

文章编号:1674-2869(2018)01-0008-09

# 生物体内甲醛参与的化学反应研究进展

韩 颜, 江海鹏, 巨修练\*

武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430205

**摘 要:** 为了系统地反映内源性甲醛能与生物体内的一些重要分子, 如蛋白质、核酸及神经递质等发生生理生化反应, 及其对结构与功能的影响, 综述了人体、动植物及微生物内源性甲醛在生物体内的产生过程、产生毒性的机制及代谢途径等方面的具体的研究成果。多数研究采用甲醛捕获剂的方法消除过量的内源性甲醛, 但加入的甲醛捕获剂是否干扰机体正常的甲醛生化反应途径值得考虑。因此, 采用代谢调控策略对生物机体的甲醛平衡提供指导, 对于全面理解和降低内源性甲醛对生命机体的影响具有重要意义。

**关键词:** 内源性甲醛; 生物机体; 毒性机制; 代谢途径

中图分类号: Q493.1 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2018.01.002

## Advances in Chemical Reaction of Formaldehyde in Organisms

HAN Yan, JIANG Haipeng, JU Xiulian\*

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

**Abstract:** Aiming at the endogenous formaldehydes reacting with important molecules in organism, such as protein, nucleic acids and neurotransmitters, and affecting their structures and functions, we have systematically reviewed the research progress of endogenous formaldehyde production, the mechanism of toxicity and metabolic pathways in organisms. Recently, the most commonly used method for eliminating excess endogenous formaldehyde is to add the capture agents, however, whether the formaldehyde capture agent interferes the normal formaldehyde biochemical reaction is worth considering. Therefore, the paper proposes the metabolic regulation strategies to achieve formaldehyde balance of organisms, which is of great significance for comprehensively understanding and reducing the effects of endogenous formaldehyde on organisms.

**Keywords:** endogenous formaldehyde; organism; mechanisms of toxicity; metabolic pathway

甲醛(formaldehyde, FA)是结构最简单的醛类分子, 其化学性质活泼, 具有一定的毒性。甲醛及含甲醛的有机物被广泛地用于建筑、纺织、家具、医疗、化工和制药等行业<sup>[1]</sup>。大量报道显示, 含甲醛的化合物在给人类生活带来便利的同时, 释放在环境中的甲醛对人类的健康有严重的影响。

近年来, 对于存在于机体细胞内的内源性甲醛的研究逐渐受到学术界的关注<sup>[2]</sup>。研究表明, 机体能够通过生理生化反应, 代谢反应产生甲醛, 它是重要的中间代谢产物(因此被称为内源性甲

醛)。通常情况下, 机体中的内源性甲醛维持在一个生理浓度水平、相对安全的范围。

在地球进化的初期, 空气主要由NO, O<sub>2</sub>, CO, H<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>和CH<sub>4</sub>等气体组成。然而, 甲醛是在地球进化过程中, 最先通过地球原始大气中的光化学反应产生的C, H, O有机物<sup>[3-4]</sup>, 而甲烷(CH<sub>4</sub>)的光化学氧化是地球大气中甲醛(HCHO)的主要来源<sup>[5]</sup>。在地球进化早期, 甲醛作为原始分子参与三羧酸循环, 从而进入机体<sup>[4]</sup>。因此, 甲醛广泛存在于各层次生物的生化、代谢过程中<sup>[6]</sup>。甲醛作为原始分

收稿日期: 2017-06-09

作者简介: 韩 颜, 硕士研究生。E-mail: 1047686915@qq.com

\*通讯作者: 巨修练, 博士, 教授, 博士研究生导师。E-mail: xiulianju2008@aliyun.com

引文格式: 韩颜, 江海鹏, 巨修练. 生物体内甲醛参与的化学反应研究进展[J]. 武汉工程大学学报, 2018, 40(1): 8-16.

子参与三羧酸循环的化合物转化过程,如图1所示<sup>[6]</sup>。

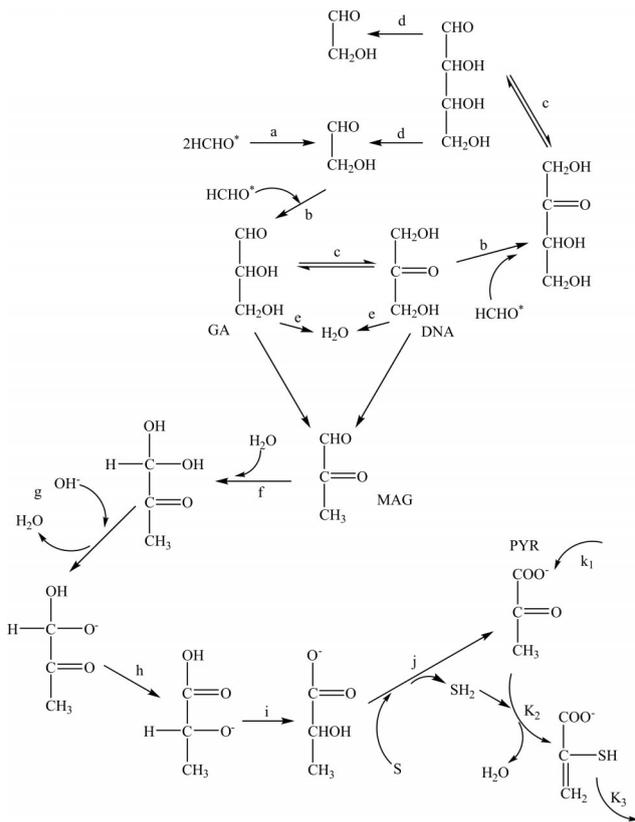


图1 甲醛参与三羧酸循环示意图

Fig. 1 Schematic drawing of tricarboxylic acid cycle involved of formaldehyde<sup>[5]</sup>

