

DOI: 10.13671/j.hjkxxb.2014.0204

徐英博, 杨燕柳, 李菡茜, 等. 2014. 甲醛对小鼠造血调控相关转录因子在 mRNA 水平表达的影响[J]. 环境科学学报, 34(5): 1331-1338

Xu Y B, Yang Y L, Li H D, et al. 2014. The effects on the level of mRNA expression of hematopoietic regulation related transcription factors in mice bone marrow under the exposure to formaldehyde[J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 34(5): 1331-1338

# 甲醛对小鼠造血调控相关转录因子在 mRNA 水平表达的影响

徐英博, 杨燕柳, 李菡茜, 张磊, 张玉超, 丁书茂\*

华中师范大学生命科学院, 环境科学实验室/遗传调控与整合生物学湖北省重点实验室, 武汉 430079

收稿日期: 2013-08-15 修回日期: 2013-10-08 录用日期: 2013-10-08

**摘要:** 为了研究甲醛污染毒性的分子机制, 探究了气态甲醛暴露对小鼠造血调控相关转录因子在 mRNA 水平表达产生的影响. 实验将 18 只雄性 Balb/C 小鼠随机分为 3 组, 每组 6 只, 采用仿真式口鼻吸入方法暴露于不同浓度 ( $0.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  和  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ) 的气态甲醛环境中, 每天 8 h, 为期 2 周. 染毒结束后, 分别进行血细胞分析和 RT-PCR 测定小鼠骨髓相关髓系转录因子、红系和巨核系转录因子、淋巴系转录因子在 mRNA 水平的表达量. 结果发现, 与对照组相比, 相关转录因子 C/EBP $\alpha$ 、SCL、GATA-2、c-myb、GATA-1 及淋巴系转录因子在 mRNA 水平表达量随甲醛浓度的升高受到不同程度的影响, 部分具有统计学差异 ( $p < 0.05$ ). 其中, 转录因子 C/EBP $\alpha$ 、SCL 及 GATA-2 在 mRNA 水平表达量随甲醛浓度的升高而降低, 而转录因子 c-myb、GATA-1 及淋巴系转录因子 Ikzf5、PAX5 在 mRNA 水平表达量随甲醛浓度的升高而升高. 研究表明, 高浓度甲醛暴露会影响小鼠骨髓造血调控相关转录因子的正常表达.

**关键词:** 甲醛; 小鼠; 转录因子; 造血调控; 白血病

文章编号: 0253-2468(2014)05-1331-08 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

## The effects on the level of mRNA expression of hematopoietic regulation related transcription factors in mice bone marrow under the exposure to formaldehyde

XU Yingbo, YANG Yanliu, LI Handan, ZHANG Lei, ZHANG Yuchao, DING Shumao\*

Laboratory of Environmental Sciences and Hubei Key Laboratory of Genetic Regulation and Integrative Biology, College of Life Sciences, Huazhong Normal University, Wuhan 430079

Received 15 August 2013; received in revised form 8 October 2013; accepted 8 October 2013

**Abstract:** The aim of this study was to explore the molecular mechanism of formaldehyde toxicity, as well as the effect of gaseous formaldehyde in the expression of hematopoietic regulation related transcription factors at mRNA level in mice. 18 male Balb/C mice were randomly divided into three groups (6 in each), and then exposed to formaldehyde by nose-only inhalation at doses of 0, 0.5, and  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  for 8 hours per day for 2 weeks. After exposure, blood cell analysis followed by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) were used to detect the expression at mRNA level of several factors including mouse bone marrow related myelogenous transcription factor, red blood and megakaryocytes transcription factors, and the lymphoid transcription factors. Compared with the control group, the influence of increasing formaldehyde on the level of mRNA expression in a series of transcription factors, including C/EBP $\alpha$ , SCL, GATA-2, c-myb, GATA-1 and the lymphoid transcription factor, were at different degrees, with some significant ( $p < 0.05$ ). The mRNA expression of C/EBP $\alpha$ , SCL, GATA-2 decreased while the mRNA expression of c-myb, GATA-1 and the lymphoid transcription factors Ikzf5, PAX5 increased in response to increasing formaldehyde concentration. It was concluded that the exposure to formaldehyde at high concentrations could affect the normal expression of hematopoietic regulation related transcription factors in mice bone marrow.

