

氯氰菊酯对小鼠小脑组织氧化损伤 及核转录因子-E2 相关因子 2 基因表达的影响

周礼华, 陈 冲, 张 朋, 王 力, 吴学森

[摘要] **目的:** 研究氯氰菊酯对小鼠小脑组织氧化损伤及核转录因子-E2 相关因子 2 (Nrf2) 基因表达的影响。**方法:** 以 40 只昆明小鼠为受试动物, 随机分为 4 组, 包括 1 个阴性对照组和 3 个氯氰菊酯染毒组, 染毒组按 5、10、20 mg/kg 3 个剂量水平灌胃染毒小鼠 3 周, 以小脑组织匀浆测定丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX)、总超氧化物歧化酶 (T-SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 的含量; 用免疫组织化学法检测 Nrf2 在小脑组织细胞中的表达; 用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测 Nrf2 基因表达。**结果:** 随着氯氰菊酯染毒剂量升高, 小脑组织 MDA 含量逐渐增加, GSH-PX、T-SOD、CAT 等酶学活性逐渐下降, 染毒组与对照组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。免疫组织化学法显示, 随着染毒剂量增加, 小鼠小脑组织细胞核 Nrf2 阳性细胞表达增加, 与对照组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 高剂量染毒组细胞核阳性细胞表达均高于低剂量染毒组 ($P < 0.01$)。RT-PCR 显示, 随着染毒剂量增加, Nrf2 条带光密度值增加, 与对照组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 高剂量染毒组基因表达均高于低剂量染毒组 ($P < 0.01$)。**结论:** CYP 染毒造成小鼠小脑组织氧化损伤, 导致氧化应激反应中关键分子 Nrf2 由细胞质向细胞核转位, 从而增强脑组织对抗氧化应激的能力。

[关键词] 氯氰菊酯; 氧化损伤; 核转录因子-E2 相关因子 2; 小鼠

[中图法分类号] R 595.4

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.07.002

Effect of cypermethrin on the oxidative damage and mRNA expression of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 in mice cerebellar tissue

ZHOU Li-hua, CHEN Chong, ZHANG Peng, WANG Li, WU Xue-sen

(Department of Preventive Medicine, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of cypermethrin on the oxidative damage and gene expression of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (Nrf2) mRNA in mice cerebellar tissue. **Methods:** Forty male Kunming mice were randomly divided into one negative control group and three cypermethrin infection groups. Three cypermethrin infection groups were infected by 5, 10 and 20 mg/kg of cypermethrin gavage, once daily for three weeks, respectively. The contents of MDA, GSH-Px, T-SOD and CAT and MDA were measured in cerebellar tissue. The mRNA and protein expressions of Nrf2 in cerebellar tissue were detected using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and immunohistochemistry (IHC), respectively. **Results:** With the dose of cypermethrin increasing, the level of MDA increased, the levels of GSH-Px, T-SOD and CAT decreased in cerebellar tissue, and the differences of whose between the cypermethrin infection group and control group were statistically significant ($P < 0.01$). The immunohistochemistry result showed that the positive expression of Nrf2 in nucleus increased in cerebellar tissue with the dose of cypermethrin increasing, the difference of which between the cypermethrin infection group and control group were statistically significant ($P < 0.01$). The positive expression of Nrf2 in nucleus in high-dose cypermethrin infection group was higher than that in low-dose cypermethrin infection group ($P < 0.01$). The RT-PCR results showed that the optical density value of Nrf2 increased in cerebellar tissue with the dose of cypermethrin increasing, the difference of which between the cypermethrin infection group and control group were statistically significant ($P < 0.01$). The mRNA expression level of Nrf2 in high-dose cypermethrin infection group was higher than that in low-dose cypermethrin infection group ($P < 0.01$). **Conclusions:** The cypermethrin infection can lead to the oxidative damage in cerebellar tissue and induce the translocation of Nrf2 from the cytoplasm to the nucleus, which can strength the antioxidative capacity of brain tissue.