## 1 内源性甲醛的产生及其代谢途径

内源性甲醛作为人体、动植物及微生物内重要的中间代谢产物,具有一定的生物学活性和作用,既可以通过DNA(deoxyribonucleic acid,脱氧核糖核酸)和RNA(ribonucleic acid,核糖核酸)等大分子或小分子物质脱甲基得到,也可以由还原糖、醛类、脂类等代谢产生,或者被氧化成甲酸后再分解为二氧化碳和水呼出体外<sup>[7-8]</sup>(见图2)。

### 1.1 动物及人体内源性甲醛的产生途径及代谢

甲醛存在于人和动物系统组织的所有细胞内,具有极强的生物活性。Tulpule等<sup>[9]</sup>发现,机体主要通过酶促与非酶促反应产生内源性甲醛。甲醛与蛋白质结合后,在体内有三种存在形式:游离态、可逆结合态和不可逆结合态<sup>[10-11]</sup>。根据研究显示,三种形态的甲醛在不同的生物体内有着不同的比例。其中,游离态甲醛对机体的危害最显著,如记忆、注意、神经行为功能<sup>[12]</sup>等方面的伤害。内源性甲醛一般是由以下几种途径产生的:

1.1.1 氨基脲敏感胺类氧化酶催化的酶促反应 一些胺类<sup>[13]</sup>(甲胺、组胺、多胺等)在氨基脲敏感性

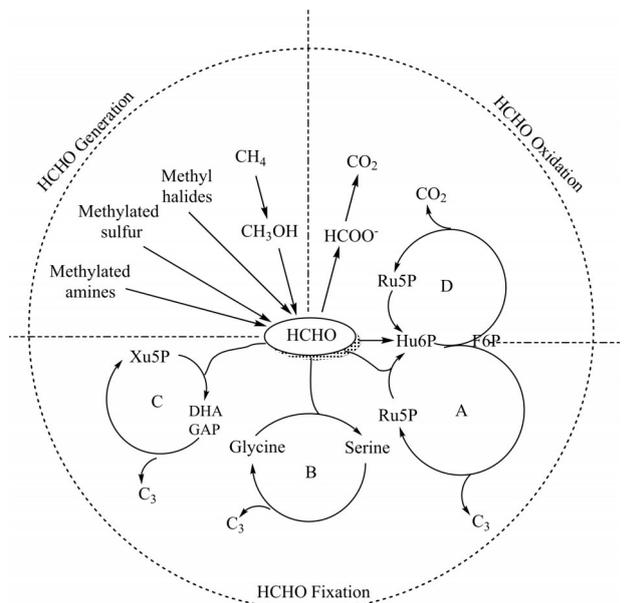


图2 内源性甲醛的主要形成及代谢途径

Fig. 2 The main pathway of generation and metabolism of endogenous formaldehyde<sup>[7]</sup>

注:A.核酮糖磷酸途径;B.丝氨酸途径;C.木酮糖磷酸途径;D.循环氧化核酮糖磷酸途径(缩写:Ru5P,5-磷酸核酮糖;Hu6P,6-磷酸己酮糖;Xu5P,5-磷酸木酮糖;DHA,二羟基丙酮;GAP,3-磷酸甘油醛)

胺氧化酶(amino urea sensitive amine oxidase,SSAO)的作用下经过氧化脱氨降解后产生甲醛<sup>[14]</sup>。无论是在机体内部还是在外部,甲胺都能在SSAO的催化下脱氨基生成甲醛,同时产生 $H_2O_2$ 和氨,其反应为: $CH_3NH_2 + O_2 + H_2O = HCHO + H_2O_2 + NH_3$ <sup>[15-16]</sup>。SSAO能影响内源性和外源性芳香族和脂肪族单胺的代谢,产生具有潜在细胞毒性的甲醛<sup>[17-18]</sup>。

1.1.2 核酸(DNA和RNA)甲基化和脱甲基 内源甲醛参与DNA和RNA的甲基化与脱甲基化,并且是核酸甲基化修饰过程中不可缺少的小分子化合物<sup>[19-20]</sup>。DNA甲基化是最主要的表观遗传修饰之一,也是哺乳动物DNA自然的化学修饰之一,生物体在DNA甲基转移酶的催化作用下,以S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine,SAM)分子为甲基供体,把甲基基团转移至胞嘧啶的C-5位从而形成5-甲基胞嘧啶(5mC)和S-腺苷高半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine,SAH)<sup>[19]</sup>。甲醛是合成SAM甲基的供体。甲醛可能通过单碳池参与四氢叶酸的循环从而参与DNA的甲基化过程<sup>[21]</sup>(见图3)。另一方面DNA的去甲基化也发挥着不可或缺的调节功能,DNA脱甲基的过程也会释放出甲醛分子<sup>[22]</sup>(图4)。甲醛也是RNA甲基化修饰的供体。真核生物RNA的腺嘌呤的N-6位上的甲基化N6-methyladenosine,m6A)是高等生物mRNA上含量最为

丰富的修饰<sup>[23]</sup>。脱甲基酶 FTO (fat mass and obesity-associated) 和 ALKBH5 (Homo sapiens alkaB, alkylation repair homolog 3) 都属于非血红素 Fe(II)/ $\alpha$ -酮戊二酸依赖的双加氧酶的保守 AlkB 家族<sup>[24-25]</sup>, 在 FTO 和 ALKBH5 的催化下, 6-甲基腺嘌呤脱甲基生成甲醛<sup>[22]</sup>(见图 5)。