**Keywords:** formaldehyde; mice; transcription factors; hematopoiesis regulation; leukemia

### 1 引言 (Introduction)

甲醛 (Formaldehyde, FA) 是我国城市室内空气

的主要污染物, 主要来源于装修材料、工业、医疗、服装及化妆品行业. 2004 年, 国际癌症研究中心 (IARC) 的工作小组发布了甲醛致癌影响的评估研

基金项目: 国家大学生创新性实验计划项目 (No.201210511063)

Supported by the National Innovation Experiment Program for University Students (No.201210511063)

作者简介: 徐英博 (1991—), 女, E-mail: xuyingbohuashi@sina.com; \* 通讯作者 (责任作者), E-mail: dingsm@mail.ccnu.edu.cn

Biography: XU Yingbo (1991—), female, E-mail: xuyingbohuashi@sina.com; \* Corresponding author, E-mail: dingsm@mail.ccnu.edu.cn

究报告,将其确定为第 1A 类物质(人类致癌物)(张晓勇等, 2006; 张瑾, 2006; Tang *et al.*, 2009; Luo *et al.*, 2012). 目前,有关甲醛与白血病的相关研究是学术界的一个热点,而对于两者关系的论证研究主要集中于流行病学上,在分子毒理学方面的研究还不够充分(d'A Heck *et al.*, 2004),且无法直接证据证明甲醛可运输到骨髓造血组织,诱发白血病(Zhang *et al.*, 2009; Golden *et al.*, 2006; Just *et al.*, 2011).

在白血病致病的机理研究中,研究发现,白血病的发生是由于生物的基因出了问题,如癌基因 N-ras 的激活、抑癌基因 P16 的缺失与突变、抑癌基因 P73 的失活及调控基因核心结合因子的突变都可能导致白血病的发生(何重香等, 2009; 袁芳等, 2009; 葛秀国等, 2003). 白血病是造血系统的恶性疾病,与造血干细胞密切相关. 在造血干细胞的增殖和分化、

髓系和淋巴系细胞等的成熟过程中,众多转录因子在血细胞生成过程的调控作用中既相互作用又表现出各自的特异性(朱守伟等, 2010). 部分转录因子在造血调控中的作用位置如图 1 所示. 血细胞生成是一个极其复杂的过程,转录因子在这个过程中起到了重要的调控作用. 因此,本实验选取部分髓系转录因子 C/EBP $\alpha$ , 红系和巨核系转录因子: SCL、GATA-2、c-myb、NFE2 和 GATA-1, 以及淋巴系转录因子 Ikzf5、PAX5 作为研究对象,分为两条线路来分析甲醛在由自我更新的干细胞增殖到分化为多功能造血干细胞,最后到巨核细胞和 T 细胞过程中的影响,以及对淋巴样祖细胞和髓样祖细胞的分裂分化过程的影响. 以期通过甲醛暴露研究甲醛能否影响小鼠造血调控转录因子等基因的表达稳定性,从而为揭示甲醛对造血细胞的毒性分子机制提供证据.

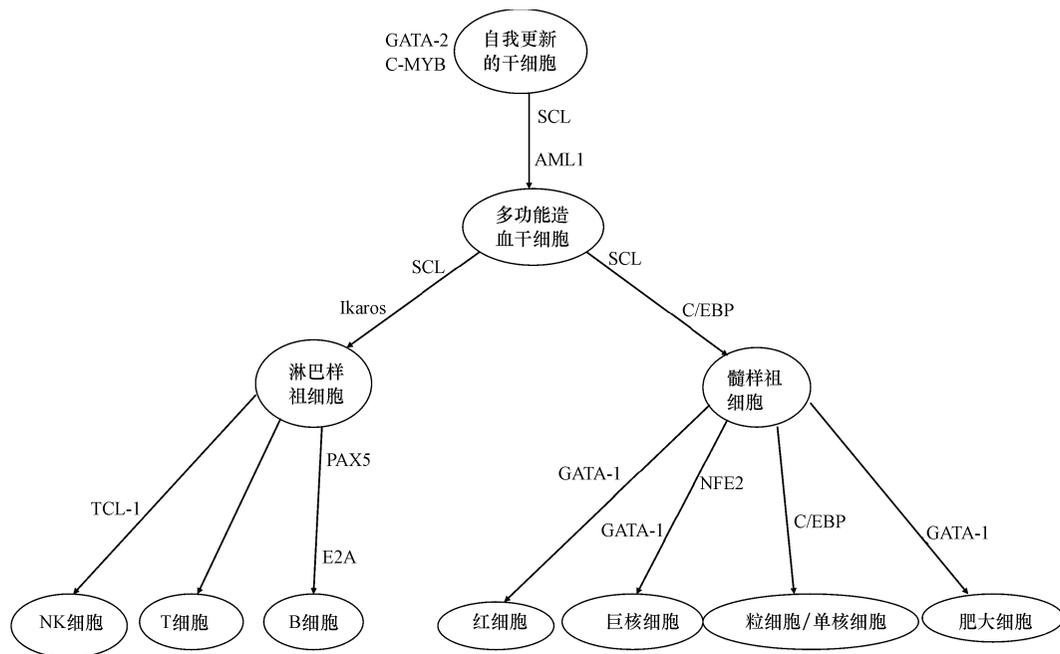


图 1 转录因子在造血调控中的作用位置

Fig.1 The role of transcription factors in hematopoietic regulation

## 2 材料与方法 (Materials and methods)

### 2.1 实验用品

实验动物: SPF 级雄性 Balb/C 小鼠, 6 周龄, 体重 18~22 g, 由湖北省疾病预防控制中心实验动物饲养所提供(动物合格证号: SCXK(鄂) 2008—0005; 动物质量合格证: 4200695884).