[Key words] cypermethrin; oxidative damage; nuclear factor-erythroid 2-related factor 2; mice

氯氰菊酯 (cypermethrin, CYP) 属于 II 型除虫菊酯类农药, 长期低剂量接触该类农药, 可导致神经系统失调、糖代谢紊乱甚至癌症的发生^[1-2]。脑组织是机体氧化代谢最活跃的器官, 含有高浓度多不饱和脂肪酸, 对脂质过氧化作用高度敏感, 其抗氧化能力却低于其他主要器官, 因此防御自由基损伤的能

[收稿日期] 2016-04-26

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目 (1508085QH188); 安徽省特色专业“预防医学”项目 (皖教高[2011]5号)

[作者单位] 蚌埠医学院 预防医学系, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 周礼华 (1977-), 女, 硕士, 讲师。

力较差。CYP 可以跨过血脑屏障,选择性地作用于脑组织,诱导该部位产生氧化应激,进而导致神经元损伤、退行性变、凋亡或坏死^[3-5]。核转录因子-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) 是氧化应激反应的关键因子,生理状态下与胞质蛋白伴侣分子 Keap1 结合, Nrf2 的功能处于抑制状态,当受到内外界自由基和化学物质刺激时, Nrf2 与 Keap1 解离而活化,活化的 Nrf2 由细胞质进入细胞核,与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE) 结合,同时激活下游抗氧化酶和 II 相解毒酶的表达,如血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT) 等抗氧化和解毒酶,从而保护机体免受相关物质的侵害^[6-8]。与大脑相比,小脑不饱和脂肪酸含量更高,更易受到自由基的侵袭。本研究拟通过体内实验观察不同剂量 CYP 染毒对小鼠小脑组织氧化应激、Nrf2 基因表达的影响,从而探讨 CYP 的神经毒作用机制,为合理选择农药提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与材料

1.1.1 实验动物与分组 选用安徽医科大学实验动物中心提供的健康成年雄性昆明小鼠 40 只[合格证号: SCXR(皖)], 体质量为 (30.59 ± 2.64) g。动物饲养温度 (24 ± 2) °C, 相对湿度 (50 ± 10) %, 以商业鼠粮饲养小鼠, 实验期间小鼠可自由进食饮水。40 只昆明小鼠随机分成 4 组, 包括 1 个阴性对照组和 3 个氯氰菊酯染毒组, 每组 10 只。参考文献[9], 染毒组的剂量确定为 5、10、20 mg/kg 3 个剂量水平, 连续 3 周经口灌胃染毒, 每日灌胃前称取小鼠体质量, 灌胃体积为 $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 灌胃 6 d, 休息 1 d。

1.1.2 主要试剂与仪器 氯氰菊酯标准品(Sigma 公司, 纯度 99%), 丙二醛(malonaldehyde, MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)、CAT、总蛋白定量测定试剂盒(南京建成生物工程研究所), Nrf2 兔抗鼠多克隆抗体(anbio 公司), RNA 提取试剂(北京天根生化科技有限公司), RT-PCR 试剂盒(Ferments 公司)。低温离心机(德国 Eppendorf 公司), 生物倒置显微镜(日本 Olympus 公司), Synergy2 型酶标仪(美国 Biotek 公司), PCR 梯度扩增仪(东胜龙公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 一般情况观察 实验期间, 观察各组小鼠神态、摄食及活动情况, 每天称取体质量, 对体质量变化进行分析。

1.2.2 氧化、抗氧化指标检测 制备组织匀浆, 按试剂盒说明书要求检测 MDA 含量及 T-SOD、GSH-Px、CAT 活性, 组织匀浆的蛋白含量采用总蛋白定量测试盒测定。

1.2.3 免疫组织化学法检测 Nrf2 阳性细胞表达 多聚甲醛固定小脑组织 24 h, 常规石蜡包埋, 连续切片, 切片厚约 $4 \mu\text{m}$, 隔 5 取 1, 每份标本选取 10 张, 免疫组织化学检测小脑组织 Nrf2 蛋白表达。按照试剂盒说明进行具体操作。细胞质或细胞核被染成棕黄色颗粒为 Nrf2 阳性细胞。每张切片随机选择 5 个高倍视野, 计数阳性细胞后取平均值。