1.1.3 组蛋白甲基化和脱甲基化 甲醛作为组蛋白甲基化和脱甲基化过程的小分子, 在甲基转移

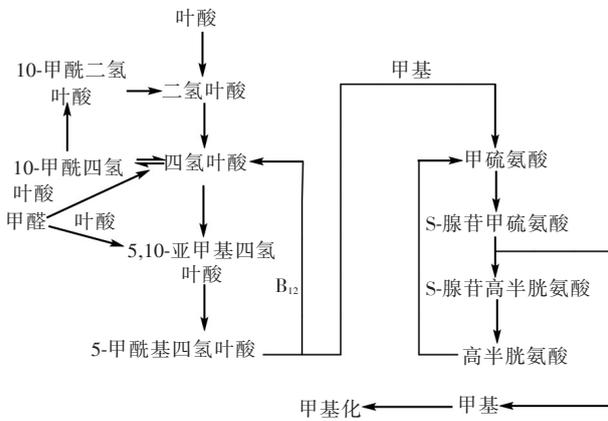


图 3 甲醛通过叶酸循环参与甲基化过程

Fig. 3 Formaldehyde is involved in a process of methylation through folic acid circulation<sup>[21]</sup>

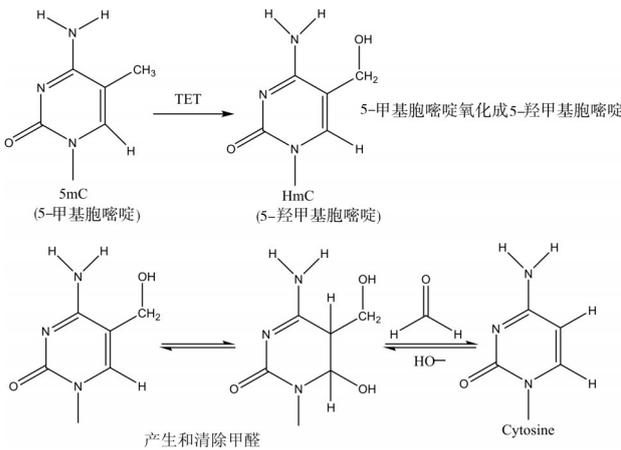


图 4 甲醛的产生与 5-甲基胞嘧啶(DNA)脱甲基的可能途径

Fig. 4 Yield of formaldehyde from a potential demethylation pathway for the 5mC of DNA<sup>[22]</sup>

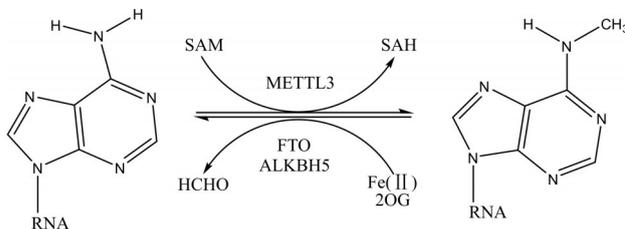


图 5 甲醛的产生与 6-甲基腺嘌呤(RNA)脱甲基的可能途径

Fig. 5 Yield of formaldehyde from a potential demethylation pathway for the m6A of RNA<sup>[22]</sup>

的过程中起到了不可或缺的作用。一方面甲醛参与“一碳循环”并为 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)提供甲基。另一方面, 组蛋白在脱甲基酶的作用下脱甲基, 释放出的甲醛分子重新参与“一碳循环”<sup>[25]</sup>(见图 6)。

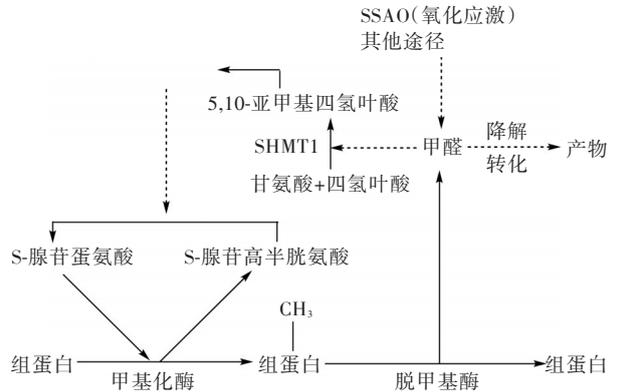


图 6 组蛋白甲基化/脱甲基化和一碳循环

Fig. 6 Histone methylation/demethylation and one carbon circle<sup>[23]</sup>

注: —————> Fewer steps;  
 .....> Multiple steps

1.1.4 细胞膜的膜脂过氧化 膜脂过氧化是另一种产生甲醛的途径, 甲醛是该过程产生的标志性产物之一<sup>[26]</sup>。同时, 过量的甲醛又能促进膜的脂质过氧化<sup>[27-28]</sup>。

1.1.5 内质网中脱甲基酶催化的酶促反应 哺乳动物肝细胞内质网中的香草酸-O-脱甲基酶可以催化还原类香草素酸转化成甲醛<sup>[29-30]</sup>。在细菌中, 类香草素酸脱甲基化过程也会产生甲醛<sup>[31-32]</sup>。因此, 内质网被认为是产生甲醛的细胞器之一<sup>[33]</sup>。

1.1.6 线粒体细胞色素 c-P450 酶氧化途径 外源性化合物如一些常见的环境污染物在 5, 10-N-亚甲基四氢叶酸的复杂作用下, 被转化为甲醛<sup>[34]</sup>。某些抗癌药, 如维生素 K3, 亚硝基二甲胺<sup>[35]</sup>等也可以在肝脏细胞线粒体内膜上的细胞色素 c-P450 的氧化下生成甲醛。