主要仪器: HOPE-MED8050 动式染毒控制系统, 低温冷冻离心机(德国 EPPENDORF 公司),

DYY-11B 型三恒电泳仪及 DYY-III 型电泳仪, PCR 仪(BIORAD), 凝胶成像系统(Genus Inc), 细胞分析仪等.

主要试剂: 反转录酶及其 Buffer、RNA 酶抑制剂、Oligo dT、dNTP mixture. 聚合酶均购自 Takara 公司, 引物由南京金斯瑞有限公司合成.

### 2.2 实验方法及过程

实验采用的染毒装置是 HOPE-MED8050 动式染毒控制系统, 本实验中, 温度控制为 (23.0 ±

0.5)℃,湿度控制为 45%,进气速度为  $1.6 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ ;将 18 只小鼠分为 3 组,分别为空白组和甲醛染毒组 ( $0.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  和  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ),每组 6 只,每天染毒 8 h,持续时间为 2 周.染毒结束后,取小鼠静脉外周血 0.02 mL,加肝素 ( $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 抗凝,用血细胞分析仪进行白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白含量测定和血小板计数.

骨髓组织总 RNA 的提取:小鼠脱颈处死,用

PBS 吹出小鼠股骨骨髓组织细胞,离心 ( $500 \text{ g}$ ) 5 min,弃上清,加入 1 mL trizol,室温放置 15 min;然后根据制造商的提示步骤用 trizol 提取总 RNA.

采用凝胶电泳检验 RNA 的纯度.RT-PCR 检测 mRNA 表达水平,目的是将提取的总 RNA 反转录为 cDNA.实验采用两步法,总体积为 20  $\mu\text{L}$ ,通过 PCR 将 cDNA 进行扩增.利用 Primer 5.0 软件设计引物,序列如表 1.

表 1 引物序列、长度及退火温度

Table 1 Primer sequences, length and annealing temperature

基因	引物序列(5' to 3')	产物长度/bp	退火温度/℃
$\beta$ -actin2	上游引物 GCTGTCCCTGTATGCCTCT	461	58
	下游引物 GGTCTTTACGGATGTCACCG		
GATA-1	上游引物 GATGGAATCCAGACGAGGAA	264	62
	下游引物 ACAGGCCCTGACAGTACCAC		
GATA-2	上游引物 TGGGCTCTACCACAAGATGA	329	56.7
	下游引物 TGGAGAGCTCCTCGAAACAT		
C/EBP $\alpha$	上游引物 TTACAACAGGCCAGGTTTCC	232	57
	下游引物 CTCTGGGATGGATCGATTGT		
SCL	上游引物 GGCAGACAGAGACTGATCCTG	163	57.3
	下游引物 AATGGGAAAGAACCAGCCTTA		
c-myb	上游引物 GGACAGCAGGCATTACCAA	119	53
	下游引物 TCTCCCAAACAGGAAACAG		
NFE-2	上游引物 TCAGCTGGCACAGTAGGATG	299	63
	下游引物 TTCTGGGACATGGGGAGTAG		
Ikzf5	上游引物 CCAATGTGCTCATGGTTCAC	367	59
	下游引物 TCTTCTGCCATCTCGTTGTG		
PAX5	上游引物 AACTTGCCCATCAAGGTGTC	112	65.5
	下游引物 GGCTTGATGCTTCCTGTCTC		

选择  $\beta$ -actin2 作为内参对照,将上述反转录所得的 cDNA 进行目的基因扩增,上下游引物各 1  $\mu\text{L}$ ,cDNA 模板 1  $\mu\text{L}$ , $2 \times \text{Taq}$  Master Mix 10  $\mu\text{L}$ ,加 Rnase-Free Water 至 20  $\mu\text{L}$ .PCR 循环体系如下:94  $^{\circ}\text{C}$  预变性 3 min;94  $^{\circ}\text{C}$  变性 1 min,94  $^{\circ}\text{C}$  退火 1 min,72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 1 min,30 个循环;终止,72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min;4  $^{\circ}\text{C}$  永久保存;反应完成后,将产物于 -20  $^{\circ}\text{C}$  保存待用.

琼脂糖凝胶电泳:电泳缓冲液是 0.5 倍的 TBE 缓冲液,选用 2% 的琼脂糖胶,点样体积为 5  $\mu\text{L}$ ,电压为 85 V,时间为 50 min.电泳完毕后将凝胶放入已稀释好的 EB 溶液中浸泡染色 20 min,取出后进行照胶.采用 Origin6.1 统计分析软件对实验数据进行统计分析.

