

· 综 述 ·

苯中毒时细胞信号转导通路的变化

李永胜¹ (综述), 刘移民^{1,2} (审校)

(1. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510080 2. 广州市职业病防治院, 广东 广州 510620)

摘要: 苯可导致造血系统的异常, 在此过程中, 一些相关细胞信号转导通路发生了某些变化。本文以近年来国内外学者对该领域的研究资料为依据, 从异常激活的细胞信号转导通路、受抑制的细胞信号转导通路、多种与细胞信号有关的基因表达改变三方面阐述苯中毒时细胞信号转导通路的变化。同时指出, 人们对苯中毒时细胞信号转导通路变化的认识并不十分清楚, 对该领域的深入研究可以了解苯中毒机制提供线索。

关键词: 苯中毒; 细胞信号转导通路

中图分类号: R135.12 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2007)06-0394-03

The changes of cell signaling pathways in benzene poisoning

LI Yong-sheng, LIU Yi-min²

(1. School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Guangzhou Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Guangzhou 510620, China)

Abstract: Benzene is an important industrial chemical and occupational exposure to benzene occurs worldwide in workers of some industries such as printing and shoemanufacturing. It is myelotoxic and leukemogenic in human bodies and some changes of specific cell signaling pathways occur in this process. This review summarized recent findings and progress in this field including three parts: abnormally increased activation of some cell signaling pathways, inhibition of some cell signaling pathways and the changes in gene expression in critical signaling pathways. The changes of cell signaling pathways in benzene poisoning are not well understood and further research in this field which can contribute to understand the toxic process associated with exposure to benzene is needed.

Key words: Benzene toxicity; Cell signaling pathway

自 1897 年 LeNoi 和 Claude 首次报告了苯所致血液毒性病例以来, 在随后的一个多世纪中, 苯的造血系统毒性引起了广泛的关注。不断积累的资料显示, 苯可引起造血系统的异常, 包括所有类型的白血病、骨髓增生异常综合征和再生障碍性贫血, 国际癌症研究所 (IARC) 将其定为 I 类致癌物。

细胞信号转导是 20 世纪 90 年代以来生命科学研究领域的热点和前沿, 随着人们对苯及其代谢产物毒性机制研究的逐步深入, 发现一些相关的细胞信号转导通路与苯中毒有关, 主要表现在三个方面, 即异常激活的细胞信号转导通路、受抑制的细胞信号转导通路、多种与细胞信号转导有关的基因表达改变, 现就这些内容综述如下。

1 异常激活的主要细胞信号转导通路

1.1 ERK/MAPK 通路

苯醌是苯在骨髓中的主要代谢毒性终产物之一, Ruberti 等人用苯醌染毒人白血病细胞 (HL-60 cell), 研究细胞外调节蛋白激酶/丝裂素活化蛋白激酶 (ERK/MAPK) 信号转导通路在苯中毒中的作用。发现低于 $10 \mu\text{mol/L}$ 的苯醌并不引起

细胞存活率明显下降, 且用 $3 \mu\text{mol/L}$ 的苯醌染毒 HL-60 细胞后, ROS 增加了 3 倍, 流式细胞计数分析表明苯醌染毒细胞后, S 期细胞所占比例增加, 并发现 DNA 合成率升高, 同时苯醌能够促进 ERK1/2 表达水平的升高。而用过氧化氢酶与苯醌联合染毒 HL-60 细胞, ROS 的量下降到基线水平。用 ERK 抑制剂 PD98059 或 H_2O_2 清除剂过氧化氢酶与苯醌联合染毒细胞能够降低进入 S 期细胞的比例, 并都能抑制 ERK1/2 的表达, 提示 MEK/ERK 信号转导通路在苯醌诱导 ROS 致细胞增殖中起重要作用。因此, 该研究认为, 苯醌诱导产生的 ROS 可以通过刺激 ERK/MAPK 通路来促进 HL-60 细胞的增殖。

Zheng 等人用氢醌染毒人红白细胞 (TF-1 cell), 研究 ERK 信号转导途径、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 与细胞增殖的关系, 发现氢醌通过刺激 ERK 和 GM-CSF 导致了 TF-1 红白血病细胞非常强烈的增殖反应, 同时氢醌还能诱导 ERK 相关蛋白激酶蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 的激活。并且发现 ERK 的动力学在分别用重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (rhGM-CSF) 和 HQ 刺激 TF-1 红白血病细胞中是不同的。rhGM-CSF 能够使 ERK 立即激活, 而氢醌对 ERK 的激活则延长。氢醌与 rhGM-CSF 联合使用能够使 ERK 立即激活, 并且持续 48 h。因此, 氢醌能够通过刺激 ERK/AP-1 来诱导细胞增殖, 并且在一定程度上还能通过刺激 GM-CSF 诱导细胞增殖。