机体主要通过酶促途径降解甲醛, 降解甲醛的酶主要有三种: 乙醇脱氢酶 I (alcohol dehydrogenase, ADH<sub>I</sub>), 乙醇脱氢酶 III (alcohol dehydrogenase III, ADH<sub>III</sub>) 和醛类脱氢酶 II (aldehyde dehydrogenase II, ALDH<sub>II</sub>)<sup>[35]</sup>。其中, 乙醇脱氢酶 III, 又名甲醛脱氢酶 (formaldehyde dehydrogenase, FDH), 降解甲醛的活性较高<sup>[36]</sup>。除了以上三种酶外, S-甲基谷胱甘肽脱氢酶、过氧化氢酶等也能够降解甲醛<sup>[37]</sup>。

ADH<sub>I</sub> 分布于海马结构的锥体和粒细胞、大脑皮层、脑的血管上皮组织等<sup>[38]</sup>。ALDH<sub>II</sub> 在细胞中

主要位于线粒体内<sup>[39]</sup>,是活性最强的醛脱氢酶,并广泛分布于机体内脏和器官如心、肝、肺、胰脏等<sup>[40]</sup>。ADH<sub>3</sub>存在于多种组织器官中,且被看做是一种看家基因,保守性较高<sup>[41]</sup>,其活性表达因不同组织而有差异<sup>[42]</sup>。在醇脱氢酶中,ADH<sub>3</sub>是唯一一个能在人脑皮层、小脑和中脑中同时表达的酶;分布在大脑组织和小脑的浦肯野细胞的树突和胞浆内,具有很高活性;能维持脑的细胞环境,保护大脑受到氧化损伤,防止大脑退行性过程<sup>[43]</sup>。

## 1.2 甲醛对人体组织的损害及引发的疾病

内源性甲醛是人体内重要的化学物质,为动物及人体的生理化学反应提供重要的一碳单元。但是,在病理及外界不良因素影响下,机体内产生的过量甲醛会对组织及细胞造成损伤,从而导致一些疾病的发生及发展。

**1.2.1 内源性甲醛与神经退行性疾病** 人体内源性甲醛的过量蓄积可能是神经退行性疾病如阿尔兹海默病、帕金森疾病发病的重要诱因。乙酰胆碱(Ach)、单胺类神经递质、氨基酸类神经递质、中枢组胺这几种重要的神经递质的含量与人的学习认知,思维记忆等脑的高级功能有着密切关联。研究显示,内源性甲醛含量超过正常水平时,会破坏神经递质的平衡,导致人脑的高级功能发生障碍。另外,有研究表明,某些神经退行性疾病也与神经元Tau蛋白的错误折叠和聚集密切相关<sup>[44]</sup>。低浓度的甲醛能够诱导Tau蛋白聚集,形成对神经细胞具有毒性的聚集物。如果体内甲醛浓度超过正常水平,Tau蛋白会发生错误折叠,导致神经元变性和死亡<sup>[45]</sup>。

**1.2.2 内源性甲醛与心脑血管疾病** 1)甲醛对心肌的损伤作用:在人、哺乳动物和大多数脊索动物中,细胞质中含结合铜/锌的超氧化物歧化酶(Cu/Zn-SOD),线粒体中含有结合锰的超氧化物歧化酶(Mn-SOD),它们能快速的将超氧化物转化成H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,接着过氧化氢酶将H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>还原为水。暴露在甲醛环境中会使心肌中超氧化物歧化酶的活性降低,从而损伤心肌组织抗氧化系统,对心肌细胞及组织产生毒性<sup>[46]</sup>。2)甲醛对血管内皮的损伤:人体的一些组织,血液及尿液中含有少量的甲胺。实验研究表明<sup>[47]</sup>,机体内的甲胺对人脐静脉内皮细胞是没有毒性的。但是,当体内存在SSAO酶时,甲胺等胺类会在SSAO酶的催化下氧化脱氨产生内源性甲醛损伤内皮细胞。当甲醛浓度低于0.1 mmol/L,能促进内皮细胞增殖,而当甲醛浓度介于1 mmol/L~10 mmol/L,内皮细胞受损凋亡<sup>[48]</sup>。

3)动脉粥样硬化:大量资料显示除了血管内皮功能障碍会造成动脉粥样硬化,甲醛也是诱发动脉粥样硬化的潜在因素<sup>[49]</sup>。除此之外,内源性甲醛还会与核酸、蛋白质等大分子物质相互作用形成交联复合物,导致血管病变,最终引发动脉粥样硬化。

另外,人类研究表明,慢性吸入甲醛的暴露与眼、鼻、喉及呼吸道症状有关。长期暴露于甲醛环境中会诱发不同器官的癌变,如人体乳腺、膀胱、子宫、前列腺等<sup>[50]</sup>。

## 2 植物中内源性甲醛参与的反应及代谢

### 2.1 植物中内源性甲醛参与的反应

植物中甲醇的氧化代谢会产生甲醛,这部分甲醛与植物中的蛋白质、核酸等发生化学反应,进而对植物细胞造成伤害。甲醛对植物产生巨大的毒害作用是由于甲醛能与植物细胞内的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)结合,从而使之失去生物活性后再进一步破坏植物的细胞膜结构。植物的细胞膜一旦受到伤害,细胞膜的通透性就会增大,从而影响膜内外的物质发生交换,造成离子平衡失调,生理代谢紊乱,严重时导致细胞膜解体甚至死亡。另外,有些植物代谢甲醛的能力较强,甲醛会与这些植物中特定的化学物质发生反应产生氨基酸或者直接变成二氧化碳重新进入物质循环。