### 3 实验结果(Results)

#### 3.1 小鼠外周血血象分析

对小鼠外周血血象进行分析,结果如图 2 所示.从图 2 可以看出,与对照组相比,经甲醛染毒的小鼠血液中白细胞、红细胞、血小板、淋巴细胞、单核细胞及中性粒细胞的数量都有不同程度的减少或增加.具体而言,经甲醛染毒后,与对照组相比,甲醛浓度为  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  和  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  的染毒组小鼠血液中白细胞和红细胞总数都减少,差异都具有统计学意义,且在甲醛浓度为  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  时差异性更显著;染毒组小鼠血液中淋巴细胞数量均下降,且差异具有统计学意义;染毒组小鼠血液中单核细胞数量均下降,并且在甲醛浓度为  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  时差异具有统计学意义;染毒组小鼠血液中中性粒细胞数量的变化

不是特别明显;染毒组小鼠血液中血小板数量都增加,差异都具有统计学意义,且在甲醛浓度为 0.5  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 时,差异性更显著.因此,小鼠的血象分析结果可以说明甲醛确实对小鼠的血细胞、淋巴细胞等具有某种程度的影响.

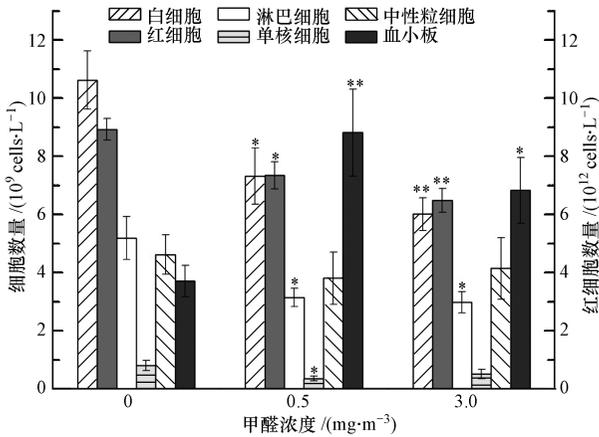


图2 小鼠外周血象分析结果 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , 与空白组相比,样品数  $N = 6$ )

Fig.2 Mice peripheral blood analysis results

### 3.2 转录因子在 mRNA 水平表达的检测结果

3.2.1 髓系转录因子 C/EBP $\alpha$  属于 C/EBP 转录因子家族.C/EBP 家族 C 端 35 个氨基酸残基形成  $\alpha$  螺旋,每隔 6 个氨基酸有一个亮氨酸,这些亮氨酸在螺旋的同侧出现,是二聚体形成的基础.C/EBP $\alpha$  倾向于在髓系中表达.在调节骨髓造血的过程中,C/EBP $\alpha$  通过调控细胞因子及其受体、其他转录因子及细胞系特异性基因的表达来发挥作用.在造血干细胞(Hematopoietic stem cells, HSC)的分化过程中,C/EBP $\alpha$  通过抑制红细胞的分化和诱导髓细胞的分化从而决定了多能祖细胞的分化方向(朱守伟等, 2010).经甲醛染毒后,其 mRNA 表达量如图 3 所示.从实验结果中可以得出,经甲醛染毒后,与对照组相比,甲醛浓度为 3.0  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 的染毒组小鼠骨髓组织中 C/EBP $\alpha$  在 mRNA 水平表达量下降,差异具有统计学意义;且随着甲醛浓度的升高,其表达量呈下降趋势.说明甲醛对转录因子 C/EBP $\alpha$  具有某种程度的影响.

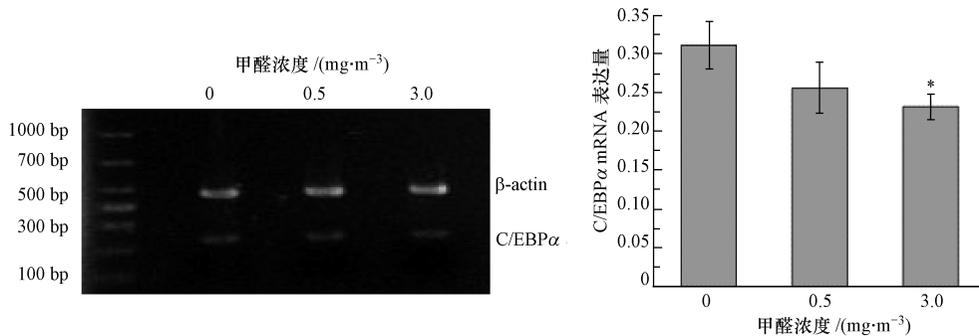


图3 小鼠骨髓组织 C/EBP $\alpha$  基因的 RT-PCR 电泳图及 mRNA 表达量的变化图 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  与(空白组相比),样品数  $N = 6$ , $\beta$ -actin 为内参对照,下同)

Fig.3 RT-PCR electropherogram and histogram of transcription at mRNA level of C/EBP $\alpha$  gene in mice bone marrow

