

结直肠癌组织中 葡糖醛酸转移酶 2B 同工酶和肝 细胞核因子的 表达研究

张 燕/李延青*/张尚忠/杨晓云/
袁俊华/郭玉婷/卢雪峰

(山东大学齐鲁医院消化内科, 山东 济南
250012)

Expression of UDP-glucuronosyl- transferase 2B and Hepatic Nuclear Factor 1 α in Colorectal Cancer Tissues

ZHANG Yan, LI Yan-qing*, ZHANG Shang-zhong,
YANG Xiao-yun, YUAN Jun-hua, GUO Yu-ting, LU Xue-feng
(Department of Gastroenterology of Qilu Hospital, Shandong
University, Jinan 250012, Shandong, China)

【摘要】背景与目的: 检测葡糖醛酸转移酶 2B 家族 (UDP-glucuronosyltransferase 2B, UGT2B) 4 种同工酶及肝细胞核因子 (hepatic nuclear factor1 α , HNF1 α) 在结直肠癌组织中的表达, 探讨其在结直肠癌变中的意义。 材料与方法: 选择 32 例结直肠癌组织、癌旁组织并选择 14 例正常人群结直肠黏膜为对照组, 用 RT-PCR 方法检测 UGT2B 中 4 种同工酶及肝细胞核因子 HNF1 α mRNA 的表达。分别用 Western blot 方法检测 UGT2B7 蛋白, 免疫组织化学方法检测 HNF1 α 蛋白在结直肠癌组织、癌旁组织及正常结直肠黏膜内的表达。 结果: UGT2B 同工酶在结直肠黏膜内呈多态性表达。UGT2B10 表达丰度及阳性表达率较低, 而结直肠癌组织、癌旁组织中 UGT2B4 mRNA 水平与对照组相比无明显改变 ($P > 0.05$), UGT2B7、UGT2B15 mRNA 表达水平与对照组相比降低 ($P < 0.05$); 结直肠癌组织、癌旁组织 UGT2B7 蛋白荧光强度、蛋白灰度值低于正常结直肠黏膜 ($P < 0.05$)。HNF1 α mRNA 及其蛋白的表达与对照组相比均无明显改变 (P 均 > 0.05)。 结论: UGT2B 同工酶表达降低可能是结直肠癌变的机制之一。UGT 基因的上游调控因子 HNF1 α mRNA 水平、蛋白水平表达无明显改变, 可能与机体内更加复杂的调控机制有关。

【关键词】 结直肠癌; 葡糖醛酸转移酶; 肝细胞核因子

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

文章编号: 1004-616X(2008)05-0354-05

【ABSTRACT】 BACKGROUND AND AIM: To evaluate the expression of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B subfamily and hepatic nuclear factor1 α (HNF1 α) in colorectal cancer, and to explore its significance in colorectal tissue carcinogenesis. MATERIALS AND METHODS: RT-PCR was used to determine the mRNA levels of four UGT isoforms and hepatic nuclear factor1 α (HNF1 α) in 32 samples of colorectal cancer and 14 normal colorectal samples. UGT2B protein was measured by western blot analysis and immunochemistry was used for HNF1 α protein. RESULTS: Polymorphic regulation of UGT2B isoforms expression was found in colorectal tissue; compared to control group, UGT2B4 mRNA level of the 32 samples of colorectal cancer and its surrounding healthy tissue was not significantly different ($P > 0.05$). UGT2B7, UGT2B15 mRNA level were significantly down-regulated in colorectal cancer and its surrounding healthy tissues when compared to control group ($P < 0.05$). UGT2B7 protein level was significantly decreased in colorectal cancer and its surrounding healthy tissues ($P < 0.05$). Compared to control group, mRNA and protein levels of HNF1 α were not significantly changed in colorectal cancer and its surrounding healthy tissues ($P > 0.05$). CONCLUSION: Decreased expression level of UGT isoform may be one cause of colorectal tissue carcinogenesis. As an upstream regulator of UGT genes, mRNA and protein levels of HNF1 α were not significantly changed. This may be related to complicated control mechanisms *in vivo*.