### 2.2 植物中内源性甲醛的代谢

高等植物的主要C1化合物包括甲醇、甲醛和甲酸,它们的基本代谢途径<sup>[51]</sup>如图7所示。

如同其他生物一样,很多种类的植物也具有吸收和代谢甲醛的能力,但目前对植物代谢甲醛机制的研究尚浅,机制尚不明确,有研究认为植物主要通过以下两条途径代谢甲醛:依赖谷胱甘肽的甲醛代谢途径:HCHO→S-羟甲基谷胱甘肽→S-甲酰谷胱甘肽→甲酸(HCOOH)→CO<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O,依赖于谷胱甘肽的甲醛脱氢酶是这个途径的关键酶<sup>[52]</sup>。依赖四氢叶酸的甲醛代谢途径:HCHO→5,10-CH<sub>2</sub>-THF→5,10-CH-THF→10-HCO-THF→甲酸(HCOOH)→CO<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O<sup>[53]</sup>,这和微生物中甲醛代谢的异化途径非常相似<sup>[54]</sup>。

## 3 微生物中甲醛的代谢

在生命的进化过程中,为了能够适应所处的



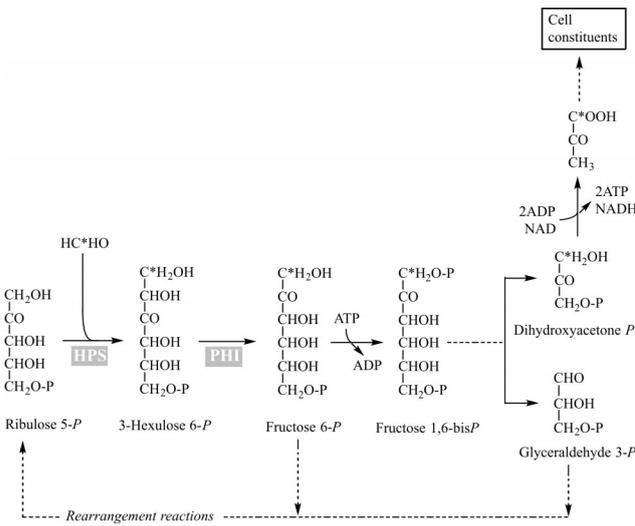


图9 细菌同化HCHO的核酮糖单磷酸途径

Fig. 9 The RuMP pathway for formaldehyde fixation in bacteria<sup>[58]</sup>

注: Ribulose 5-P为5-磷酸核酮糖; 3-Hexulose 6-P为6-磷酸己酮糖; Fructose 6-P为6-磷酸果糖; Dihydroxyacetone P为磷酸二羟丙酮; Glyceraldehyde 3-P为3-磷酸甘油醛

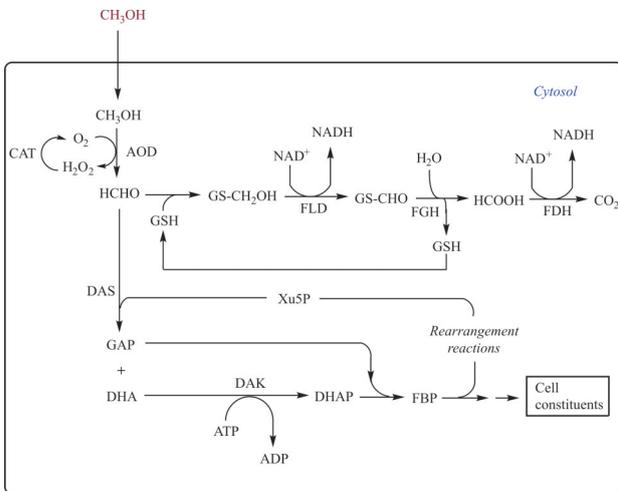


图10 甲基营养型酵母菌同化HCHO的木酮糖单磷酸途径

Fig. 10 The XuMP pathway for formaldehyde fixation in methyl trophic yeast<sup>[58]</sup>

### 3.2 甲基营养微生物的甲醛代谢异化途径

甲基营养菌代谢甲醛的异化途径包括: 四氢叶酸(tetrahydrofolate, H<sub>4</sub>F)或四氢甲烷蝶呤(tetrahydrodromethanopterin, H<sub>4</sub>MPT)依赖型异化途径、谷胱甘肽依赖型异化途径、真菌硫醇依赖型异化途径<sup>[59]</sup>和甲醛的环化氧化途径。

#### 3.2.1 H<sub>4</sub>F 依赖型途径 兼性甲基营养型细菌

Methylobacterium extorquens AM 1代谢甲醛的四氢叶酸氧化途径包括三个阶段(见图11): 第一阶段, 甲醛和辅因子H<sub>4</sub>F自发缩合生成5, 10-N-亚甲基四氢叶酸(M-H<sub>4</sub>F), 该反应不需要酶的催化。第二阶段是M-H<sub>4</sub>F首先在亚甲基H<sub>4</sub>PMT脱氢酶(MtdA)的

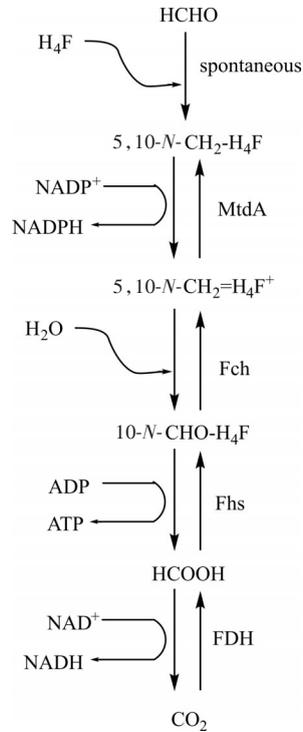


图11 依赖四氢叶酸的甲醛异化途径

Fig. 11 Linear pathways of Folate-linked FaDH for formaldehyde oxidation<sup>[59]</sup>

注: MtdA为亚甲基H<sub>4</sub>MPt的脱氢酶, Fch为次甲基H<sub>4</sub>F环化水解酶, Fhs为10N-H<sub>4</sub>F合成酶, FDH为甲酸脱氢酶

