

铜锌超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶 1 mRNA 表达及其酶活力与砷中毒肝损伤关系

胡勇¹, 张爱华¹, 黄晓欣²

摘要: [目的] 了解燃煤砷暴露人群外周血中铜锌超氧化物歧化酶(Cu/Zn-SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)1 转录表达与酶活力的关系,探讨其在燃煤型砷中毒肝损伤发生发展中的作用。[方法] 选择燃煤型砷中毒病区 133 例砷暴露者为砷暴露组(包括病区非病例组 25 例和病例组 108 例),将病例组分为无明显肝病组(38 例)和肝病组(分为轻度肝病组 43 例和中重度肝病组 27 例);在非砷暴露村选择 34 例健康体检无异常的居民作为对照组。采集上述观察对象的外周血,采用实时荧光定量 PCR 法检测 Cu/Zn-SOD mRNA 和 GSH-Px1 mRNA 表达,化学法检测 SOD、Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px 活力。[结果] 与对照组比较,肝病组 Cu/Zn-SOD mRNA 和 GSH-Px1 mRNA 表达量均明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与病区非病例组比较,肝病组 Cu/Zn-SOD mRNA 表达量明显升高($P < 0.05$);各病例组间比较差异无统计学意义。与对照组和病区非病例组比较,肝病组 SOD、Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px 活力均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与无明显肝病组比较,轻度肝病组 SOD 和 Cu/Zn-SOD 活力明显下降($P < 0.05$),而中重度肝病组三种酶活力均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与轻度肝病组比较,中重度肝病组 SOD 活力明显降低($P < 0.05$)。Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px1 转录表达与肝损伤程度呈正相关($P < 0.01$),酶活力与肝损伤程度呈负相关($P < 0.01$),且转录表达与其酶活力均呈负相关($P < 0.01$)。[结论] 砷可能通过调控 Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px1 的转录表达水平而影响其酶活力,参与砷中毒肝损伤的发生发展。

关键词: 砷中毒;肝损伤;燃煤;铜锌超氧化物歧化酶;谷胱甘肽过氧化物酶;转录表达;酶活力;病例对照研究

Relationship between Arsenic Liver Injury and Transcriptional Expressions and Activities of Cu/Zn-Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase 1 Enzymes HU Yong¹, ZHANG Ai-hua¹, HUANG Xiao-xin² (1.Department of Toxicology, Guiyang Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2.The 44th Hospital of People's Liberation Army, Guiyang, Guizhou 550009, China). Address correspondence to ZHANG Ai-hua, E-mail: aihuagy@yahoo.com.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To analyze the correlation between the transcriptional expressions of Cu/Zn-superoxide dismutase (Cu/Zn-SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px)1 and their enzyme activities in peripheral blood of arsenic-exposed population from a coal-burning area, and to explore their effects on the development of liver injury in endemic arsenism caused by coal-burning. [Methods] The arsenic exposure group consisted of 133 people exposed to arsenic (including 25 non-cases and 108 cases) who were selected from the area with endemic arsenism caused by coal-burning. The case group was divided into no obvious hepatopathy group (38 cases) and 2 hepatopathy groups (including 43 mild and 27 moderate-severe cases). Another 34 normal persons from non-arsenic polluted villages were taken as the control group. Peripheral blood samples were collected from all subjects. The mRNA expressions of Cu/Zn-SOD and GSH-Px1 were detected by real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qPCR). The activities of SOD, Cu/Zn-SOD and GSH-Px were detected by chemical methods. [Results] Compared with the control group, mRNA expressions of Cu/Zn-SOD and GSH-Px1 in the hepatopathy group were significantly higher ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the non-case group, Cu/Zn-SOD mRNA were significantly higher in the hepatopathy group ($P < 0.05$). There was no significant difference among case groups. Compared with the control group and the non-case group, activities of SOD, Cu/Zn-SOD and GSH-Px decreased obviously in the hepatopathy group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the no obvious hepatopathy group, activities of SOD and Cu/Zn-SOD significantly decreased in the mild hepatopathy group ($P < 0.05$), and activities of SOD, Cu/Zn-SOD and GSH-Px in the moderate-severe hepatopathy group significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 30760225); 贵州省教育厅培育项目(编号: 黔教科 2008020); 贵州省省长专项基金(编号: 黔省专合字[2005]380 号); 贵州省科技计划课题(编号: 黔科合重大专项字[2006]6016 号)