【KEY WORDS】 colorectal cancer; UDP-glucuronosyltransferase; hepatic nuclear factor1 α

收稿日期: 2007-10-15; 修订日期: 2008-03-10

基金项目: 国家自然科学基金(30370634)

作者简介: 张 燕(1971-), 女, 山东济南市人, 博士, 主治医师, 研究方向: 结肠肿瘤。 Tel: 0531-82169454; E-mail: zhangyan9955@126.com

* Correspondence to: LI Yan-qing, E-mail: lnx8902@163.com

结直肠癌是人类主要恶性肿瘤之一,以北美、澳洲和西欧为高发地区,在美国居癌症第 3 位,近年在我国发病率也有上升趋势^[1]。致癌物进入机体后,需经一系列酶系统代谢活化或转化,成为终致癌物或毒性降低排出体外。葡萄糖醛酸转移酶是一种 II 相代谢酶,能催化葡萄糖醛酸与醇、酚、羟胺、酰胺、羧酸和硫醇等各类化学物质进行葡萄糖醛酸结合反应,使其水溶性增加,从而随尿和胆汁排出体外^[2]。我们检测了结直肠癌组织、癌旁组织及正常人结直肠组织内葡萄糖醛酸转移酶 2B 家族 (UGT2B) 同工酶和肝细胞核因子 HNF1 α mRNA 及蛋白水平的表达,以探讨葡萄糖醛酸转移酶及肝细胞核因子在结直肠癌变中的意义。

1 材料与方 法

1.1 标本来源 病例组 32 例均取自 2003 年 2 月至 2004 年 4 月山东大学齐鲁医院普外科行手术治疗的病例,结直肠黏膜组织标本经病理学证实为结直肠癌,平均年龄 58.4 岁;对照组为正常人群结直肠黏膜 14 例,取自山东大学齐鲁医院胃肠镜室,选择无任何胃肠道器质性疾患,经电子肠镜检查正常的健康体检者及志愿者,平均年龄为 54.6 岁。上述标本存入液氮, -70 $^{\circ}\text{C}$ 保存。

1.2 主要仪器与试剂 PCR 扩增仪为 PE 公司产品,型号为 2400。凝胶分析仪为 Pharmacia Biotech 公司生产。Trizol 总 RNA 提取试剂购自美国 GIBCO 公司;逆转录试剂盒 (AMV)、Taq DNA 聚合酶、dNTP 购自美国 Promega 公司;引物由上海生物工程公司合成。兔抗人 UGT2B7 抗体和 WB-UGT2B7 试剂盒购自美国 Gentest 公司, FITC 标记的羊抗兔 IgG 购自 Sigma 公司,免疫组化成套试剂盒均购自北京中山生物技术公司。

1.3 引物的设计 见表 1。

1.4 RT-PCR 检测 采用异硫氰酸胍一步法提取结直肠癌组织、癌旁组织及正常人群结直肠组织中的

表 1 引物的序列设计

Table 1 Sequence of primers

Gene	Sequence	Length (bp)
UGT2B4	F: 5'-GAGTTTGAGGATATTATCAAGCAGC-3'	281
	R: 5'-TAGCCAGGAGAGAAGCGAGGC-3'	
UGT2B7	F: 5'-CAAAGGAHCTAAACACCTTCGG-3'	407
	R: 5'-CCGTAGTGTFTTCTTCATTGCC-3'	
UGT2B10	F: 5'-GCTCACTTATCTATCTCCTTGGC-3'	388
	R: 5'-GGGTAGAAGGATTTGGATGCC-3'	
UGT2B15	F: 5'-AGTTATATCAAAAAGCCTGAAGTGG-3'	330
	R: 5'-TGTGCACAACGAAGGTTAGC-3'	
HNF1 α	F: 5'-GTTGGATGGCAGCAGGTG-3'	173
	R: 5'-ATGAGGCTCTCTCCAG-3'	
β -actin	F: 5'-ATCATGTTTGAGACCTTCAACA-3'	539
	R: 5'-CACTCTTGTCTCGAAGTCCA-3'	