作用下被辅酶因子NADP氧化生成5, 10-N-CH=H<sub>4</sub>F<sup>+</sup>, 然后在次甲基H<sub>4</sub>F环化水解酶(Fch)的催化下5, 10-N-CH=H<sub>4</sub>F<sup>+</sup>和一分子水作用生成10-N-CHO-H<sub>4</sub>F, 10-N-CHO-H<sub>4</sub>F随后在10-N-H<sub>4</sub>F合成酶(Fhs)的催化下产生HCOOH和一分子ATP。第三阶段, HCOOH又在NAD<sup>+</sup>依赖型甲酸脱氢酶(FDA)的氧化作用下分解为CO<sub>2</sub>, 同时NAD<sup>+</sup>被还原为NADH。

3.2.2 四氢甲烷蝶呤(H<sub>4</sub>MPT)依赖型途径 H<sub>4</sub>MPT途径分为三个阶段(见图12): 第一阶段与THF的甲醛氧化途径类似, 甲醛和辅因子H<sub>4</sub>MPT自发缩合生成5, 10-N-亚甲基四氢甲烷蝶呤(5, 10-N-亚甲基H<sub>4</sub>MPT), 但是特异性的甲醛激活酶(Fae)能促使该反应加速<sup>[60]</sup>。第二阶段是5, 10-N-亚甲基H<sub>4</sub>MPT被亚甲基H<sub>4</sub>MPT脱氢酶(MtdA/MtdB)氧化生成5, 10-N-CH=H<sub>4</sub>MPT<sup>+</sup>, 该反应是一个放能反应并且不可逆<sup>[61]</sup>。第三阶段, HCOOH在NAD<sup>+</sup>依赖型甲酸脱氢酶(FDA)的氧化作用下分解为CO<sub>2</sub>, 同时NAD<sup>+</sup>被还原为NADH。

3.2.3 谷胱甘肽依赖型途径(GSH/MySH) 谷胱甘肽依赖型途径(见图13)分为三个阶段: 第一阶段, 甲醛和谷胱甘肽(GSH)通过非酶促反应自然

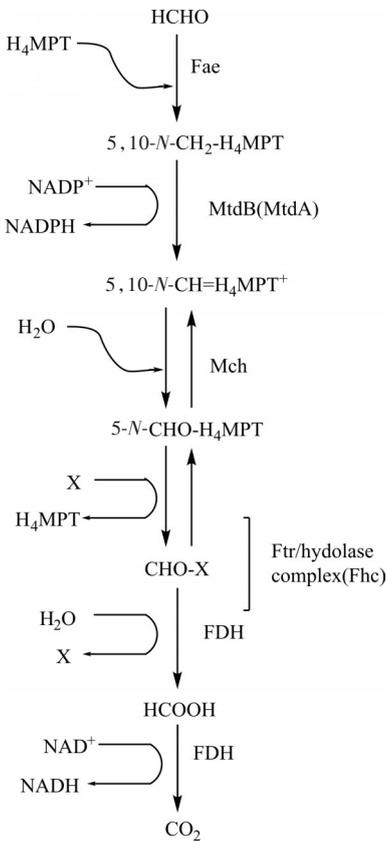


图 12 依赖四氢甲烷喋呤的甲醛异化途径  
Fig. 12 The tetrahydro dromethanopterin pathways of formaldehyde oxidation<sup>[59]</sup>

注: Fae 为甲醛激活酶, MtdA/MtdB 为亚甲基 H<sub>4</sub>MPT 脱氢酶, Mch 为次甲基 H<sub>4</sub>MPT 环化水解酶, Fhc 为甲酰转移酶/水解酶复合体, FDH 为甲酸脱氢酶

缩合生成 S-羟甲基谷胱甘肽 (HMGSH)。第二阶段, HMGSH 在谷胱甘肽依赖型甲醛脱氢酶 (FADH) 的作用下被辅酶因子 NAD 氧化形成 S-甲酰谷胱甘肽 (FGSH), 同时 NAD<sup>+</sup> 被还原成 NADH。随后, FGSH 被 S-甲酰谷胱甘肽水解酶 (FGH) 催化下生成一分子甲酸, 并重新产生谷胱甘肽。第三阶段, HCOOH 在 NAD<sup>+</sup> 依赖型甲酸脱氢酶 (FDA) 的氧化作用下分解为 CO<sub>2</sub>, 同时 NAD<sup>+</sup> 被还原为 NADH。

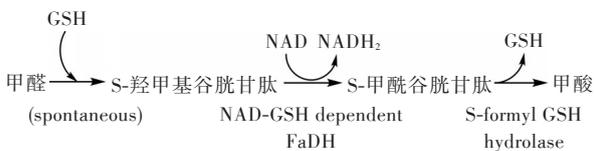


图 13 谷胱甘肽依赖型异化途径

Fig. 13 Glutathione-linked pathways of formaldehyde oxidation<sup>[59]</sup>

注: Glutathione-linked FADH 为谷胱甘肽-依赖型甲醛脱氢酶

3.2.4 甲醛的环化氧化途径 甲醛与 C5 分子结合形成 C6 化合物从而进入代谢循环 (见图 14)。

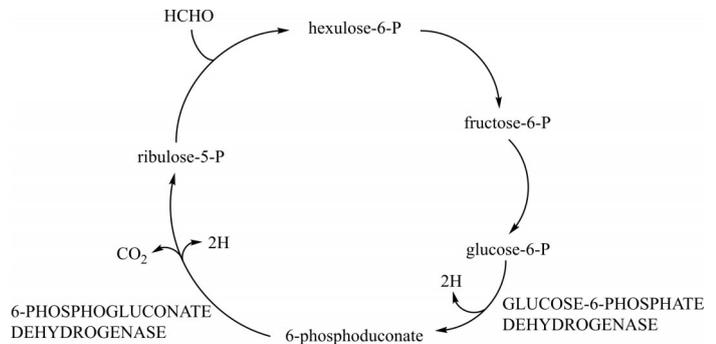


图 14 甲醛的环化氧化

Fig. 14 Cyclic oxidation of formaldehyde<sup>[59]</sup>

注: 6-Posphogluconate dehydrogenase 为 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶; Glucose-6-phosphate dehydrogenase 为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶

