

解静芳, 金国文, 李瑞金, 等. 2009 在大鼠哮喘发生中 SO<sub>2</sub>致凋亡相关基因及蛋白质表达的改变 [J]. 环境科学学报, 29(3): 613-618

Xie JF, Jin GW, Li R J *et al*. 2009 Expression of mRNA and protein of apoptosis-related genes altered by sulfur dioxide in rat asthmatic pathogenesis [J]. Acta Scientiae Circumstantiae 29(3): 613-618

# 在大鼠哮喘发生中 SO<sub>2</sub> 致凋亡相关基因及蛋白质表达的改变

解静芳<sup>1,2</sup>, 金国文<sup>2</sup>, 李瑞金<sup>2</sup>, 王学峰<sup>2</sup>, 刘丽娜<sup>2</sup>, 孟紫强<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> 山西大学环境与资源学院, 太原 030006

<sup>2</sup> 山西大学环境医学与毒理学研究所, 太原 030006

收稿日期: 2008-05-15 录用日期: 2009-01-13

**摘要:** 为了研究 SO<sub>2</sub>对哮喘大鼠肺细胞凋亡相关基因 mRNA 和蛋白表达的影响. 对健康雄性 Wistar 大鼠随机分为正常组、SO<sub>2</sub>暴露组、卵蛋白 (OVA) 致敏哮喘组、SO<sub>2</sub>和 OVA 联合作用组, 采用荧光实时定量 RT-PCR 和 Western Blot 方法研究吸入 SO<sub>2</sub>对哮喘大鼠肺细胞 p53、bax、bc1-2 三种细胞凋亡相关基因 mRNA 和蛋白表达的影响. 结果表明, SO<sub>2</sub>暴露组肺中 p53 和 bax mRNA 和蛋白水平降低, bc1-2 表达和 bc1-2/bax 比值均有升高, 但与对照组相比无显著性差异. 与对照组相比, 哮喘组肺中 p53 和 bax mRNA 和蛋白的表达水平呈现不同程度的降低; bc1-2 的表达和 bc1-2/bax 比值显著升高. SO<sub>2</sub>和 OVA 联合作用后, 与哮喘组相比, 肺中 p53 和 bax 蛋白表达显著下降, 而 bc1-2 蛋白表达显著升高. 结论: SO<sub>2</sub>可加剧哮喘大鼠的哮喘症状, 其机制可能是通过影响哮喘大鼠肺组织凋亡相关基因 (p53、bax、bc1-2) 的表达水平, 抑制气道炎症细胞的凋亡来实现的. 这些机制的阐明有助于对 SO<sub>2</sub>毒作用机制的理解和所致疾病的治疗.

**关键词:** 二氧化硫; 哮喘大鼠; 实时定量 RT-PCR; Western Blot; p53; bax; bc1-2

文章编号: 0253-2468(2009)03-613-06 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

## Expression of mRNA and protein of apoptosis-related genes altered by sulfur dioxide in rat asthmatic pathogenesis

XIE Jingfang<sup>1,2</sup>, JIN Guowen<sup>2</sup>, LIRU jin<sup>2</sup>, WANG Xuefeng<sup>2</sup>, LIU Lina<sup>2</sup>, MENG Ziqiang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> College of Environment and Resource, Shanxi University, Taiyuan 030006

<sup>2</sup> Institute of Environmental Medicine and Toxicology, Shanxi University, Taiyuan 030006

Received 15 May 2008 accepted 13 January 2009

**Abstract** The effects of sulfur dioxide on the mRNA and protein expressions of apoptosis-related genes were studied in lungs from asthmatic rats. The rats were challenged by ovalbumin (OVA) or SO<sub>2</sub> inhalation alone or together. Male Wistar rats were divided randomly into 4 equal groups of 6 animals each: ① SO<sub>2</sub> group, ② ovalbumin (OVA) group (asthma group), ③ SO<sub>2</sub>+OVA group and ④ control group. The mRNA and protein levels of apoptosis-related genes (p53, bax and bc1-2) were analyzed in lungs using real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (real-time RT-PCR) assay and Western blot analysis, respectively. The results indicated that the increases of both bc1-2 and the ratio of bc1-2/bax or decreases of p53, bax mRNA and protein levels were not significant in lungs of rats exposed to SO<sub>2</sub> alone compared with the control, but OVA exposure significantly changed the mRNA and protein expressions of p53, bax and bc1-2 compared with the control. However, altered levels of these genes appeared in lungs of rats exposed to SO<sub>2</sub> plus OVA compared with the control or with the OVA group. These results lead to the conclusion that SO<sub>2</sub> can change the expressions of p53, bax and bc1-2 in the lungs from asthmatic rats at the transcription and translation levels, and it suggests that SO<sub>2</sub> exposure can suppress apoptosis in inflammation and induce inflammation reactions in the lungs from asthmatic rats, which might be one of the mechanisms by which SO<sub>2</sub> pollution aggravates asthma. Elucidating the expression patterns of those genes due to SO<sub>2</sub> inhalation is critical to our understanding the mechanisms of SO<sub>2</sub> effects and helpful for therapeutic intervention.