[作者简介] 胡勇(1979—),男,博士生,讲师;研究方向:砷中毒发病机制;E-mail: 418071806@qq.com

[通信作者] 张爱华教授, E-mail: aihuagy@yahoo.com.cn

[作者单位] 1. 贵阳医学院毒理学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 中国人民解放军第 44 医院, 贵州 贵阳 550009

with the mild hepatopathy group, activities of SOD significantly decreased in the moderate-severe hepatopathy group ($P < 0.05$). Transcriptional expressions of Cu/Zn-SOD and GSH-Px1 were positively correlated with the degree of liver injury ($P < 0.01$); however, their activities were negatively correlated with the degree of liver injury ($P < 0.01$); and there were negative correlations between the transcriptional expressions and the activities of Cu/Zn-SOD and GSH-Px1. [Conclusion] The transcriptional expressions of Cu/Zn-SOD and GSH-Px1 may respectively influence their enzyme activities in arsenism; and a lower level of such enzymes may participate in the development of arsenic liver injury.

Key Words: endemic arsenism; liver injury; coal-burning; Cu/Zn-superoxide dismutase; glutathione peroxidase; transcriptional expression; enzyme activity; case-control study

燃煤污染型地方性砷中毒(以下简称燃煤型砷中毒)是我国大陆特有的一种地球化学性疾病,除典型的皮肤损害以外,突出特点是肝损害严重,死亡率高。至今该病的发病机制尚不完全清楚,已成为制约其预防控制的难点问题。前期研究发现,燃煤型砷中毒患者体内超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力和抗氧化物巯基(-SH)含量明显降低,而脂质过氧化产物丙二醛(MDA)含量明显增高,提示氧化应激在燃煤型砷中毒致病机制中起重要作用^[1],但其作用机制尚不完全清楚。SOD和GSH-Px是机体的两种主要抗氧化酶,它们可有效清除超氧阴离子(O_2^-)和过氧化氢(H_2O_2)等活性氧,维持机体的氧化还原平衡^[2]。抗氧化酶活力受多种因素的影响,本研究拟以砷致肝损伤为研究的切入点,侧重从基因转录调控角度初步探讨其对抗氧化酶活力的影响,分析它们在砷所致肝损伤发生发展中的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象

以贵州省兴仁县交乐村燃煤型砷中毒病区为调查点,经健康检查(包括一般临床检查、常规肝功能检查、乙肝两对半、丙肝和肝脏B型超声波等检查),排除嗜酒史、肝损伤药物接触史和病毒性肝炎史以及检查指标异常者,确定133例砷暴露者为砷暴露组(男性83例,女性50例),年龄(48.96 ± 11.63)岁,按《地方性砷中毒诊断标准》(WS/T 211—2001)^[3]分为病区非病例组(25例)和病例组(108例)。由于《地方性砷中毒诊断标准》中无肝损伤判断标准,因此将病例组参照《职业性中毒性肝病诊断标准》(GBZ 59—2010)^[4]分为无明显肝病组(38例)、轻度肝病组(43例)和中重度肝病组(27例,因中度和重度肝病患者病例有限,故将该二者合并为中重度肝病组)。以相邻相距约13 km的非燃煤用高砷煤且生活习惯及经济状况与病区调查点相似的某村为对照区,同上原则确定健康检查合格的34例居民为对照组(男性21例,女性13例),年龄(47.29 ± 10.26)岁。砷暴露组与对照组性别、年龄差异无统计学意义($t = -0.764$, $P > 0.05$; $\chi^2 = 0.005$, $P > 0.05$)。采用面对面问卷调查方式,获取观察对象的一般信息;知情同意下采集上述观察对象的外周血,检测Cu/Zn-SOD mRNA和GSH-Px1 mRNA转录表达以及SOD、Cu/Zn-SOD和GSH-Px活力。