1.2.4 RT-PCR 分析基因表达 采用 RNA 提取试剂盒分组提取总 RNA, 取光密度值在 1.8 ~ 2.0 之间的 RNA 进行逆转录, 逆转录步骤按试剂盒程序进行, 每组取 cDNA $2 \mu\text{L}$ 进行 PCR 反应, 反应体系为 $50 \mu\text{L}$ 。(1) Nrf2 扩增片段 215 bp; 引物序列正义 5'-TTC CTC TGC TGC CAT TAG TCA GTC-5'、反义 5'-GCT CTT CCA TTT CCG AGT CAC TG-3'; 扩增条件: $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 预变性 3 min, $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 变性 30 s, $57.9 \text{ }^\circ\text{C}$ 退火 30 s, $72 \text{ }^\circ\text{C}$ 延伸 30 s, 共 35 个循环。(2) β -actin 扩增片段 150 bp; 引物序列正义 5'-AGT GTG ACG TTG ACA TCC GTA-3'、反义 5'-GCC AGA GCA GTA ATC TCC TTC T-3'; 扩增条件: $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 预变性 3 min, $94 \text{ }^\circ\text{C}$ 变性 30 s, $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 退火 30 s, $72 \text{ }^\circ\text{C}$ 延伸 30 s, 共 35 个循环。取 PCR 产物行凝胶电泳, 用凝胶成像系统进行条带光密度半定量分析。

1.3 统计学方法 采用方差分析和 *q* 检验。

2 结果

2.1 小鼠一般情况观察 对照组小鼠摄食正常、神态安详、毛色具有光泽。染毒组小鼠精神欠佳、毛色晦暗, 小鼠耳朵、尾巴和爪子出现不同程度的撕咬痕迹, 尤其是高剂量组, 伤痕最明显。染毒前各组小鼠体质量差异无统计学意义($P > 0.05$), 染毒结束后, 各组小鼠体质量均较染毒前增加($P < 0.01$), 各组小鼠体质量增加程度差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

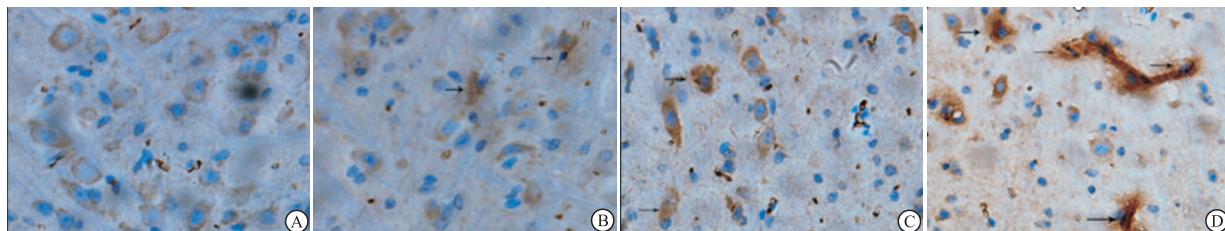
2.2 小鼠小脑组织 T-SOD、GSH-Px、CAT 和 MDA 含量比较 染毒组小鼠小脑组织 MDA 含量均明显高于对照组($P < 0.01$), 而 3 组 CYP 染毒小鼠小脑组织 MDA 含量差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

随着染毒剂量增加,小鼠小脑组织 T-SOD、GSH-Px、CAT 活性逐渐降低,各染毒组与对照组差异均有统计学意义($P < 0.01$)(见表 2)。

表 1 4 组小鼠染毒前后体质量比较($n_i = 10; \bar{x} \pm s; g$)

分组	染毒前	染毒后
对照组	30.62 ± 2.88	1.57 ± 0.52 **
CYP 5 mg/kg 组	30.63 ± 2.41	1.84 ± 0.43 **
CYP 10 mg/kg 组	30.54 ± 2.85	1.72 ± 0.46 **
CYP 20 mg/kg 组	30.56 ± 2.82	1.33 ± 0.36 **
<i>F</i>	0.003	2.43
<i>P</i>	>0.05	>0.05
<i>MS</i> _{组内}	7.544	0.199