**Keywords** sulfur dioxide; asthma rats; RT-PCR; Western Blot; p53; bax; bc1-2

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 20677035, 30740037)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20677035, 30740037)

作者简介: 解静芳 (1961-), 女, 教授 (博士), E-mail: xiejf@sxu.edu.cn; \* 通讯作者 (责任作者), E-mail: zqmeng@sxu.edu.cn

**Biography:** XIE Jingfang (1961-), female, professor (Ph.D.), E-mail: xiejf@sxu.edu.cn; \* **Corresponding author:** E-mail: zqmeng@sxu.edu.cn

## 1 引言 (Introduction)

哮喘是一种以气道高反应性、黏液过度分泌、慢性炎症为特征的呼吸道疾病,全球大约有 1.5 亿人受哮喘疾病的困扰,且哮喘患者的数量仍在增加,尤其在发达国家更为严重,成为世界各国普遍存在的社会健康问题,引起了世界各国的极大关注 (Bousquet *et al.*, 2004).

二氧化硫 ( $\text{SO}_2$ ) 是一种常见的、重要的大气污染物,是明确的呼吸系统毒物,对人体的结膜和上呼吸道黏膜有强烈刺激性,可损伤呼吸器官可致支气管炎、肺炎,甚至肺水肿呼吸麻痹,加重呼吸道疾病症状.最近的研究表明,  $\text{SO}_2$  可通过调节某些哮喘相关基因的表达加重哮喘大鼠的发病症状 (Li *et al.*, 2007). 然而,  $\text{SO}_2$  致哮喘进一步的机制还不清楚.

哮喘的病理学改变表现为嗜酸性细胞、肥大细胞、巨噬细胞等炎性细胞在气道的浸润,并加重了哮喘的气道炎症和损害,提示炎性细胞数目的增加或者凋亡对哮喘的发生有关.凋亡相关基因中 p53 和 bax 具有促进凋亡的作用 (Ko *et al.*, 1996), bc1-2 具有抑制细胞凋亡的作用,它们在调节细胞的凋亡中有重要作用.然而关于  $\text{SO}_2$  对哮喘大鼠肺细胞凋亡的影响尚未见文献报道.因此,本实验室采用荧光实时定量 RT-PCR 和 Western Blot 的实验方法研究了  $\text{SO}_2$  对哮喘大鼠肺组织中 bc1-2 Bax 和 p53 表达的影响,以期探索  $\text{SO}_2$  加重哮喘大鼠发病的分子机制,为  $\text{SO}_2$  的毒理学作用机制提供新的理论依据.

## 2 材料与方法 (Materials and methods)

### 2.1 主要试剂与材料

$\text{SO}_2$  标准气体,纯度为 99.99%,购自北京氦谱北分气体工业有限公司; Tris, Acrylamide (29:1)、SDS, AP, TEMED, 甘氨酸, Tween 20, 溴酚蓝购自 Amersco; AMV 反转录酶 (AMV-RTase) 购自

Promega 公司; 卵蛋白 (OVA, grade II)、牛血清白蛋白 (BSA)、溴化乙啶 (EB) 均购自 Sigma 公司; Trizol 试剂; bc1-2 Bax 和 p53 一抗均购自 Santa Cruz actin 一抗购自 Oncogene; 二抗购自 Jackson Immuno Research Laboratories 和博士德公司; ECL 检测试剂盒购自安马西亚生物公司.