1.2 主要仪器及试剂

RNAiso Plus、PrimeScript™ RT reagent Kit 和 SYBR Premix Ex Taq™ II(大连TaKaRa公司),SOD、Cu/Zn-SOD和GSH-Px

试剂盒(南京建成生物工程研究所),核酸蛋白检测仪(美国Amersham公司)、CFX96™实时定量PCR仪(美国Bio-Rad公司)、MQX200超级酶标仪(美国Bio-Tek公司)。

1.3 外周血Cu/Zn-SOD mRNA和GSH-Px1 mRNA转录表达检测

常规提取总RNA并反转录成cDNA,反应体系及条件为:总RNA 1 μg、5 × PrimeScript™ Buffer 4 μL、PrimeScript™ RT Enzyme Mix I 1 μL、50 μmol/L Oligo dT Primer 1 μL、100 μmol/L Random 6 mers 1 μL、RNase Free H₂O加至20 μL,37℃ 15 min,85℃ 5 s,-20℃保存。委托大连宝生物公司进行引物设计和合成,Cu/Zn-SOD(NM_000454.4)引物序列:5'-CAAAGATGGTGTGGCCGATG-3'(上游),5'-TTTCCACCTTTGCCCAAGTCA-3'(下游);GSH-Px1(NM_201397.1)引物序列:5'-GCAACGATGTTGCCCTGGAA-3'(上游),5'-GCTCGATGTCAATGCTCTGGAA-3'(下游);内参基因β-actin(NM_001101.3)引物序列:5'-TGGCACCAGCAGACAATGAA-3'(上游),5'-CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA-3'(下游);GAPDH(NM_002046.3)引物序列:5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3'(上游),5'-TGGTGAAGACGCCAGTGA-3'(下游)。25 μL实时荧光定量PCR反应体系含12.5 μL SYBR Premix EX Taq™(1 ×)、10 μmol/L上下游引物各1 μL(0.4 μmol/L)、2 μL cDNA、8.5 μL灭菌去离子水。反应条件为95℃ 30 s,95℃ 5 s,60℃ 30 s共39个循环,扩增完毕后进行熔解曲线分析。所有样本重复检测3次,每次均设空白对照。以β-actin和GAPDH作内参基因,采用CFX Manager软件(version 1.5)依Pfaffl Method公式进行Cu/Zn-SOD mRNA和GSH-Px1 mRNA相对表达量计算^[5]。

1.4 血清中SOD、Cu/Zn-SOD和GSH-Px活力检测

常规分离血清,按试剂盒操作说明,采用黄嘌呤氧化酶法测定SOD和Cu/Zn-SOD活力,二巯双硝基苯甲酸还原法测定GSH-Px活力。

1.5 统计学分析

采用SPSS 11.5统计软件对实验数据进行分析,计量资料首先进行正态检验。Cu/Zn-SOD mRNA和GSH-Px1 mRNA相对表达量数据以中位数(四分位数间距)表示,多组间比较进行Kruskal-Wallis H检验和Mann-Whitney U检验,相关分析采用Spearman等级相关。SOD、Cu/Zn-SOD和GSH-Px活力数据以均数 ± 标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验,相关分析采用Spearman等级相关。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 外周血中 Cu/Zn-SOD mRNA 和 GSH-Px1 mRNA 表达

随肝损伤程度的加重, Cu/Zn-SOD mRNA 和 GSH-Px1 mRNA 相对表达量逐渐升高。与对照组比较, 病例组 Cu/Zn-SOD 和

GSH-Px1 mRNA 相对表达量均明显升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 与病区非病例组比较, 轻、中重度肝病组 Cu/Zn-SOD mRNA 相对表达量明显升高 ($P<0.05$); 各病例组间比较差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 燃煤砷暴露人群外周血中 Cu/Zn-SOD mRNA 和 GSH-Px1 mRNA 表达 [M ($Q_L \sim Q_U$)]
Table 1 mRNA expressions of Cu/Zn-SOD and GSH-Px1 in peripheral blood of arsenic-exposed population from a coal-burning area