组内配对 *t* 检验; * * $P < 0.01$



A:对照组;B:CYP 5 mg/kg组;C:CYP 10 mg/kg组;D:CYP 20 mg/kg组

图1 免疫组织化学检测小鼠小脑组织Nrf2阳性细胞表达

表 2 对照组和染毒组小鼠小脑组织 MDA、T-SOD、GSH-Px 和 CAT 含量比较($n_i = 10; \bar{x} \pm s$)

分组	MDA/(nmol/mgprot)	T-SOD/(nmol/mgprot)	GSH-Px/(nmol/mgprot)	CAT/(nmol/mgprot)
对照组	7.53 ± 0.48	35.84 ± 0.95	199.66 ± 3.52	127.76 ± 3.94
CYP 5 mg/kg 组	9.15 ± 1.00 **	28.23 ± 0.33 **	169.07 ± 8.42 **	115.90 ± 4.43 **
CYP 10 mg/kg 组	10.92 ± 0.24 $\Delta\Delta$	28.11 ± 2.03 **	141.28 ± 8.74 $\Delta\Delta$	99.93 ± 2.16 $\Delta\Delta$
CYP 20 mg/kg 组	12.51 ± 0.73 $\Delta\Delta\#\#$	21.01 ± 1.89 $\Delta\Delta\#\#$	122.74 ± 6.17 $\Delta\Delta\#\#$	86.32 ± 6.04 $\Delta\Delta\#\#$
<i>F</i>	102.27	168.55	227.96	172.47
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>MS</i> _{组内}	0.455	2.176	49.433	19.090

q 检验:与对照组比较 * * $P < 0.01$;与 CYP 5 mg/kg 组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$;与 CYP 10 mg/kg 组比较 $\#\#P < 0.01$

表 3 对照组和染毒组小鼠小脑组织 Nrf2 阳性细胞比较($n_i = 5; \bar{x} \pm s$)

分组	细胞质	细胞核
对照组	44.0 ± 2.24	1.8 ± 0.84
CYP 5 mg/kg 组	41.2 ± 2.60	3.6 ± 1.14
CYP 10 mg/kg 组	39.8 ± 1.92 *	6.0 ± 1.58 ** Δ
CYP 20 mg/kg 组	36.6 ± 2.07 $\Delta\#\#$	10.1 ± 1.67 $\Delta\Delta\#\#$
<i>F</i>	9.59	35.34
<i>P</i>	<0.01	<0.01
<i>MS</i> _{组内}	4.937	1.823

q 检验:与对照组比较 * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$;与 CYP 5 mg/kg 组比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 CYP 10 mg/kg 组比较 $\#\#P < 0.05$, $\#\#\#P < 0.01$

2.3 4 组小鼠小脑组织 Nrf2 阳性细胞表达比较 Nrf2 蛋白集中分布在小脑组织细胞质中,细胞核表达较弱。CYP 染毒后,细胞核 Nrf2 阳性细胞比例逐渐增加,细胞质表达逐渐减少(见图 1),CYP 10 mg/kg 和 20 mg/kg 组细胞质 Nrf2 阳性细胞表达均低于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),而 CYP 20 mg/kg 组细胞质 Nrf2 阳性细胞表达均低于 CYP 5 mg/kg 和 10 mg/kg 组($P < 0.05$)。CYP 10 mg/kg 和 20 mg/kg 组细胞核 Nrf2 阳性细胞表达均高于对照组与 CYP 5 mg/kg 组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),而 CYP 20 mg/kg 组细胞核 Nrf2 阳性细胞表达显著高于 CYP 10 mg/kg 组($P < 0.01$)(见表 3)。

2.4 4 组小鼠小脑组织 Nrf2 mRNA 表达比较 染毒后,CYP 5 mg/kg 组 Nrf2 mRNA 表达与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),CYP 10、20 mg/kg 组条带较对照组清晰(见图 2),2 组 Nrf2 mRNA 表达均明显高于对照组($P < 0.01$);同时,CYP 10、20 mg/kg 组条带光密度值亦均显著高于 CYP 5 mg/kg 组($P < 0.01$)(见表 4)。