健康雄性 Wistar 大鼠,体重 180~200g 由山西省中医研究院动物中心提供; 硝酸纤维素膜 (NC); 3mm 滤纸、X 光片购自 Amersco.

### 2.2 主要仪器

荧光实时定量 PCR 仪 (Rotor-Gene 3000); U-3010 紫外可见分光光度计 (HITACHI); 紫外凝胶成像系统 (UVP); Mini+protein-III 蛋白电泳及转移装置 (Bio-rad); Leica DC 100 图像分析仪; 超声波雾化器 (广东汕头); 高速低温离心机 (Sigma) 等.

### 2.3 动物染毒处理

将 24 只雄性大鼠随机分为对照、 $\text{SO}_2$ 、OVA 和  $\text{SO}_2 + \text{OVA}$  四组,每组 6 只.对照组和  $\text{SO}_2$  组于第 1 天每只大鼠腹腔注射 1mL 生理盐水. OVA 组和  $\text{SO}_2 + \text{OVA}$  组于第 1 天每只大鼠腹腔注射抗原液 1mL,其中含 OVA 100mg 和 100mg  $\text{Al}(\text{OH})_3$  及  $6 \times 10^8$  个百日咳疫苗; 于第 8 天每只大鼠腹腔注射抗原液 1mL,其中含 10mg OVA 和 100mg  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ; 第 15 天到第 21 天吸入 1% OVA 进行激发 ( $0.5 \text{ hr d}^{-1}$ ).  $\text{SO}_2$  组与  $\text{SO}_2 + \text{OVA}$  组于第 15 天到第 21 天 OVA 激发前吸入  $\text{SO}_2$  (约  $5.6 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ,  $1 \text{ hr day}^{-1}$ ),  $\text{SO}_2$  浓度采用盐酸副玫瑰苯胺分光光度法 (Goyal 2001) 测定.

最后一次处理 24 h 后,麻醉大鼠,打开胸腔,迅速取出肺组织,存于液氮中备用.

### 2.4 实时定量 RT-PCR

不同实验组大鼠肺组织总 RNA 的提取、cDNA 的反转及实时定量 RT-PCR 分析采取本室建立的方法 (Qin and Ment 2006),引物和探针序列见表 1.

表 1 引物和探针序列

Table 1 Primer and probe sequences

基因	基因 bank 号	引物探针	序列 (Sequence)
p53	NM_030989	上游引物	5'-CAGCITTGAGGTTCTGTGTTGT-3'
		下游引物	5'-ATGCTCTCTTTTTTTCGCGAAA-3'
		Taqman 探针	FAM 5'-CCTGTCTCTGGGAGA GACCGTCCG-3' TAMRA
bc1-2	NM_016993	上游引物	5'-GGAGCGTCAACAGGGAGATG-3'
		下游引物	5'-GATGCCGTTTCAGGTACTCAG-3'
		Taqman 探针	FAM 5'-TCCACA GAGCGATGTTCTCCACCA-3' TAMRA

续表 1

基因	基因 bank号	引物探针	序列 (Sequence)
bax	NM_017059	上游引物	5'-CCA AGA AGC TGA GCG AGT GTC TC-3'
		下游引物	5'-AGT TGC CAT CAG CAA ACA TGT CA-3'
		Taqman 探针	FAM 5'-CCA CCCGGAAGA AGACCTCTCGGGG-3' TAMRA
GAPDH	NM_017008	上游引物	5'-ATGTATCCGTTGTGGA TCTGAC-3'
		下游引物	5'-CCTGCTTCA CCACCTTCTTG-3'
		Taqman 探针	FAM 5'-ACTCACTCTCTTG CTCTCCTGG CGA-3' TAMRA

## 2.5 Western blot

将肺组织置于匀浆器中,加 1mL 裂解液(含 1% Nonidet P40, 1 mmol L<sup>-1</sup> EDTA, 8 mmol L<sup>-1</sup> EGTA, 2.5 μg mL<sup>-1</sup> aprotinin, 5 μg mL<sup>-1</sup> pepstatin, 50 μg mL<sup>-1</sup> leupeptin, 25 μmol L<sup>-1</sup> PMSF 和 25 μg mL<sup>-1</sup> Trypsin inhibitor) 匀浆之后,置于冰上裂解 20 min 于 4℃ 下 13000 rpm 离心 15 min。取上清分装并置于 -20℃ 保存。