收稿日期: 2007-03-16 修回日期: 2007-06-15

基金项目: 广州市科技攻关项目 (2005 Z3-E0131)

作者简介: 李永胜 (1981-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 职业与健康。

通讯作者: 刘移民, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 职业危害因素的识别、控制与评价。

1.2 c-Myc通路

Wari^[3]等人用苯和其代谢物儿茶酚、苯醌对鸡成红细胞(HD3 cell)染毒,研究转录因子 c-Myc信号转导通路在苯中毒中的作用。首先将对 c-Myc敏感的荧光指示质粒转入 HD3细胞中,然后用苯、儿茶酚、苯醌对该细胞染毒 1~24 h 结果发现, 100 $\mu\text{mol/L}$ 和 300 $\mu\text{mol/L}$ 的儿茶酚 24 h 染毒细胞后,导致 c-Myc 活性增加,且 c-Myc 活性与儿茶酚的染毒时间和染毒浓度呈正相关,但不引起 Pim-1 表达水平的升高;而用苯或苯醌染毒该细胞导致 c-Myc 活性轻微的升高,且 c-Myc 活性与苯或苯醌的染毒时间及染毒浓度不成正相关,也不引起 Pim-1 表达水平的升高。该研究表明了苯及苯代谢产物在苯中毒中的作用不同,苯或代谢产物对 c-Myc 细胞信号转导通路的激活可能是苯中毒的机制之一。

1.3 AhR通路

Yoon^[4]等人观察了芳香烃受体(AhR)在苯中毒中的作用,用苯染毒 AhR 野生型 [AhR (+/+)]、杂合型 [AhR (+/-)] 与纯合型 [AhR (-/-)] 雄性小鼠,剂量为能够引起白血病的剂量 300 ppm,2 周后处死小鼠,结果发现 AhR (-/-) 小鼠没有出现明显血液细胞变化,而且外周血与骨髓的细胞构成也没有受到任何影响,骨髓中的粒-巨噬细胞集落形成单位也没有受到任何影响,这种现象与纯合型小鼠中 P21 表达下调有关,相反,在杂合型小鼠中 P21 表达是上调的。用苯的两个代谢产物苯酚与氢醌联合染毒纯合型小鼠则可以引起造血系统的中毒,这种现象的发生是由于 AhR 敲除后 CYP2E1 表达降低引起,还是由于其他 AhR 调控的 CYP 如 CYP1A1 (苯代谢过程的一个可能的旁路途径) 表达降低引起,还不清楚。对于前一种可能性,本研究并没有发现 AhR 与 CYP2E1 表达之间的关系。并且与对照组相比,实验组经苯染毒后, AhR 表达升高的并不明显。尽管本研究结果并没有对以上两种假设进行确证,但是至少说明了苯可以通过 AhR 调节相关的信号通路,从而引起血液系统的变化。

为了进一步评价 AhR 在苯中毒中的作用,Helten^[5]等人用苯及其代谢产物染毒肝脏 1 cl7 野生型细胞与 AhR 缺失型细胞。首先,考虑到许多 AhR 配体的毒作用依赖于 AhR 的激活,研究者检测了苯、氢醌、苯醌是否能够激活 AhR。其次,因为 AhR 能够调节大量的与氧化应激途径有关的酶,研究者评价了 AhR 是否在氢醌与苯醌诱导的 ROS 产生中起作用。研究中没有看到 DRE 区的激活, CYP1A1 蛋白表达水平的上调以及 AhR 向细胞核的移位,因此认为,苯、氢醌及苯醌不能激活小鼠肝脏细胞的 AhR。同时,研究中也并没有观察到 ROS 产生量在野生型与 AhR 缺失型细胞之间存在明显区别,表明 AhR 信号并不能改变苯代谢产物诱发的 ROS 的产生。这些研究结果说明了在苯中毒中, AhR 可能并不是通过经典激活该受体和影响氧化应激通路而起作用的。

2 受抑制的主要细胞信号转导通路——GJIC通路

细胞缝隙连接通讯(GJIC)是经相互接触的相邻细胞间缝隙连接通道所进行的一种信息物质交换^[6],它参与调控细胞的生长、分化与增殖。基于大量的研究结果,抑制 GJIC 很可能