RNA。将经过 DEPC 处理的 0.5 ml EP 管中加入试剂:细胞总 RNA 1 μg , M-MLV 1 μl , 逆转录反应体系 7 μl , 下游引物 P2 1 μl , 去 RNase 水补至 20 μl , 快速离心混匀; 37 $^{\circ}\text{C}$ 1 h, 95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min 灭活 M-MLV。在上述 20 μl RT 产物的 EP 管中继续加入试剂:PCR 反应体系 19 μl , 上游引物 P1 1 μl , 超纯水 58 μl , 快速离心混匀; 95 $^{\circ}\text{C}$ 5 min 冰浴冷却。加入 2 μl (1U/ μl) Taq DNA 聚合酶, 快速离心混匀, 加入 100 μl 液体石蜡, 上机循环。循环次数 UGT2B4 为 28 次, UGT2B10 为 30 次, UGT2B7、UGT2B15 和 β -actin 为 26 次。变性温度为 95 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 引物延伸的温度为 72 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 退火温度在 β -actin 是 60 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 在 UGT2B4、UGT2B10 和 UGT2B7、UGT2B15 为 55 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 末次 72 $^{\circ}\text{C}$ 延长 7 min。每例标本 cDNA 进行 PCR 扩增时, 均设 β -actin 为内参照。用 8 μl PCR 产物进行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳 (65 V, 60 min), 在紫外灯下观察电泳结果并照相, 凝胶电泳图像输入美国 Kodak 凝胶分析仪, 应用 ID Image Analysis Software 进行表达强度分析。用 UGT/ β -actin 扩增量表示细胞中的相对表达水平。

1.5 Western blot 检测 UGT2B7 的表达 将结直肠癌组织、癌旁正常组织及正常人群肠粘膜组织用组织裂解液在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下匀浆, 12 000 r/min, 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 30 min, 吸收上清, 应用 BEKMAN Du530 测定蛋白浓度。各组取 50 μg 样品蛋白行 12% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (100 V, 4 h) 后, 转入硝酸纤维素膜。应用 3% 脱脂奶粉 (PBS 稀释, pH 7.4) 室温封闭 30 min, 加入 1:500 稀释的葡萄糖醛酸基转移酶 -2B7 (UGT2B7) 兔抗人单克隆抗体, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h。洗膜后, 应用辣根过氧化物酶标记的二抗及显色剂进行反应。显色后分析结果。用 Bandscan 5.0 Demo 蛋白凝胶电泳图像分析软件做灰度扫描分析, 用 UGT2B7 与标准品重组的 UGT2B7 蛋白灰度值比值表示各样本的 UGT2B7 表达强度。

1.6 免疫组织化学方法检测 HNF1 α 的表达 取已经固定好的结直肠癌组织、癌旁正常组织及正常人群结直肠组织切片以 PBS 洗涤 5 min, 重复洗涤 3 次; 30% H_2O_2 和纯甲醇以体积比 1:50 混合, 室温浸泡 30 min 以灭活内源性过氧化物酶, 蒸馏水洗 3 次; 滴加正常山羊血清封闭液, 室温 20 min, 甩去多余液体, 不洗; 滴加一抗, 以 PBS 代替一抗作为阴性对照, 湿盒内 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, PBS 洗涤 5 min, 重复 3 次; 滴加生物素化山羊抗兔 IgG, 37 $^{\circ}\text{C}$, 25 min, PBS 洗涤 5 min, 重复 3 次; 滴加试剂 SABC, 37 $^{\circ}\text{C}$, 30 min, PBS 洗涤 5 min, 重复 3 次; 使用 DAB 显色试剂盒, 取蒸馏水 1 ml, 按次序滴加试剂, 混匀后加至玻片, 注意避光, 室温显色, 镜下控制反应时



间,满意后终止反应,蒸馏水洗涤;苏木素轻度复染,盐酸酒精分化反蓝,脱水,封片,显微镜观察。其结果评定:应用南京大学捷达 801 图像分析系统分析结果。

1.7 统计学方法 应用 SPSS10.0 软件,采用 *t* 检验,多组间比较应用 ANOVA 和 Fish's 检验, $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 UGT2B mRNA 在结直肠组织中的表达