3.2.2 红系和巨核系转录因子 调控红系早期分化转录因子(SCL)是 bHLH 家族成员之一,SCL 控制着造血干细胞的分化和各系的成熟过程,参与造血干细胞向髓系祖细胞分化的调控,SCL 的表达减少可引起髓系和红系祖细胞的分化障碍.SCL 在红

细胞和巨核细胞的成熟中具有重要作用.SCL 的 DNA 结合异常可阻碍红细胞和巨核细胞的成熟(朱守伟等,2010).经甲醛染毒后,其 mRNA 表达量如图 4 所示.从实验结果中可以看出,经甲醛染毒后,与对照组相比,甲醛浓度为 0.5  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 和 3.0  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$

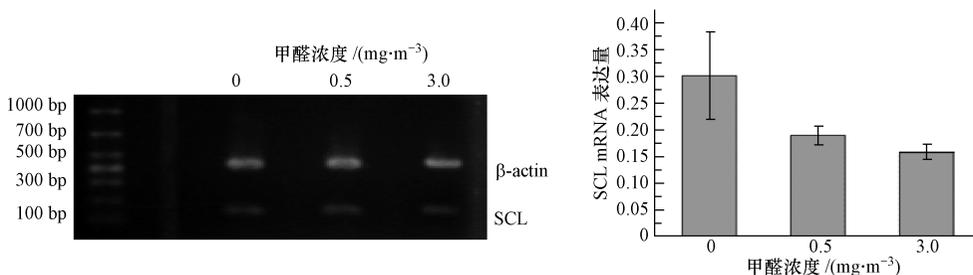


图4 小鼠骨髓组织 SCL 基因的 RT-PCR 电泳图及 mRNA 表达量的变化图

Fig.4 RT-PCR electropherogram and histogram of transcription at mRNA level of SCL gene in mice bone marrow

的染毒组小鼠骨髓组织中 mRNA 表达量均下降,且随着甲醛浓度的升高,其表达量呈下降趋势,但差异不具有统计学意义。

调控红系祖细胞增殖的转录因子包括 GATA-2 和 c-myb,其中,GATA-2 属于锌指结构家族的成员,两个锌指结构功能不同,C 末端锌指状结构主要是结合 DNA 序列,N 末端锌指状结构则是协同、增强结合的稳固性和特异性,但 GATA-2 的 N 末端具有独立结合特异性 DNA 序列的能力,这一特性有助于区别 GATA-2 与其他 GATA 转录因子.GATA-2 在造血干/祖细胞的增殖和分化中起着重要的作用,GATA-2 基因的缺失可导致造血功能的严重缺陷和

胚胎死亡.GATA-2 在未成熟的造血细胞中高度表达,并随着造血细胞的分化,发育成熟表达下调(廖维维等,2007;史莹华等,2005). c-cmy 蛋白是原癌基因 c-myb 基因的编码产物,由 637 个氨基酸组成,具有高度保守的 DNA 结合域,C 端与 DNA 结合域之间具有一个转录激活功能域,其还存在一负性调节域.c-myb 是一种与细胞增殖、分化相关的核转录因子.研究表明,在 c-myb 基因敲除鼠中,造血干细胞数目明显减少.c-myb 基因表达的下调促进了造血干细胞的分化(范晨等,2011). 经甲醛染毒后,两转录因子 mRNA 的表达量如图 5 和图 6 所示。

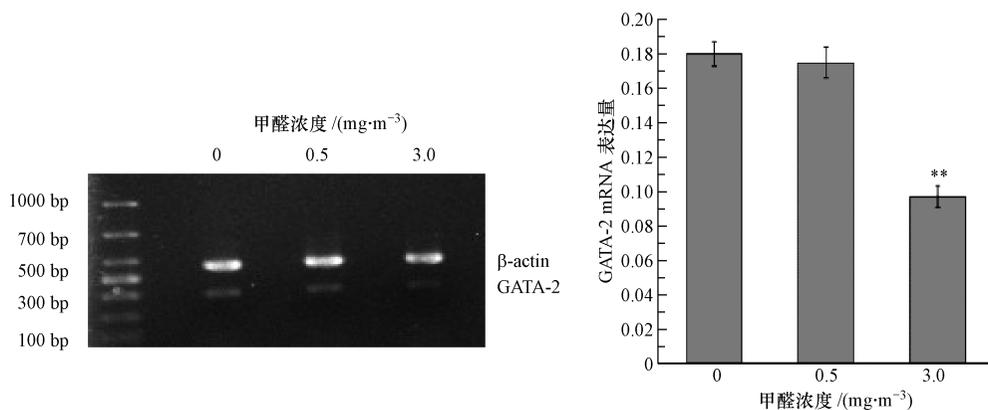


图 5 小鼠骨髓组织 GATA-2 基因的 RT-PCR 电泳图及 mRNA 表达量的变化图

Fig.5 RT-PCR electrophoresis and histogram of transcription at mRNA level of GATA-2 gene in mice bone marrow