是促癌过程中的一个关键事件。Edgar^[7]等人用苯及其代谢产物染毒兔肝脏上皮细胞株 IAR6 1 和 IAR20,了解反式粘糖醛(trans-transmucnaldehyde MUC)、氢醌(hydroquinone HQ)与 4 种 MUC 代谢产物对 GJIC 的作用。其中, MUC 是兔肝脏上皮细胞株 IAR20 中 GJIC 最有效的抑制剂($EC_{50}=12 \mu\text{mol/L}$), HQ 抑制 GJIC 的强度次之($EC_{50}=25 \mu\text{mol/L}$), MUC 代谢产物 OH/CHO 抑制 GJIC 的强度较以上两者要低($EC_{50}=58 \mu\text{mol/L}$),另外的 MUC 代谢产物 CHO/COOH 与 OH/COOH 抑制 GJIC 的强度更低,而 MUC 代谢产物 COOH/COOH 和苯则对 GJIC 没有任何抑制作用,这些苯代谢产物抑制 GJIC 的强度与它们导致血液毒性的强度是一致的,而 MUC 对 GJIC 的抑制作用与细胞内 Cx43 的缺失有关,也就是说,苯的代谢产物通过与细胞内 Cx43 缺失有关的抑制 GJIC 的作用,干扰造血系统的功能,这可能是苯中毒的机制之一。

3 多种与细胞信号转导有关的基因表达的改变

Wang^[8]等人检测了与苯中毒有关的细胞信号转导基因表达的改变,在基因水平了解苯致血液系统损伤的机制。研究者利用 DNA 芯片方法检测 7 例苯中毒患者(其中包括 1 例再生障碍性贫血患者)外周血白细胞基因表达图谱,并对基因表达图谱进行聚类分析。结果发现,在 4 265 条靶基因中,176 条与细胞信号转导有关的基因表达出现改变,至少 6 个微点阵中出现了 35 条表达上调的基因(包括 PTPRC、STAT4 和 IFM 等基因),至少 5 个微点阵出现了 45 条表达下调的基因(包括 ARH、PPP3CB 和 CDC37 等)。研究者认为细胞信号转导的紊乱可能在苯中毒机制中起重要作用。

Veronica^[9]等人将浓度为 0.02% 的苯加入到周龄为 8~10 周的 V-Ha-ras Tg AC 纯合子雄性大鼠的饮用水中,对其进行染毒,苯的摄入速率大约为 34 mg/(kg·d),28 d 后处死该批小鼠,取其骨髓中的定向造血祖细胞(HPC)为研究对象,利用 DNA 芯片方法检测基因表达图谱,对 23 条与细胞信号转导有关的基因进行检测,这些基因分别与调控细胞损伤、炎症、DNA 损害、细胞周期停滞及细胞凋亡有关。其中有 6 条基因表达上调: c-fos 基因表达是对照组的 22 倍, c-jun 基因表达是对照组的 18 倍,另外, bax、hsf1、kBa 及 P57 也在实验组中表达上调,而 c-myc 与 IL-2 则处于基因表达上调的边缘($P=0.053$)。其中 c-fos 属于转录因子 API 家族的成员,在机体受损伤时被激活^[10]; c-jun 是与 DNA 损伤相关基因^[11]; bax 是 bcl2 家族前凋亡成员^[12]; hsf1 是调节热反应蛋白的转录因子^[13]; kBa 可以调节转录因子 Rel/NF κ B 家族的活性^[14]; P57 是 CDK 抑制剂 CIP/KIP 家族的成员,为推定的肿瘤抑制基因^[15]; c-myc 根据细胞目前的状况,具有调节细胞增殖与凋亡的二重能力^[16],在苯染毒中, c-myc 可能更多表现为调节细胞的凋亡作用; IL-2 是一个主要的与细胞免疫有关的细胞因子,参与到苯中毒的炎症过程中。该研究的结果说明了苯暴露可以导致一些重要的影响细胞信号转导的基因表达失调,从而引起细胞的代谢紊乱,例如应激(hsf1 IL-2 表达上调)与 DNA 损伤(c-jun 表达上调),在这两个事件中,作者认为很可能机体作出细胞周期停滞的反应(与 CDK 抑制剂有

关基因表达上调)是为了试图修复 DNA损伤和诱导细胞凋亡(bax与 c-myc基因表达上调)。但苯导致血液中毒过程中,基因表达失调的具体情况以及基因之间的相互影响目前还并不清楚,需进一步研究。