RT-PCR 结果显示,在 32 例结直肠癌黏膜组织中,UGT2B4 表达 25 例,UGT2B7 表达 21 例,UGT2B10 表达 3 例,UGT2B15 表达 18 例。在正常人群 14 例肠道黏膜组织中,UGT2B4 表达 12 例,UGT2B7 表达 10 例,UGT2B10 表达 1 例,UGT2B15 表达 11 例。结肠癌组织和正常黏膜组织内 UGT2B4 mRNA 的表达无明显差异 ($P > 0.05$)。UGT2B10 在胃肠组织中表达阳性率较低,故未作组间比较,结肠癌组织内 UGT2B7、UGT2B15 mRNA 的表达明显下调,与正常黏膜组织相比,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 1、表 2。

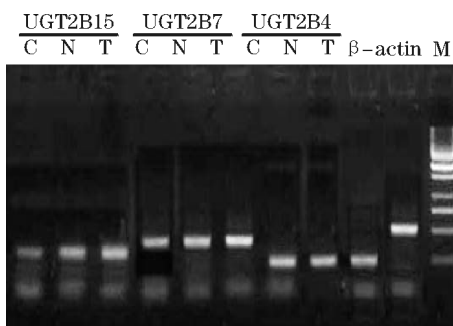


图 1 UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 mRNA 在结直肠癌组织、癌旁组织及正常人结直肠黏膜的表达 C: 结肠癌组织; N: 结肠癌旁正常组织; T: 正常人结直肠黏膜组织

Figure 1 Expression of UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 mRNA in 3 tissues C: colorectal cancer; N: surrounding healthy tissues of colorectal cancer; T: normal colorectal tissues

表 2 结直肠癌患者癌组织、癌旁组织和正常人肠黏膜组织 UGT2B mRNA 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expression of UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 mRNA in colorectal cancer, surrounding healthy tissues of colorectal cancer (SCRC) and normal colorectal tissues ($\bar{x} \pm s$)

Group	UGT2B4	UGT2B7	UGT2B15
Colorectal cancer	0.370 ± 0.182	0.304 ± 0.160 [*]	0.214 ± 0.126 [*]
SCRC	0.426 ± 0.154	0.438 ± 0.162 [#]	0.339 ± 0.151 [*]
Normal colorectal tissues	0.345 ± 0.211	0.589 ± 0.272	0.544 ± 0.196

Compared with normal colorectal tissues, ^{*} $P < 0.01$, [#] $P < 0.05$.

2.2 Western blot 检测 UGT2B7 蛋白表达结果

见图 2。结直肠癌组织、癌旁组织和正常肠黏膜组织,在相对分子量 55 ~ 56 kD 附近可见一条较清楚的条带。其灰度值比值在癌组织为 0.186 ± 0.109 ,癌旁组织

为 0.409 ± 0.171 ,正常人肠黏膜为 0.684 ± 0.117 ,癌组织表达量低于癌旁组织 ($P < 0.01$),癌旁组织表达量低于正常人群肠黏膜 ($P < 0.01$),差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。UGT2B7 蛋白在癌组织和正常结肠黏膜中共有 26 例组织呈阳性表达,且表达呈多态性,蛋白表达的深浅不同。

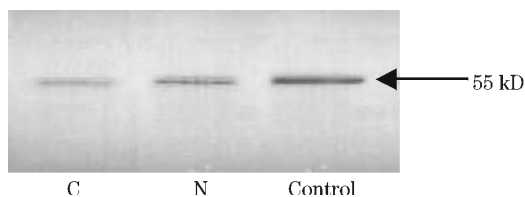


图 2 Western blot 检测 UGT2B7 蛋白在结直肠癌组织、癌旁组织及正常人黏膜的表达 C: 癌组织; N: 周围正常黏膜; Control: 正常人群结肠黏膜

Figure 2 Western blot analysis of UGT2B7 in 3 tissues C: colorectal cancer; N: surrounding healthy tissues of colorectal cancer; Control: normal colorectal tissues

2.3 结直肠癌组织和正常黏膜组织内 HNF1α mRNA 的表达

结直肠癌组织、癌旁组织和正常黏膜组织内 HNF1α mRNA 的表达无明显差异,在结直肠癌组织的表达为 0.225 ± 0.095 ,在癌旁组织为 0.339 ± 0.101 ,正常人群肠黏膜组织为 0.345 ± 0.126 ,三者间差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05),见图 3。