## 4 展望

近年来,关于内源性甲醛对于机体健康的影响是生命科学研究的热点,理清甲醛在生物体内的化学反应途径及网络,对于更好理解和操控甲醛对机体的影响有着重要意义。目前,对于消除过量的内源性甲醛,多数研究采用甲醛捕获剂的方法,这些研究需要考虑的一个因素是:加入的甲醛捕获剂是否干扰机体正常的甲醛生化反应途径。因此,采用代谢网络研究的方法,对机体的甲醛平衡进行研究,以及采用抑制内源性甲醛产生的方法来调控机体甲醛,是未来的研究需要考虑的手段。

### 参考文献:

- [1] ZUCKERMAN J A. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans [J]. Journal of Clinical Pathology, 1995, 48(7): 691-a.
- [2] 童志前, 万有, 罗文鸿, 等. 内源性甲醛及其相关人类重大疾病 [J]. 自然科学进展, 2008, 18(11): 1201-1210.
- [3] CANUTO V M, LEVINE J S, AUGUSTSSON T R, et al. The young sun and the atmosphere and photochemistry of the early earth [J]. Nature, 1983, 305 (5932): 281-286.
- [4] PINTO J P, GLADSTONE G R, YUNG Y L. Photochemical production of formaldehyde in earth's primitive atmosphere [J]. Science, 1980, 210 (4466): 183-185.
- [5] KALAPOUS M P. A possible evolutionary role of formaldehyde [J]. Experimental & Molecular Medicine, 1999, 31(1): 1-4.
- [6] TRÉZL L, CSIBA A, JUHÁSZ S, et al. Endogenous formaldehyde level of foods and its biological

- significance [J]. *European Food Research and Technology*, 1997, 205(4):300-304.
- [7] YU P H, ZUO D M. Formaldehyde produced endogenously via deamination of methylamine. A potential risk factor for initiation of endothelial injury [J]. *Atherosclerosis*, 1996, 120(1/2):189-197.
- [8] TENG S, BEARD K, POURAHMAD J, et al. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2001, 130-132(1/2/3):285-296.
- [9] TULPUL K, HOHNHOLT M C, DRINGEN R. Formaldehyde metabolism and formaldehyde induced stimulation of lactate production and glutathione export in cultured neurons [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2013, 125(2): 260-272.
- [10] KALÁSZ H. Biological role of formaldehyde, and cycles related to methylation, demethylation, and formaldehyde production [J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2003, 3(3):175-192.
- [11] 郑斌,陈伟斌,徐晓林,等.液相色谱法测定水产品中游离甲醛含量的研究[J].*浙江海洋学院学报(自然科学版)*,2006,25(4):355-358.
- [12] KILBURN K H, WARSHAW R, THORNTON J C. Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure [J]. *Archives of Environmental Health: an International Journal*, 1987, 42 (2) : 117-120.
- [13] PARKER B S, CUTTS S M, CULLINANE C, et al. Formaldehyde activation of mitoxantrone yields CpG and CpA specific DNA adducts [J]. *Nucleic Acids Research*, 2000, 28(4): 982-990.
- [14] LIN Z, LUO W, LI H, et al. The effect of endogenous formaldehyde on the rat aorta endothelial cells [J]. *Toxicology Letters*, 2005, 159(2): 134-143.
- [15] PETER H Y, CAUGLIN C, WEMPE K L, et al. A novel sensitive high-performance liquid chromatography/electrochemical procedure for measuring formaldehyde produced from oxidative deamination of methylamine and in biological samples [J]. *Analytical Biochemistry*, 2003, 318 (2) : 285-290.
- [16] LYLES G A. Mammalian plasma and tissue-bound semicarbazide-sensitive amine oxidases: biochemical, pharmacological and toxicological aspects [J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 1996, 28(3): 259-274.
- [17] ANDRÉS N, LIZCANO J M, RODRÍGUEZ M J, et al. Tissue activity and cellular localization of human semicarbazide-sensitive amine oxidase [J]. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2001, 49 (2) : 209-217.
- [18] RAMONET D, RODRIGUEZ M, SAURA J, et al. Localization of monoamine oxidase A and B and semicarbazide-sensitive amine oxidase in human peripheral tissues [J]. *Inflammopharmacology*, 2003, 11(2): 111-117.
- [19] BIRD A. The essentials of DNA methylation [J]. *Cell*, 1992, 70(1):5-8.
- [20] REIK W, DEAN W, WALTER J. Epigenetic reprogramming in mammalian development [J]. *Science*, 2001, 293(5532): 1089-1093.
- [21] 王丽,朱燕,丁书茂,等.甲醛与DNA甲基化和去甲基化[J].*公共卫生与预防医学*, 2004, 15(6) : 28-29.
- [22] 苏涛,宋丹,李婷,等.核酸(脱)甲基化与内源甲醛及认知损伤[J].*生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(3):211-219.
- [23] 李婷,苏涛,赫英舸,等.甲醛、组蛋白(脱)甲基化与学习记忆[J].*神经药理学报*, 2014, 4(6):21-27.
- [24] LOPRIENO N. International agency for research on cancer (IARC) monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man Relevance of data on mutagenicity [J]. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 1975, 31(3):201.
- [25] CRIDER K S, YANG T P, BERRY R J, et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role [J]. *Advances in Nutrition: an International Review Journal*, 2012, 3(1): 21-38.
- [26] YAN F, FUJIMORI D G. RNA methylation by radical SAM enzymes RlmN and Cfr proceeds via methylene transfer and hydride shift [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108 (10) : 3930-3934.
- [27] WU H, ZHANG Y. Mechanisms and functions of Tet protein-mediated 5-methylcytosine oxidation [J]. *Genes & Development*, 2011, 25(23): 2436-2452.
- [28] SANCHEZ-PULIDO L, ANDRADE-NAVARRO M A. The FTO (fat mass and obesity associated) gene codes for a novel member of the non-heme dioxygenase superfamily [J]. *BMC Biochemistry*, 2007, 8(1):1-6.
- [29] ZHENG G, DAHL J A, NIU Y, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility [J]. *Molecular Cell*, 2013, 49(1): 18-29.
- [30] QIN Z, ZAIDI A, GAO J, et al. Decrease in Ca-ATPase activity in aged synaptosomal membranes is not