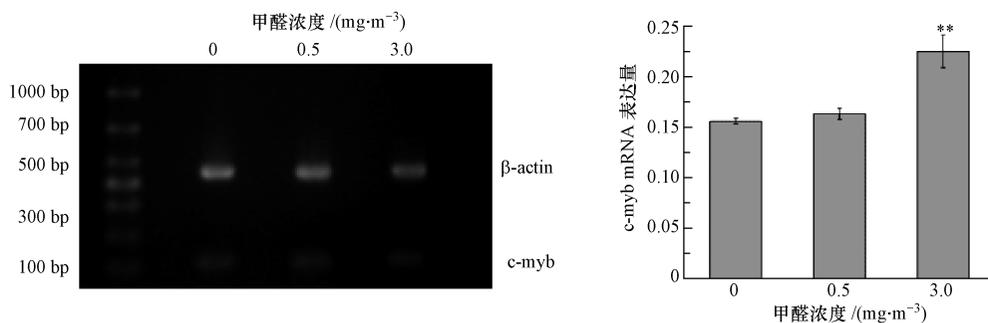


图 6 小鼠骨髓组织 c-myb 基因的 RT-PCR 电泳图及 mRNA 表达量的变化图

Fig.6 RT-PCR electrophoresis and histogram of transcription at mRNA level of c-myb gene in mice bone marrow

从实验结果中可以看出,对于转录因子 GATA-2,与对照组相比,甲醛浓度为  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  的染毒组小鼠骨髓组织中 mRNA 表达量下降,差异具有统计学意义;对于转录因子 c-myb,与对照组相比,甲醛浓度为  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  的染毒组小鼠骨髓组织中 mRNA 表达量升高,差异具有统计学意义。

调控红系终末分化的转录因子包括 GATA-1 和

NFE-2.其中,GATA-1 属于锌指结构转录因子,其 DNA 结合区包含两个高度保守的锌指结构,处于 C 端的一个锌指对与 DNA 的特异结合是必需和充分的,N 端的锌指结构对 DNA 结合起稳定作用.GATA-1 和它的辅助因子 FOG-1 (Friend of GATA-1) 在红细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和巨核细胞的发育中都具有重要的作用 (Crispino, 2005; 吴秀丽等,

2002;刘咏梅等,2006).

NFE2 转录因子是 CNC 家族成员之一,在细胞氧化应激反应引发的细胞适应性变化过程中发挥重要作用.在红系分化和珠蛋白基因表达调控中起

重要作用,主要是调控巨核细胞的生成(徐冬冬等,2000;李煌元等,2006).经甲醛染毒后,两转录因子 mRNA 的表达量如图 7 和图 8 所示.

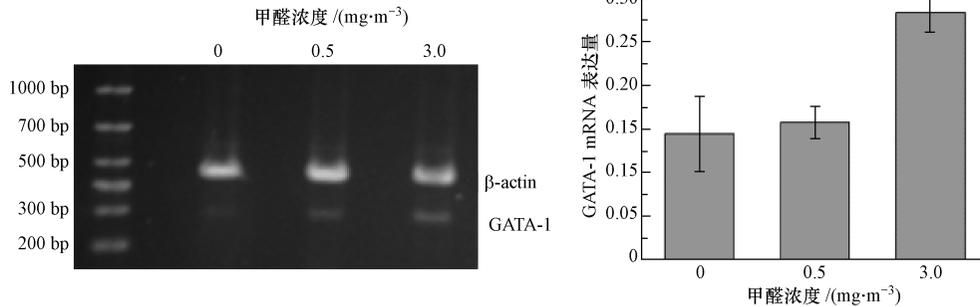


图 7 小鼠骨髓组织 GATA-1 基因 RT-PCR 电泳图及 mRNA 表达量的变化图

Fig.7 RT-PCR electropherogram and histogram of transcription at mRNA level of GATA-1 gene in mice bone marrow

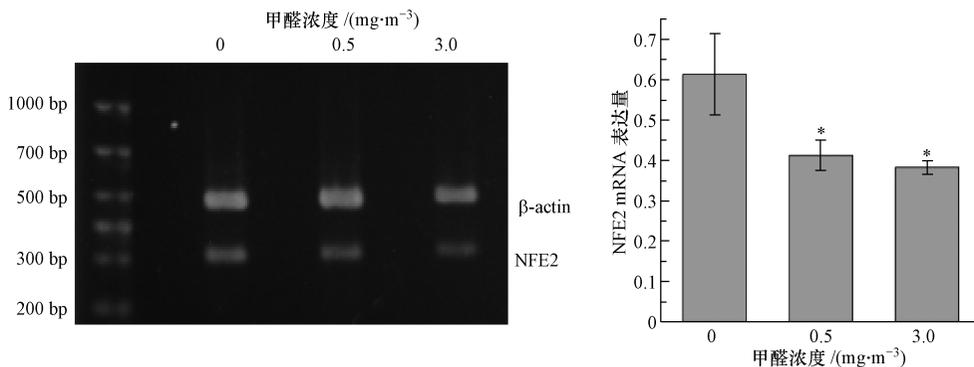


图 8 小鼠骨髓组织 NFE2 基因的 RT-PCR 电泳图及 mRNA 表达量的变化图

Fig.8 RT-PCR electropherogram and histogram of transcription at mRNA level of NFE2 gene in mice bone marrow