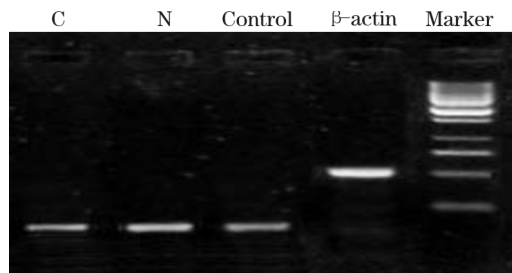


图 3 结直肠癌患者癌组织、正常人肠黏膜组织 HNF1α mRNA 的表达 C: 癌组织; N: 周围正常黏膜; Control: 正常人群结肠黏膜

Figure 3 Expression of HNF1α mRNA in 3 tissues C: colorectal cancer; N: surrounding healthy tissues of colorectal cancer; Control: normal colorectal tissues

2.4 结直肠癌组织和正常黏膜组织的免疫组化实验结果

HNF1α 的表达在结直肠癌组织为 0.267 ± 0.107 ,癌旁组织为 0.315 ± 0.121 ,正常人结直肠黏膜组织为 0.325 ± 0.098 ,三者间两两比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见图 4。

3 讨论

本研究发现 UGT2B 亚家族在结直肠组织中呈多态性表达。UGT 为一基因超家族,可编码多种同工酶。根据克隆的 cDNA 序列的相似性,UGT 基因超家族可分为参与酚和胆红素代谢的 UGT1 家族和参与胆固醇和胆酸

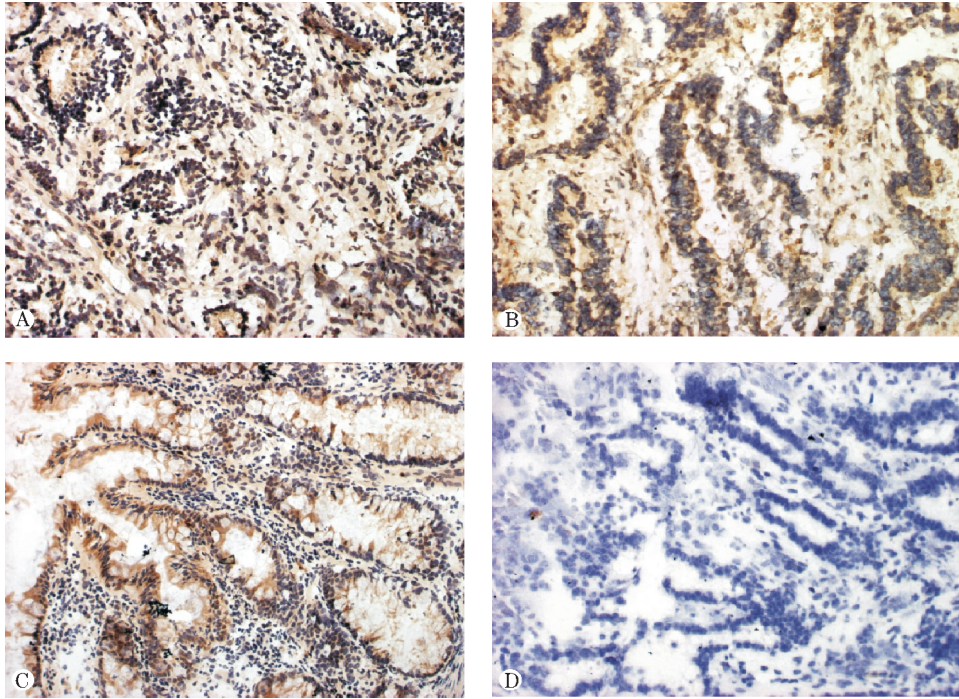


图 4 结直肠癌患者癌组织、正常人肠黏膜组织 HNF1 α 的表达 (免疫组化检测 $\times 100$) A 结直肠癌组织; B 癌旁正常组织; C 正常人群肠黏膜; D 阴性对照

Figure 4 Immunohistochemical staining for HNF1 α in 3 tissues (immunohistochemical analysis, $\times 100$) A: colorectal cancer; B: surrounding healthy tissues of colorectal cancer; C: normal colorectal tissues; D: negative control