3 讨论

随着 CYP 施用面积的增加,其毒性也逐渐受到重视。氧化应激是 CYP 公认的毒性机制,而 Nrf2 能够诱导基因对抗氧化应激,活化机体自身的保护性反应,甚至在外源性抗氧化物,如维生素 C、维生素 E

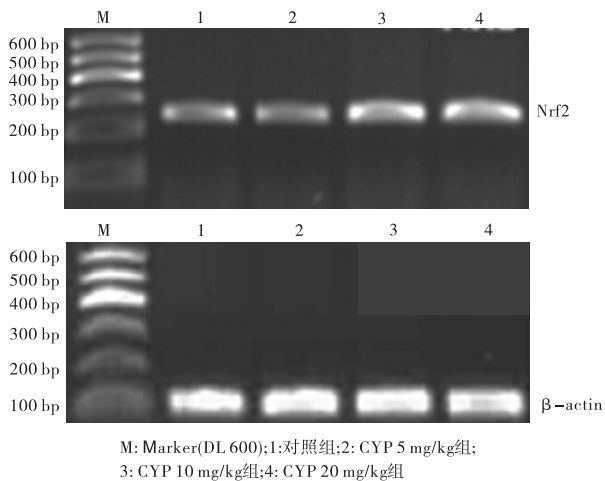


图2 RT-PCR分析对照组与CYP染毒组Nrf2基因表达

表4 对照组与染毒组小鼠小脑组织 Nrf2 及 HO-1 mRNA 表达 ($n_i = 3; \bar{x} \pm s$)

分组	Nrf2 mRNA	F	P	MS _{组内}
对照组	0.331 ± 0.036			
CYP 5 mg/kg 组	0.359 ± 0.046	18.48	< 0.01	0.001
CYP 10 mg/kg 组	0.491 ± 0.029 ^{ΔΔ*}			
CYP 20 mg/kg 组	0.509 ± 0.033 ^{ΔΔ*}			

q 检验:与对照组比较 * * $P < 0.01$;与 CYP 5 mg/kg 组比较 $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

缺乏的情况下,也能阻止各种氧化应激相关的并发症。Nrf2 通过与 ARE 相互作用调节编码抗氧化蛋白,启动 II 相解毒酶和抗氧化酶基因的表达,保护细胞组织的正常功能^[10-12]。

本研究证实,CYP 导致小脑组织产生更多的脂质过氧化产物,并使 GSH-PX、T-SOD、CAT 等酶学活性下降,最终导致抗氧化能力下降,且随着染毒剂量增加对酶学活性的影响越大。免疫组织化学法显示,染毒组细胞核 Nrf2 阳性细胞表达高于对照组,同时,阳性细胞表达与染毒剂量相关,高剂量染毒组 Nrf2 阳性细胞表达高于低剂量染毒组。RT-PCR 显示,染毒组 Nrf2 mRNA 表达高于对照组,中、高剂量染毒组 mRNA 表达量与对照组差异均有统计学意义,同时,中、高剂量染毒组与低剂量染毒组差异亦均有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$),显然,CYP 对小鼠小脑组织的损伤具有一定的剂量效应关系。CYP 染毒造成抗氧化应激能力下降,机体产生氧化应激的同时,内源性抗氧化系统被激活,导致 Nrf2 与 Keap1 解离,Nrf2 由胞质转入胞核,诱导下游抗氧化靶基因表达,从而增强脑组织的抗氧化能力。文献^[13-17]报道,溴氰菊酯能够影响 Nrf2/ARE 转导通路,增加 Nrf2 基因及其下游基因 GCS 的转录水平,

七氟烷可以通过激活 Nrf2 信号通路诱导大鼠海马神经元 HO-1 mRNA 表达。可见下游基因的表达增强是由激活的 Nrf2 所介导,Nrf2 通过抗氧化损伤作用而进一步发挥神经保护作用。

