mater, 2024, 480: 135909.

[22] HE W, GU A, WANG D. Sulfonate-modified polystyrene nanoparticle at precited environmental concentrations induces transgenerational toxicity associated with increase in germline Notch signal of *Caenorhabditis elegans*[J]. Toxics, 2023, 11(6): 511.

[23] XU R, HUA X, RUI Q, et al. Alteration in Wnt signaling mediates induction of transgenerational toxicity of polystyrene nanoplastics in *C. elegans*[J]. NanoImpact, 2022, 28: 100425.

[24] HUA X, CAO C, ZHANG L, et al. Activation of FGF signal in germline mediates transgenerational toxicity of polystyrene nanoparticles at predicted environmental concentrations in *Caenorhabditis elegans*[J]. J Hazard Mater, 2023, 451: 131174.

[25] LIU H, TAN X, LI X, et al. Amino-modified nanoplastics at predicted environmental concentrations cause transgenerational toxicity through activating germline EGF signal in *Caenorhabditis elegans*[J]. Sci Total Environ, 2024, 947: 174766.

[26] ZHAO Y, HUA X, BIAN Q, et al. Nanoplastic exposure at predicted environmental concentrations induces activation of germline Ephrin signal associated with toxicity formation in the *Caenorhabditis elegans* offspring[J]. Toxics, 2022, 10(11): 699.

[27] ZHANG L, WANG S, ZHAO Y, et al. Increase in germline methyltransferases governing the methylation of histone H3K9 is associated with transgenerational nanoplastic toxicity in *Caenorhabditis elegans*[J]. Environ Sci-Nano, 2022, 9(1): 265-274.

[28] BURTON N O, WILLIS A, FISHER K, et al. Intergenerational adaptations to stress are evolutionarily conserved, stress-specific, and have deleterious trade-offs[J]. eLife, 2021,10: e73425.

[29] FABRIZIO P, GARVIS S, PALLADINO F. Histone methylation and memory of environmental stress[J]. Cells, 2019, 8(4): 339.

[30] CHEN H, GU Y, JIANG Y, et al. Photoaged polystyrene nanoplastics result in transgenerational reproductive toxicity associated with the methylation of histone H3K4 and H3K9 in *Caenorhabditis elegans*[J]. Environ Sci Technol, 2023, 57(48): 19341-19351.

[31] HUA X, WANG D. Transgenerational response of germline histone acetyltransferases and deacetylases to nanoplastics at predicted environmental doses in *Caenorhabditis elegans*[J]. Sci Total Environ, 2024, 952: 175903.

[32] YU C W, LUK T C, LIAO V H. Long-term nanoplastics exposure results in multi and trans-generational reproduction decline associated with germline toxicity and epigenetic regulation in *Caenorhabditis elegans*[J]. J Hazard Mater, 2021, 412: 125173.

[33] FROLOWS N, ASHE A. Small RNAs and chromatin in the multigenerational epigenetic landscape of *Caenorhabditis elegans*[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2021, 376(1826): 20200112.

[34] HUA X, ZHAO Y, YUAN Y, et al. Nanoplastics cause transgenerational toxicity through inhibiting germline

（下转第57页）