- associated with changes in fatty acyl chain dynamics [J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 1998, 105(3): 291-300.
- [31] GÜLEÇ M, SONGUR A, SAHIN S, et al. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation products in heart tissue of subacute and subchronic formaldehyde-exposed rats: a preliminary study [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 2006, 22(3): 117-124.
- [32] PETUSHOK N E, PETUSHOK B G, EL'CHANINOVA M A, et al. Functional activity of blood and liver cells under formaldehyde intoxication via inhalation [J]. *Biomeditsinskaia Khimiia*, 2004, 51(1):76-80.
- [33] DENK H, MOLDEUS P W, SCHULZ R A, et al. Hepatic organelle interaction. IV. Mechanism of succinate enhancement of formaldehyde accumulation from endoplasmic reticulum *N*-dealkylations [J]. *The Journal of Cell Biology*, 1976, 69(3): 589-598.
- [34] LIRDPRAPAMONGKOL K, SAKURAI H, KAWASAKI N, et al. Vanillin suppresses in vitro invasion and in vivo metastasis of mouse breast cancer cells [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 25(1): 57-65.
- [35] TENG S, BEARD K, POURAHMAD J, et al. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2001, 130: 285-296.
- [36] JELSKI W, SANI T A, SZMITKOWSKI M. Class III alcohol dehydrogenase and its role in the human body [J]. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej*, 2006, 60:406.
- [37] 童志前, 韩婵帅, 苗君叶, 等. 内源性甲醛异常蓄积与记忆衰退[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2011, 38(6):575-579.
- [38] MARTÍNEZ S E, VAGLENOVA J, SABRIÀ J, et al. Distribution of alcohol dehydrogenase mRNA in the rat central nervous system [J]. *The FEBS Journal*, 2001, 268(19): 5045-5056.
- [39] HO K K, ALLALI-HASSANI A, HURLEY T D, et al. Differential effects of  $Mg^{2+}$  ions on the individual kinetic steps of human cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenases [J]. *Biochemistry*, 2005, 44(22): 8022-8029.
- [40] OYAMA T, ISSE T, KAGAWA N, et al. Tissue-distribution of aldehyde dehydrogenase 2 and effects of the ALDH2 gene-disruption on the expression of enzymes involved in alcohol metabolism [J]. *Front Biosci*, 2005, 10(1): 951-960.
- [41] ESTONIUS M, SVENSSON S, HÖÖG J O. Alcohol dehydrogenase in human tissues: localisation of transcripts coding for five classes of the enzyme [J]. *FEBS Letters*, 1996, 397(2/3): 338-342.
- [42] UOTILA L, KOIVUSALO M. Expression of formaldehyde dehydrogenase and S-formylglutathione hydrolase activities in different rat tissues [J]. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 1997, 414:365-371.
- [43] MORI O, HASEBA T, KAMEYAMA K, et al. Histological distribution of class III alcohol dehydrogenase in human brain [J]. *Brain Research*, 2000, 852(1): 186-190.
- [44] NIE C L, WEI Y, CHEN X, et al. Formaldehyde at low concentration induces protein Tau into globular amyloid-like aggregates, In Vitro, and, In Vivo [J]. *Plos One*, 2006, 2(7):e629.
- [45] NIE C L, ZHANG W, ZHANG D, et al. Changes in conformation of human neuronal tau during denaturation in formaldehyde solution [J]. *Protein & Peptide Letters*, 2005, 12(1):75-78.
- [46] GULEC M, SONGUR A, SAHIN S, et al. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation products in heart tissue of subacute and sub-chronic formaldehyde exposed rats; a preliminary study [J]. *Toxicol and Health*, 2006, 22(3):117-124.
- [47] YU P H, ZUO D M. Oxidative deamination of methylamine by semicarbazidesensitive amine oxidase leads to cytotoxic damage in endothelial cells possible consequences for dia-betes [J]. *Diabetes*, 1993, 42(4):594-603.
- [48] TYIHÁK E, BOCSI J, TIMÁR F, et al. Formaldehyde promotes and inhibits the proliferation of cultured tumour and endothelial cells [J]. *Cell Proliferation*, 2001, 34(3):135-141.
- [49] YU P H, DENG Y L. Endogenous formaldehyde as a potential factor of vulnerability of atherosclerosis: involvement of semicarbazide-sensitive amine oxidase-mediated methylamine turnover [J]. *Atherosclerosis*, 1998, 140(2): 357-363.
- [50] SOFFRITTI M, BELPOGGI F, LAMBERTIN L, et al. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002, 982(1): 87-105.
- [51] HANSON A D, ROJE S. One-carbon metabolism in higher plants. [J]. *Annual Review of Plant Physiology & Plant Molecular Biology*, 2001, 52(52): 119-137.