从实验结果中可以看出,对于转录因子 GATA-1,与对照组相比,甲醛浓度为  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  的染毒组小鼠骨髓组织中 mRNA 表达量升高,差异具有统计学意义;对于转录因子 NFE-2,与对照组相比,甲醛浓度为  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  和  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  的染毒组小鼠骨髓组织中 mRNA 表达量均下降,并且差异都具有统计学意义.

3.2.3 淋巴系转录因子 Iklzf5 属于 Ikaros 家族,具有 Ikaros 家族的共同结构特征:氨基酸序列两端有特征锌指蛋白结构域,C 端的两个锌指结构介导 Ikaros 家族蛋白的自身联系,N 端的锌指结构具有 DNA 结合活性.Ikaros 对于造血系统和免疫调节具有重要的作用,且其功能相当保守,是淋巴细胞发育过程中不可缺少的转录因子(李风玲等,2011).PAX5 是 PAX 家族中的一员,PAX 家族以 PD

(Paired domain)为特征,含有 128 个氨基酸的 DNA 结合结构域.PAX5 蛋白含有 HLH 基序,可与 bHLH 蛋白形成异二聚体,阻止其与 DNA 结合.PAX5 在 B 淋巴细胞分化中具有重要作用(朱守伟等,2010).经甲醛染毒,转录因子 mRNA 表达量如图 9 和图 10 所示.

从实验结果中可以看出,对于转录因子 Iklzf5 和 PAX5,与对照组相比,甲醛浓度为  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  和  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  的染毒组小鼠淋巴组织中 mRNA 表达量均升高,且随着甲醛浓度的升高,其表达量呈上升趋势.转录因子 Iklzf5 mRNA 的表达量差异在甲醛浓度为  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  和  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  时都有统计学意义,且在浓度为  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  时差异更显著;转录因子 PAX5 mRNA 表达量差异在甲醛浓度为  $3.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  时具有统计学意义.

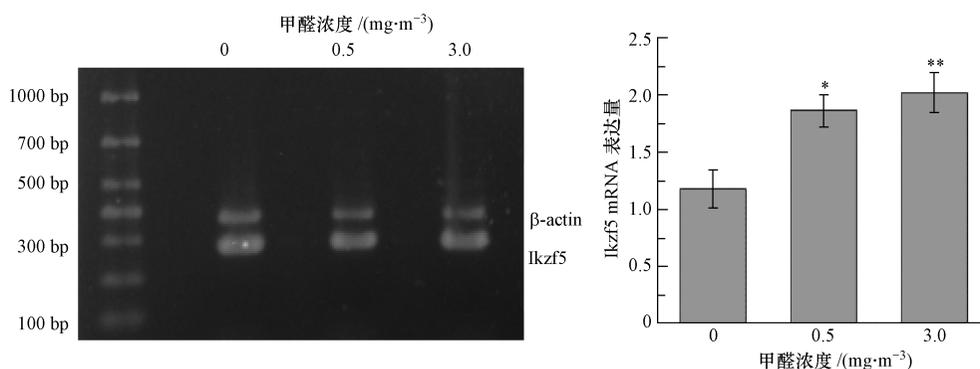


图9 小鼠骨髓组织 Ikzf5 基因的 RT-PCR 电泳图及 mRNA 表达量的变化图

Fig.9 RT-PCR electrophoresis and histogram of transcription at mRNA level of Ikzf5 gene in mice bone marrow

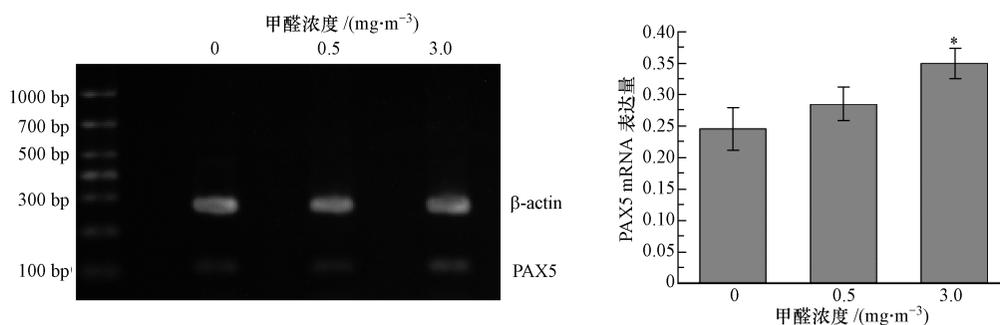


图10 小鼠骨髓组织 PAX5 基因的 RT-PCR 电泳图及 mRNA 表达量的变化图

Fig.10 RT-PCR electrophoresis and histogram of transcription at mRNA level of PAX5 gene in mice bone marrow