CYP 暴露可以降低机体抗氧化能力,诱导小脑组织氧化损伤,造成促氧化系统和抗氧化系统失衡,同时激活 Nrf2,使 Nrf2 由胞质向胞核转位,从而增强脑组织对抗氧化应激的能力。抗氧化剂可能具有防治 CYP 中毒的效果,增强抗氧化酶的活性可能是防治 CYP 中毒的有效途径。

[参 考 文 献]

- [1] SINGH AK, TIWARI MN, PATEL DK, *et al.* Long term exposure to cypermethrin induces nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in adult rats: postnatal exposure enhances the susceptibility during adulthood[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(2):404.
- [2] CHI CC, CHOU CT, LIANG WZ, *et al.* Effect of the pesticide, deltamethrin, on Ca^{2+} signaling and apoptosis in OC2 human oral cancer cells[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2014, 37(1):25.
- [3] ROMERO A, ARES I, RAMOS E, *et al.* Evidence for dose-additive effects of a type I pyrethroid mixture. *In vitro* assessment[J]. *Environ Res*, 2015, 4(138):58.
- [4] RAMOS-CHAVEZ LA, SORDO M, CALDERON-ARANDA E, *et al.* permethrin/allevethrin mixture induces genotoxicity and cytotoxicity in human peripheral blood lymphocytes[J]. *Toxicol Environ Health A*, 2015, 78(1):7.
- [5] CAO D, CHEN N, ZHU C, *et al.* β -cypermethrin-induced acute neurotoxicity in the cerebral cortex of mice[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2015, 8(1):44.
- [6] RENE C, LOPEZ E, CLAUSTRES M, *et al.* NF-E2-related factor 2, a key inducer of antioxidant defenses, negatively regulates the CFTR transcription[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(13):2297.
- [7] NGUYEN T, NIOI P, PICKETT CB. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284:13291.
- [8] WANG G, XIU P, LI F. Vitamin A supplementation alleviates extrahepatic cholestasis liver injury through Nrf2 activation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014:273692.
- [9] JIN Y, WANG L, RUAN M, *et al.* Cypermethrin exposure during puberty induces oxidative stress and endocrine disruption in male mice[J]. *Chemosphere*, 2011, 84(1):124.
- [10] HAYES JD, MCMAHON M. NRF2 and KEAP1 mutations: permanent activation of an adaptive response in cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2009, 34(4):176.
- [11] SHEN G, KONG AN. Nrf2 plays an important role in coordinated regulation of Phase II drug metabolism enzymes and Phase III drug transporters[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2009, 30(7):345.
- [12] LIU Q, ZHANG H, Smeester L, *et al.* The NRF2-mediated oxidative stress response pathway is associated with tumor cell resistance to arsenic trioxide across the NCI-60 panel[J]. *BMC Med Genomics*, 2010, 8(3):37.

在 SKBR-3 细胞中上调 LncRNA GAS5 的表达,可以抑制乳腺癌细胞的增殖,降低乳腺癌细胞的侵袭及迁移能力,表明 LncRNA GAS5 可以影响乳腺癌细胞发生及发展过程。这些结果表明 LncRNA GAS5 在乳腺癌细胞中可能是作为一个肿瘤抑制基因,它的缺乏或者表达降低都可能导致乳腺癌的发生。

综上,下调 LncRNA GAS5 的表达在乳腺癌细胞的增殖、侵袭及迁移中发挥了关键的作用。LncRNA GAS5 是涉及到乳腺癌发展的一个新型的分子,有可能成为乳腺癌治疗的潜在靶点。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, *et al.* Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(9) : 29.
- [2] GONZALEZANGULO AM, MORALESVASQUEZ F, HORTOBAGYI GN. Overview of resistance systemic therapy in patients with breast cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 608: 1.
- [3] PONTING CP, OLIVER PL, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. Cell, 2009, 136(4) : 629.
- [4] SUN YW, CHEN YF, LI J, *et al.* A novel long non-coding RNA ENST00000480739 sup-Presses tumour cell invasion by regulating OS-9 and HIF-1 α in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Br J cancer, 2014, 111(31) : 2131.
- [5] PICKARD MR, MOURTADA-MAARABOUNI M, WILLIAMS GT. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(10) : 1613.
- [6] QIAO HP, GAO WS, HUO JX, *et al.* Long non-coding RNA GAS5 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2) : 1077.
- [7] MOURTADA-MAARABOUNI M, PICKARD MR, HEDGE VL, *et al.* GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer [J]. Oncogene, 2009, 28(2) : 195.
- [8] SONG JS, AHN CY, CHUN CH, *et al.* A Long Non-Coding RNA, GAS5, Plays a Critical Role in the Regulation of miR-21 During Osteoarthritis [J]. Inc J Orthop Res, 2014, 32(12) : 1628.
- [9] ZHAO XH, WANG P, LIU J, *et al.* Gas5 exerts tumor-suppressive