制 12% 分离胶及 4% 的浓缩胶,在胶孔中加入蛋白样品,进行电泳。终止电泳后将蛋白转至 NC 上,然后用含 5% 脱脂奶粉(0.5g 脱脂奶粉, 10mL PBST 溶液)封闭,摇床上摇动封闭 1.5 h。加入已稀释至适当浓度的一抗,4℃ 摇床上摇动过夜。PBST 洗净后,加入已稀释至适当浓度的二抗,室温下孵育 1.5 h 后,用 PBST 洗净。采用 ECL 检测试剂盒进行蛋白印记,在暗室中用 X-光片进行显影、定影。将胶片进行扫描,并用凝胶图象处理系统分析目标带的光密度值。结果用目的蛋白与 actin 的比值来表示。

用考马斯亮蓝法检测样品蛋白含量,用 BSA 做标准曲线(Brod ford, 1976)。

## 2.6 统计学分析

用 SPSS-13.0 统计软件对数据进行统计分析,实验结果用 mean ± SD 表示;用 one way ANOVA-LSD-t 检验法,检验各组平均值与对照组相比是否有显著性差异。

## 3 结果 (Results)

### 3.1 实时定量 RT-PCR 结果

3.1.1 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 p53 mRNA 表达的影响 由图 1a 可见,SO<sub>2</sub>暴露组和 OVA 处理组中大鼠,肺组织中 p53 mRNA 表达与对照组相比均有降低的趋势,但无显著性差异( $p > 0.05$ )。在 SO<sub>2</sub>与 OVA 联合作用后,肺组织中 p53 mRNA 表达显著降低( $* p < 0.05$ ),为对照组的 1.57 倍;与 OVA 组相比,肺 p53 mRNA 表达虽有降低但统计学检验不显著( $p > 0.05$ )。

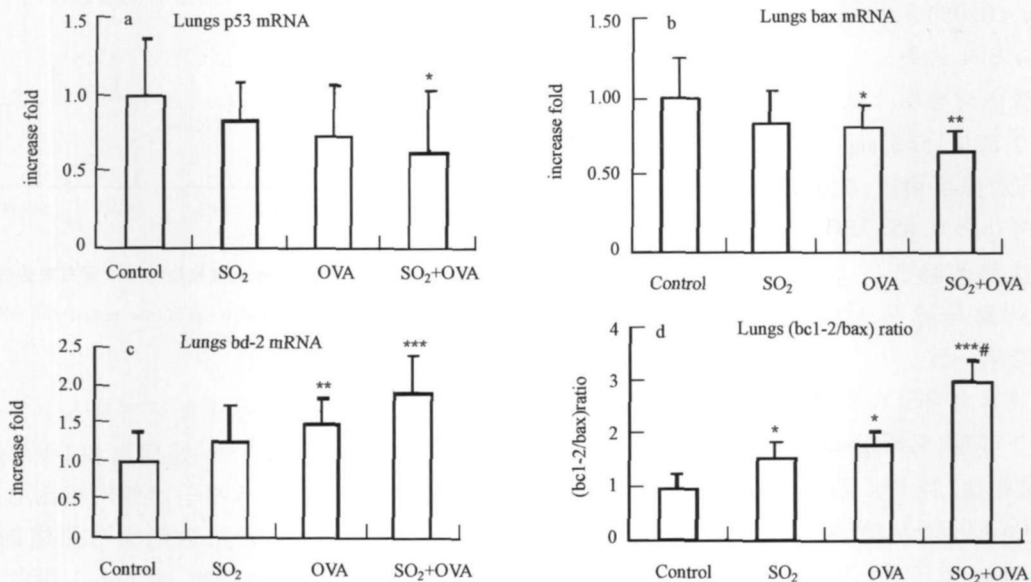


图 1 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 p53, bax, bcl-2 mRNA 表达的影响

Fig. 1 p53, bax and bcl-2 mRNA levels in lungs of rats treated with OVA, or SO<sub>2</sub> inhalation or both.