代谢的 UGT2 家族。胃肠道的葡糖醛酸结合反应是肝脏解毒反应的重要补充,发挥胃肠道黏膜的代谢屏障作用^[4]。Strassburg 等^[5]用免疫荧光分析方法鉴定了 UGT 蛋白在人类结肠黏膜上皮层的选择性表达,提出肠道吸收的化合物可作为 UGT 作用的底物。本研究发现 UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15 在结直肠组织内都有表达,且呈多态性。人类的 UGT2B 亚家族有组织特异性的调节模式,在胃肠道内调节模式与肝组织不同^[5]。但有关 UGT2B 组织特异性调节的具体机制,目前尚知之甚少。

我们的研究也发现,UGT2B 在正常结肠黏膜有表达。但与文献中不同的是其主要亚型分布的不同,UGT2B4 在结直肠组织内也有高丰度表达^[6]。研究发现 UGT2B 亚家族在肠道内有表达,Strassburg 等^[7]报道了在十二指肠、空肠、回肠和结肠中均监测到其主要亚型 UGT2B7 的活性。本实验用 RT-PCR 方法检测结直肠癌组织、癌旁组织和癌旁正常组织 UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10 和 UGT2B15 mRNA 的表达水平,我们发现与对照组相比,结直肠癌组织、癌旁组织 UGT2B4 mRNA 水平无明显改变 ($P > 0.05$),UGT2B7、UGT2B15 mRNA 表达水平降低 ($P < 0.05$);而 UGT2B10 在胃肠道内表达阳性率较低,故未作组间比较;本实验用间接免疫荧光及 Western blot 方法检测癌组织中 UGT2B7 蛋白表达,

发现 UGT2B7 mRNA 及蛋白水平降低,推测某些 UGT 同工酶表达降低或缺失可能是结直肠癌变的机制之一。UGT2B 亚家族在肝内主要表达,疾病状态可影响其表达,胆汁淤积时其表达上调,代谢多余的胆汁酸,降低毒性反应^[8]。

UGT 与消化道肿瘤的关系逐渐受到人们的重视^[9]。Strassburg 等研究发现 UGT 在食管有组织特异性表达,食管鳞癌上皮内 UGT1A7、UGT1A10 mRNA 及蛋白水平表达下调^[10];胆囊癌、肝癌组织内 UGT1A 表达水平下调^[11]。肝癌组织内 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9 mRNA 及蛋白表达水平明显下调;胆囊癌组织内 UGT1A10、UGT1A4 mRNA 及蛋白表达水平明显下降,以多环芳烃为底物时酶催化活性下降。在结直肠癌中 UGT2B 表达水平下调,是否可作为肿瘤发生的早期分子生物学分子标志,其背后有何复杂的细胞调控机制,尚有待于进一步的研究。

我们的研究结果发现,HNF1 α 在结直肠癌组织及癌旁组织、正常肠黏膜中表达无明显差异。HNF 曾被认为是调节球蛋白、胎儿蛋白等基因调节的一种肝组织特异性因子。HNF1 α 在生长发育中首先广泛表达,对于内脏内皮分化有至关重要的作用^[12]。HNF-1 α 同工酶在上皮细胞中呈极性表达,如 HNF1 α 在小鼠小肠、大肠隐窝中呈高丰度表达。最近的研究结果表明^[13],HNF1 α 和



HNF1 β 的比值与肝癌的组织病理分化类型有关。Toide 等^[14]研究发现 HNF1 α 调控 UGT 表达,而我们在本研究中未发现类似情况,可能在体内存在更复杂的调节方式,或其调控方式具有组织特异性。

毒物代谢酶基因多态性及差异性表达与肿瘤遗传易感性关联研究,有助于揭示肿瘤的分子流行病学、发病机制及病因预防。如建议具有低活性 UGT 酶表达的个体应减少脂肪摄入、增加植物纤维成分的补充,并远离接触多环芳烃、固醇类致癌物等的工作,并戒烟。UGT 基因治疗正在研究中。我们是否可以在某些 UGT 表达降低的结直肠癌高危人群中,有靶向地进行 UGT 基因转染,使胃肠道黏膜屏障得到修复,早期进行干预预防,防止这些高危人群结直肠癌的发生,有重要的现实意义。

参考文献:

[1] Gwyn K, Sinicrope FA. Chemoprevention of colorectal cancer [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(1): 13 - 21

[2] Mackenzie PI, Owens IS, Burchell B, et al. The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence[J]. Pharmacogenetics, 1997, 7(4): 255 - 269.