综上所述,尽管科学工作者进行了大量的研究,但目前苯中毒的机制仍然不清楚。在苯中毒过程中,启动的细胞信号转导通路很多,某些细胞信号转导通路被异常激活,而某些却受阻,形成了错综复杂的调控网络,人们对该领域的认识并不十分清楚,有待于进一步深入。进一步了解与苯中毒有关的细胞信号转导通路可以为研究苯中毒的机制提供线索,为预防和治疗苯中毒提供新的依据。但到目前为止,大部分对细胞信号转导通路的研究还存在一定局限性,研究对象大多为试验动物和细胞模型,结果外推到人的适用性还并不清楚,仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] Ruben R R, Mariano E C, Efarin Garrido. Benzoquinone activates the ERK/MAPK signaling pathway via ROS Production in HL-60 cells [J]. Toxicology 2005 209: 279-287.
- [2] Zheng JH, Pyatt DW, Gross SA, et al. Hydroquinone modulates the GM-CSF signaling pathway in TR-1 cells [J]. Leukemia 2004 18 (7): 1296-1304
- [3] Joanne Wan, Louise MW. The effects of benzene and the metabolites Phenol and catechol on c-Myc and Pin-1 signaling in HD3 cells [J]. Toxicology and Applied Pharmacology 2004 201: 194-201
- [4] Yoon B, Hirabayashi Y, Kawasaki Y, et al. Aryl hydrocarbon receptor mediates benzene induced hematotoxicity [J]. Toxicol Sci 2002 70: 150-156
- [5] Helen JB, Louise MW. Investigating the role of the aryl hydrocarbon receptor in benzene initiated toxicity in vitro [J]. Toxicology 2006 (1): 1-9
- [6] Evans W H, Martin P E. Gap junctions: structure and function

- (Review) [J]. Mol Membr Biol 2002 19: 121-136
- [7] Edgar Rivedal, Giselwitz. Metabolites of benzene are potent inhibitors of gap junction intercellular communication [J]. Molecular Toxicology 2005 79: 303-311
- [8] Wang H, Bi Y, Tao N. Differentially expressed genes of cell signal transduction associated with benzene poisoning by DNA microarray [J]. Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases 2005 23 (4): 252-255
- [9] Veronica CN, Grace EK, Carol ST, et al. Exposure of TG AC transgenic mice to benzene suppresses hematopoietic progenitor cells and alters gene expression in critical signaling pathways [J]. Toxicology and Applied Pharmacology 2004 196 (1): 37-46
- [10] Yates S, Rayner TE. Transcription factor activation in response to cutaneous injury: role of AP-1 in reepithelialization [J]. Wound Repair Regen 2002 10: 5-15.
- [11] Gu Z, Fleming C, Chittenden T, et al. e24 a p53 response gene involved in growth suppression and apoptosis [J]. Mol Cell Biol 2000 20: 233-241
- [12] Shou Y, Li N, Li L, et al. NF-kappaB mediated up-regulation of bcl-X (S) and bax contributes to cytochrome c release in cyanide induced apoptosis [J]. Neurochem 2002 81: 842-852
- [13] Luft JC, Benjamin IJ, Mestril R, et al. Heat shock factor-1 mediated thermotolerance prevents cell death and results in G2/M cell cycle arrest [J]. Cell Stress Chaperones 2001 6: 326-336
- [14] Calannes E, Khan G, Aillet F, et al. Mutations in the Ikbalpha gene in Hodgkin's disease suggest a tumour suppressor role for Ikbalpha [J]. Oncogene 1999 18: 3063-3070
- [15] Ito Y, Yoshida H, Nakano K, et al. Expression of p57/Kip2 protein in normal and neoplastic thyroid tissues [J]. Int J Mol Med 2002 9: 373-376
- [16] Sears RC, Nevins JR. Signaling networks that link cell proliferation and cell fate [J]. J Biol Chem 2002 277: 11617-11620

锰的神经毒性机制

李秀菊 (综述), 闫永建* (审校)

(山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

摘要: 长期接触高浓度锰会引起锰中毒, 但其神经毒性机制尚未完全清楚。本文就锰引起线粒体损伤、溶酶体损伤、细胞凋亡等方面的研究进展作一综述, 探索毒性作用机制, 为锰中毒的预防和治疗提供依据。

关键词: 锰; 神经毒性

中图分类号: O614.711 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2007)06-0396-03

Review on the neurotoxicity mechanism of manganese

LIXI JI, YAN Yongjian

(Shandong Provincial Institute of Occupational Health and Occupational Disease Jinan 250062 China)

Abstract: Manganese is one of the essential elements in human body while brain has the highest amount. Manganese often centralizes in mitochondria, playing an important role in human metabolism. Long-term over exposure to manganese can lead

收稿日期: 2007-03-16 修回日期: 2007-05-30

作者简介: 李秀菊 (1981-) 女, 硕士生, 研究方向: 职业病学。*: 通讯作者, 研究员, 硕士生导师, E-mail: yyj82003@163.com

©1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net