functions in human glioma cells by targeting miR-222 [J]. Molecular Therapy, 2015, 23(12) : 1899.

- [10] MERCER TR, DINGER ME, MATTICK JS. Long non-coding RNAs: insights into functions [J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(3) : 155.
- [11] NAKAMURA Y, TAKAHASHI N, KAKEGAWA E, *et al.* The GAS5 (growth arrest-specific transcript 5) gene fuses to BCL6 as a result of t(1;3)(q25;q27) in a patient with B-cell lymphoma [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2008, 182(2) : 144.
- [12] QIN R, CHEN Z, DING Y, *et al.* Long non-coding RNA MEG3 inhibits the proliferation of cervical carcinoma cells through the induction of cell cycle arrest and apoptosis [J]. Neoplasma, 2012, 60(5) : 486.
- [13] TU ZQ, LI RJ, MEI JZ, *et al.* Down-regulation of long non-coding RNA GAS5 is associated with the prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7) : 4303.
- [14] HU GZ, LOU ZK, GUPTA M. The Long Non-Coding RNA GAS5 Cooperates with the Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E to Regulate c-Myc Translation [J]. PLoS ONE, 2014, 9(9) : e107016.
- [15] LIU Y, ZHAO J, ZHANG W, *et al.* lncRNA GAS5 enhances G1 cell cycle arrest via binding to YBX1 to regulate p21 expression in stomach cancer [J]. Sci Rep, 2015(5) : 10159.
- [16] LU XX, FANG Y, WANG ZT, *et al.* Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6 [J]. Cell Tissue Res, 2013, 354(3) : 891.
- [17] LIU ZL, WANG W, JIANG JT, *et al.* Downregulation of GAS5 Promotes Bladder Cancer Cell Proliferation, Partly by Regulating CDK6 [J]. PLoS ONE, 2014, 8(9) : 73991.
- [18] GUO XQ, DENG KY, WANG H, *et al.* GAS5 inhibits gastric cancer cell proliferation partly by modulating CDK6 [J]. Oncol Res Treat, 2015, 38(7/8) : 362.
- [19] CAO SH, LIU WL, LI F, *et al.* Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer [J]. J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10) : 6776.

(本文编辑 姚仁斌)

(上接第 848 页)

- [13] 曹旭, 张临洪. 溴氰菊酯及 6- 羟基多巴胺对 PC12 细胞 Nrf2/ ARE 通路的影响 [J]. 现代预防医学, 2013, 40(17) : 3253.
- [14] AGARWAL A, NICK HS. Renal response to tissue injury: lessons from heme oxygenase-1 gene ablation and expression [J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(5) : 965.
- [15] CAI Z, LOU Q, WANG F. N-acetylcysteine protects against liver injure induced by carbon tetrachloride via activation of the Nrf2/ HO-1 pathway [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(7) : 8655.

- [16] MARTIN D, ROJO AI, SALINAS M, *et al.* Regulation of heme oxygenase-1 expression through the phosphatidylinositol 3-kinase/ Akt pathway and the Nrf2 transcription factor in response to the antioxidant phytochemical carnosol [J]. J Biol Chem, 2004, 279(10) : 8919.
- [17] SHAO JL, ZHOU YY, CHEN HM, *et al.* Sevoflurane induces neuron HO-1 mRNA expression via P70S6K/Nrf2 kinase signal pathways [J]. Chin Pharmacol Bull, 2009, 25(2) : 209.

(本文编辑 刘璐)