[3] Strassburg CP, Nguyen N, Manns MP, et al. Polymorphic expression of the UDP-glucuronosyltransferase UGT1A gene locus in human gastric epithelium[J]. Mol Pharmacol, 1998, 54(4): 647 - 654.

[4] Burchell B, Brierley CH, Monaghan G, et al. The structure and function of the UDP-glucuronosyltransferase gene family [J]. Adv Pharmacol, 1998, 42: 335 - 338.

[5] Strassburg CP, Turkey RH. Genetic multiplicity of the human UDP-glucuronosyltransferase and regulation in the gastrointestinal tract[J]. Mol Pharmacol, 2001, 59(3): 405 - 414.

[6] 李新. 人体内的葡醛酸结合的反应及其影响因素[J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 18(5): 387 - 395.

[7] Strassburg CP, Kneip S, Topp J et al. Polymorphic gene regulation and interindividual variation of UDP-glucuronosyltransferase activity in human small intestine[J]. J Biol Chem, 2000, 275(46): 36164 - 36171.

[8] Li YQ, Prentice DA, Howard ML, et al. Bilirubin and bile acids may modulate their own metabolism via regulating uridine diphosphate-glucuronosyltransferase expression in the rat[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15(8): 865 - 870.

[9] Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2000, 40(4): 581 - 616.

[10] Strassburg CP, Strassburg A, Nguyen N, et al. Regulation and function of family 1 and family 2 UDP-glucuronosyltransferase genes (UGT1A, UGT2B) in human esophagus[J]. Biochem J, 1999(4), 338(Pt 2): 489 - 498.

[11] Strassburg CP, Manns MP, Tukey RH. Differential down-regulation of the UDP-glucuronosyltransferase 1A locus is an early event in human liver and biliary cancer[J]. Cancer Res, 1997, 57(14): 2979 - 2985.

[12] Bonham K, Ritchie SA, Dehm SM, et al. An alternative, human SRC promoter and its regulation by hepatic nuclear factor-1 alpha[J]. J Biol Chem, 2000, 275(48): 37604 - 37611.

[13] Krasinski SD, Van Wering HM, Tannemaat MR, et al. Differential activation of intestinal gene promoters: functional interactions between GATA-5 and HNF-1 alpha[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 281(1): 69 - 84.

[14] Toide K, Takahashi Y, Yamazaki H, et al. Hepatocyte nuclear factor-1alpha is a causal factor responsible for interindividual differences in the expression of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 mRNA in human livers[J]. Drug Metab Dispos, 2002, 30(6): 613 - 615.

遗传毒理学在各类化学品安全性评价中的应用

全世界每年约有千种以上的新化合物进入人类的环境,而且在现有的化合物中,还有相当数量没有进行必要的遗传毒性评价,因此进行遗传毒理学的安全性评价(safety evaluation)十分必要。现有的遗传毒理学评价大多为体外试验,体外遗传毒理学试验有如下优点:①整体动物毒性试验需消耗大量时间和昂贵的经费,体外试验可节省时间和经费;②动物保护主义运动的兴起,要求尽量减少动物的使用,而且应尽可能减少处理动物的痛苦;③更重要的是由于生物技术的巨大进步,不仅表现在细胞、组织及器官培养领域,而且在分子技术方面,也为遗传毒性试验和研究提供了新的方法和工具。所以,体外试验在遗传毒理学研究中所占的地位日趋重要,甚至有占主要地位的趋势。但也需指出,体外试验的发展并不排除体内试验本身的重要性,两者必须相互补充、相互验证才能为毒理学研究提供坚实的科学基础。

遗传毒性试验阳性的化合物可能对人类产生遗传危害或癌症。目前常用的遗传毒性试验开始于 20 世纪 70 年代早期,经过近 30 年的发展,新的遗传毒性试验已不断引入并采用。化合物的遗传毒性是通过一套遗传毒性试验进行评价的。依据化学物的用途及对人类和环境的危害,不同化学物的遗传毒性评价方法略有不同。

(下转第 362 页)