#### 4 结论 (Conclusions)

从实验结果中可以看出,甲醛暴露确实对小鼠造血干细胞的分化产生影响,使得小鼠血液中血细胞和相关的淋巴细胞的数目异常,其中,白细胞、红细胞、淋巴细胞、单核细胞及中性粒细胞的数目均降低,血小板数目增加,且与对照组相比,除中性粒细胞外其他细胞数目均有显著性差异。从甲醛对本次研究所选取的重要转录因子的影响中可以初步判定,甲醛对造血干细胞分化的影响是通过影响相关转录因子的表达而起作用的,甲醛导致骨髓组织和淋巴组织中相关转录因子的表达异常,从而使甲醛暴露影响骨骼和淋巴的正常表达,增加白血病的患病风险,但其具体的作用机制如相关转录因子表达量的增减是否具有关联性目前尚不清楚,还需更多的分子生物学证据及进一步的研究。

**责任作者简介:** 丁书茂,男,副教授.主要从事室内空气污染对人体和动物的病理学和生理学影响研究。

#### 参考文献 (References):

- Crispino J D. 2005. GATA1 in normal and malignant hematopoiesis [J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 16(1): 137-147
- d' A Heck H, Casanova M. 2004. The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence on distant-site toxicity [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40(2): 92-106
- 范晨, 王梁华, 焦炳华. 2011. c-myc 转录因子与细胞增殖分化[J]. *生命的化学*, 31(5): 697-701
- 葛秀国, 徐小明, 李勇, 等. 2003. 白血病抑制因子与胚胎干细胞 [J]. *中国生物工程杂志*, 23(12): 22-25
- Golden R, Pyatt D, Shields P G. 2006. Formaldehyde as a potential human leukemogen: an assessment of biological plausibility [J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 36(2): 135-153
- 何重香, 江中发, 汪春红, 等. 2009. 液态甲醛致 A549 细胞氧化损伤效应分析[J]. *公共卫生与预防医学*, 20(3): 9-11
- Just W, Zeller J, Riegert C, et al. 2011. Genetic polymorphisms in the formaldehyde dehydrogenase gene and their biological significance [J]. *Toxicology Letters*, 207(2): 121-127
- 李凤玲, 李兆新. 2011. Ikaros 基因研究进展[J]. *水产养殖*, 32(4): 50-53
- 李煌元, 石年, 戴中华, 等. 2006. 溴氰菊酯对大鼠脑组织某些抗氧化酶、 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶和 NF-E2 相关因子 2 基因表达的

- 影响[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 24(5): 273-275
- 廖维维, 叶琇锦. 2007. GATA 转录因子和血液系统疾病[J]. 细胞生物学杂志, 29(4): 493-496
- 刘咏梅, 吴志奎, 柴立民, 等. 2006. 中药益髓生血颗粒对  $\beta$  地中海贫血患者骨髓  $\alpha$  血红蛋白稳定蛋白及红系转录因子 GATA -1 基因表达的影响[J]. 中西医结合学报, 4(3): 247-250
- Luo F C, Zhou J, Lü T, *et al.* 2012. Induction of endoplasmic reticulum stress and the modulation of thioredoxin-1 in formaldehyde-induced neurotoxicity [J]. *Neuro Toxicology*, 33(3): 290-298
- 史莹华, 许梓荣. 2005. GATA 转录因子研究进展[J]. 生物学通报, 40(3): 1-2
- Tang X J, Bai Y, Duong A, *et al.* 2009. Formaldehyde in China: Production, consumption, exposure levels, and health effects [J]. *Environment International*, 35(8): 1210-1224
- 吴秀丽, 李扬秋. 2002. 转录因子 GATA-1 在造血系统中的作用(综述)[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 23(6): 21-26
- 徐冬冬, 刘德培. 2000. 红系 NFE2 反式作用因子[J]. 国外医学(分子生物学分册), 22(3): 158-162
- 袁芳, 朱倩. 2009. 白血病基因转录因子绑定位点的分布特性研究[J]. 计算机与数字工程, 37(1): 1-5
- 张瑾. 2006. 甲醛毒性的研究进展[J]. 职业与健康, 22(23): 2041-2044
- Zhang L P, Steinmaus C, Eastmond D A, *et al.* 2009. Formaldehyde exposure and leukemia: A new meta-analysis and potential mechanisms [J]. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 681(2/3): 150-160
- 张晓勇, 黄卫, 司蔚, 等. 2006. 室内空气污染现状及控制研究[J]. 环境科学与管理, 31(6): 44-46
- 朱守伟, 丁凯阳. 2010. 转录因子与造血调控[J]. 生命科学, 22(9): 851-857