组别 Groups	例数 <i>n</i>	Cu/Zn-SOD mRNA 相对表达量 mRNA expression of Cu/Zn-SOD	GSH-Px1 mRNA 相对表达量 mRNA expression of GSH-Px1
对照组 (Control group)	34	1.8401 (0.8522~4.8787)	1.5544 (0.9248~2.6462)
病区非病例组 (Non-case group)	25	1.9412 (1.1356~2.3794)	2.2449 (1.3604~3.0646)
无明显肝病组 (No obvious hepatopathy group)	38	2.7292 (1.7337~3.7034) *	2.3256 (1.0766~4.9786) *
轻度肝病组 (Mild hepatopathy group)	43	2.8880 (1.8954~4.6403) **	2.7538 (1.5637~4.9063) *
中重度肝病组 (Moderate-severe hepatopathy group)	27	3.4098 (1.8404~6.0785) **	2.9063 (1.4971~5.6973) **

[注] *: Mann-Whitney U 检验 (Tested by Mann-Whitney U), 与对照组比较 (Compared with the control group), $P<0.05$; **: $P<0.01$; ▲: Mann-Whitney U 检验 (Tested by Mann-Whitney U), 与病区非病例组比较 (Compared with the non-case group), $P<0.05$ 。

2.2 血清中 SOD、Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px 活力

随肝损伤程度的加重, SOD、Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px 活力逐渐降低。与对照组比较, 砷暴露组 SOD 和 Cu/Zn-SOD 活力均明显降低 ($P<0.01$), 而 GSH-Px 活力仅在轻、中重度肝病组明显降低 ($P<0.01$); 与病区非病例组比较, 轻、中重度肝病组 3 种

酶活力均明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 与无明显肝病组比较, 轻度肝病组 SOD 和 Cu/Zn-SOD 活力明显下降 ($P<0.05$), 而中重度肝病组 3 种酶活力均明显下降 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 与轻度肝病组比较, 中重度肝病组 SOD 活力明显降低 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 燃煤砷暴露人群血清中 SOD、Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px 活力 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Activities of SOD, Cu/Zn-SOD and GSH-Px in serum of arsenic-exposed population from a coal-burning area

组别 (Groups)	例数 (<i>n</i>)	SOD (U/mL)	Cu/Zn-SOD (U/mL)	GSH-Px (U/L)
对照组 (Control group)	34	105.42 ± 12.01	70.29 ± 10.38	192.42 ± 44.06
病区非病例组 (Non-case group)	25	94.90 ± 14.89 **	60.23 ± 12.23 **	186.53 ± 33.66
无明显肝病组 (No obvious hepatopathy group)	38	91.53 ± 13.25 **	56.25 ± 11.97 **	181.80 ± 32.58
轻度肝病组 (Mild hepatopathy group)	43	84.63 ± 13.17 ***▲☆	50.64 ± 8.50 ***▲☆	166.55 ± 35.20 ***▲
中重度肝病组 (Moderate-severe hepatopathy group)	27	76.79 ± 10.13 ***▲☆△	47.63 ± 8.75 ***▲☆	163.04 ± 39.39 ***▲☆

[注] **: LSD-*t* 检验 (Tested by LSD-*t*), 与对照组比较 (Compared with the control group), $P<0.01$; ▲: LSD-*t* 检验 (Tested by LSD-*t*), 与病区非病例组比较 (Compared with the non-case group), $P<0.05$; ▲: $P<0.01$; ☆: LSD-*t* 检验, 与无明显肝病组比较 (Compared with the no obvious hepatopathy group), $P<0.05$; ☆: $P<0.01$; △: LSD-*t* 检验 (Tested by LSD-*t*), 与轻度肝病组比较 (Compared with the mild hepatopathy group), $P<0.05$ 。

2.3 外周血中 Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px1 转录表达与酶活力的关系

相关性分析结果表明, Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px1 转录表达与燃煤型砷中毒肝损伤程度呈正相关, 相关系数分别为 0.278 和 0.224 ($P<0.01$); Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px 活力与燃煤型砷中毒肝损伤程度呈负相关, 相关系数分别为 -0.617 和 -0.278 ($P<0.01$)。Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px1 mRNA 转录表达与其酶活力呈负相关, 相关系数分别为 -0.346 和 -0.248 ($P<0.01$)。

3 讨论

基因转录调控在机体适应环境、维持个体发育与分化中起重要作用, 它可通过影响蛋白质合成而影响酶活力, 从而影响疾病的发生发展^[6-7]。SOD 和 GSH-Px 是机体的两种主要抗氧化酶, 其活力降低与氧化损伤导致的疾病有关^[8]。课题组前期研究发现, SOD 和 GSH-Px 活力降低与燃煤型砷中毒病情发生发展有关^[1]。Cu/Zn-SOD 是 SOD 的一种主要亚型, 有报道, Cu/Zn-SOD 改变与砷致病机制有关^[9]。本研究发现, 随肝损伤程度加重, Cu/Zn-SOD mRNA 和 GSH-Px1 mRNA 相对表达

量逐渐升高, 且其相对表达量与病情呈正相关; 这一结果提示, Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px1 转录表达上调可能与燃煤型砷中毒肝损伤的发生发展有关。

有报道, Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px1 转录表达与酶活力关系密切^[10-11]。本研究在转录水平研究之基础上, 同步检测了燃煤砷暴露人群血清中 SOD、Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px 活力。结果发现, 随肝损害程度的加重, SOD、Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px 活力逐渐降低, 且与病情呈负相关; 该结果提示, SOD、Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px 活力降低可能与燃煤型砷中毒肝损伤的发生发展有关。进一步分析 Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px1 在转录表达水平和酶学水平的相关关系发现, Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px1 转录表达与其酶活力呈负相关; 该发现表明, 砷可能通过调控 Cu/Zn-SOD 和 GSH-Px1 的转录表达水平而影响其酶活力, 参与砷中毒肝损伤的发生发展。

本研究报告的上述指标并非肝损伤的特异性指标, 此外, 酶活力除了受酶的转录调控影响外, 尚受诸多因素的影响, 如 mRNA 加工、翻译和翻译后的修饰、酶的基因多态性和酶的别

- 织排放监测技术导则[S].北京:中国环境科学出版社,2000.
- [14]邱祖楠,李倩.三点比较式臭袋法嗅辨员的优化选择[J].环境监控与预警,2011,3(2):25-26.
- [15]罗皓杰,李森,方路乡.恶臭(三点比较式臭袋法)测定中若干问题探讨[J].中国环境监测,2006,22(6):35-36.
- [16]王同健,党秀芳,高翔.利用三点比较式臭袋法进行恶臭监测时有关问题的探讨[J].中国环境监测,2009,25(3):46-48.
- [17]肖琦,庞晓明,范辉.影响三点比较式臭袋法测定臭气浓度的因素及其解决途径[J].广西科学院学报,2006,22(Z1):97-498/501.
- [18]张晓伟,汤滔.恶臭监测分析中若干问题的探讨[J].环境科学与管理,2010,35(12):165-167/189.
- [19]张文彤.SPSS统计分析高级教程[M].北京:高等教育出版社,2004:63-64.
- [20]刘治国,杨俊,陈天云.宁夏“灵农牌”鲜猪肉产地农业环境质量现状评价[J].宁夏农林科技,2004(15):15-18.
- [21]SUN G, GUO H, PETERSON J, et al. Diurnal odor, ammonia, hydrogen sulfide, and carbon dioxide emission profiles of confined swine grower/finisher rooms[J]. J Air Waste Manag Assoc, 2008, 58(11):1434-1448.
- [22]WILSON S M, SERRE M L. Use of passive samplers to measure atmospheric ammonia levels in a high-density industrial hog farm area of eastern North Carolina[J]. Atmos Environ, 2007, 41(28):6074-6086.
- [23]许建光,刘甜恬.三点比较式臭袋法与动态稀释嗅觉计测定臭气浓度的比较[J].现代测量和实验室管理,2010,18(5):6-8.
- [24]GUO H, DEHOD W, AGNEW J, et al. Annual odor emission rate from different types of swine production buildings[J]. Trans ASABE, 2006, 49(2):517-525.
- [25]ZHU J, JACOBSON L, SCHMIDT D, et al. Daily variations in odor and gas emissions from animal facilities[J]. Appl Eng Agric, 2000, 16(2):153-158.
- [26]PAN L, YANG S X, DEBRUYN J. Measurement and analysis of downwind odors from poultry and livestock farms: Proceedings of the Seventh International Symposium[C]. Beijing[s.n.], 2005:365-373.
- [27]魏波,李震宇,罗皓杰,等.规模猪场臭气排放研究//纪念中国农业工程学会成立三十周年暨中国农业工程学会2009年学术年会[C].太原:中国农业工程学会,2009:1-4.
- [28]SUN G. Monitoring and modeling of diurnal and seasonal odor and gas emissions from different types of swine rooms[D]. Saskatoon: Univ of Saskatchewan, 2005.
- [29]ZHANG Q, FEDDES J J R, EDEOGU I K, et al. Correlation between odor intensity assessed by human assessors and odor concentration measured with olfactometers[J]. Can Biosyst Eng, 2002, 44(60):27-32.

(收稿日期:2012-03-09)

(英文编审:薛寿征;编辑:郭薇薇;校对:王晓宇)

(上接第279页)

构调节等。本实验研究仅从转录表达水平和酶学水平初步探讨了Cu/Zn-SOD和GSH-Px1在燃煤型砷中毒肝损伤中的作用,其深层次的作用机制尚有待于大量深入的研究工作予以揭示。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1]罗鹏,张爱华,洪峰,等.燃煤污染型砷中毒患者体内氧化与抗氧化系统损伤的观察[J].中国地方病学杂志,2000,19(1):10-12.
- [2]ZOU X F, JI Y T, GAO G, et al. A novel selenium and copper-containing peptide with both superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities[J]. J Microbiol Biotechnol, 2010, 20(1):88-93.
- [3]中华人民共和国卫生部.WST 211—2001 地方性砷中毒诊断标准[S].北京:中国标准出版社,2001.
- [4]中华人民共和国卫生部.GBZ 59—2010 职业性中毒性肝病诊断标准[S].北京:人民卫生出版社,2010.
- [5]潘雪莉,张爱华,黄晓欣.HDAC1在燃煤型砷中毒患者血液及皮肤组织中的转录及表达[J].环境与职业医学,2010,27(5):270-274.
- [6]德伟,张一鸣.生物化学与分子生物学[M].江苏:东南大学出版社,2007:223-225.
- [7]RODRÍGUEZ-FUENTES G, COBURN C, CURRÁS-COLLAZO M, et al. Effect of hyperosmotic conditions on flavin-containing monooxygenase activity, protein and mRNA expression in rat kidney[J]. Toxicol Lett, 2009, 187(2):115-118.
- [8]DAI R L, ZHU S Y, XIA Y P, et al. Sonic hedgehog protects cortical neurons against oxidative stress[J]. Neurochem Res, 2011, 36(1):67-75.
- [9]LIU J, XIE Y, DUCHARME D M, et al. Global gene expression associated with hepatocarcinogenesis in adult male mice induced by *in utero* arsenic exposure[J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(3):404-411.
- [10]SRIVASTAVA S, CHANDRASEKAR B, GU Y, et al. Downregulation of CuZn-superoxide dismutase contributes to beta-adrenergic receptor-mediated oxidative stress in the heart[J]. Cardiovasc Res, 2007, 74(3):445-455.
- [11]宋瑞霞,熊咏民,邹秀珍,等.克山病患者GPX1-mRNA及凋亡相关信号分子的表达[J].中国地方病学杂志,2010,29(4):359-361.

(收稿日期:2011-09-03)

(英文编审:薛寿征;编辑:郭薇薇;校对:王晓宇)