3.1.2 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 bax mRNA 表达的影响 由图 1b 可见, SO<sub>2</sub>暴露组大鼠肺组织中 bax mRNA 表达与对照组相比降低, 但无显著性差异 ( $p > 0.05$ ). OVA 处理组和 SO<sub>2</sub> + OVA 组中大鼠, 肺组织中 bax mRNA 表达均显著降低 ( $* p < 0.05$ ,  $** p < 0.01$ ), 分别为对照组的 0.71 和 0.65 倍; 与 OVA 组相比, SO<sub>2</sub>与 OVA 联合作用后, 肺 bax mRNA 表达虽有降低但统计学检验不显著 ( $p > 0.05$ ).

3.1.3 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 bc1-2 mRNA 表达的影响 由图 1c 可见, SO<sub>2</sub>暴露组大鼠肺组织 bc1-2 mRNA 表达与对照组相比升高, 但无显著性差异 ( $p > 0.05$ ). OVA 处理组和 SO<sub>2</sub> + OVA 组中大鼠, 肺组织中 bc1-2 mRNA 表达均显著升高 ( $* p < 0.01$ ,  $*** p < 0.001$ ), 分别为对照组的 1.47 和 1.93 倍. 与 OVA 组相比, SO<sub>2</sub>与 OVA 联合作用后, 肺 bc1-2 mRNA 表达虽有升高但统计学检验不显著 ( $p > 0.05$ ).

3.1.4 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 bc1-2/bax 比值的影响 由图 1d 可见, 哮喘大鼠与对照组相比, 肺组织中 bc1-2/bax mRNA 的比值均呈现升高趋势. SO<sub>2</sub>暴露组和 OVA 处理组中大鼠, 肺组织中 bc1-2/bax mRNA 的比值与对照组相比均显著升高 ( $* p < 0.05$ ,  $* p < 0.05$ ), 分别为对照组的 1.52 倍和 1.8 倍. SO<sub>2</sub>与 OVA 联合作用后, 肺组织中 bc1-2/bax mRNA 比值显著升高 ( $*** p < 0.001$ ), 为对照组的 2.99 倍; 与 OVA 组相比, 肺 bc1-2/bax mRNA 比值显著升高 ( $# p < 0.05$ ).

### 3.2 Western Blot 结果

3.2.1 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 p53 蛋白表达的影响 由图 2 可见, 5.6 mg·m<sup>-3</sup>浓度的 SO<sub>2</sub>吸入和 OVA 处理, 与对照组相比, 肺 p53 蛋白表达降低, 但无显著性差异 ( $p > 0.05$ ). SO<sub>2</sub> + OVA 处理组, 肺中 p53 蛋白表达显著降低 ( $* p < 0.05$ ), 为对照组的 0.66 倍. 此结果与哮喘大鼠模型肺 RT-PCR p53 mRNA 表达结果一致.

3.2.2 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 bax 蛋白表达的影响 由图 3 可见, 5.6 mg·m<sup>-3</sup>浓度的 SO<sub>2</sub>吸入处理, 与对照组相比, 肺 bax 蛋白表达显示降低, 但无显著性差异 ( $p > 0.05$ ). OVA 和 SO<sub>2</sub> + OVA 处理组中大鼠, 肺中 bax 蛋白表达明显降低 ( $* p < 0.05$ ,  $** p < 0.01$ ), 分别为对照组的 0.68 倍和 0.62 倍; 与 OVA 组相比, SO<sub>2</sub>和 OVA 联合作用后, 肺 bax 蛋白

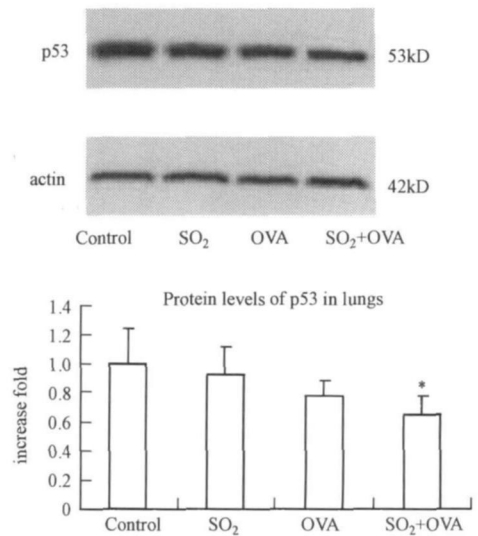


图 2 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 p53 蛋白表达的影响

Fig 2 p53 protein levels in lungs of rats treated with OVA or SO<sub>2</sub> inhalation or both

表达虽有降低但统计学检验不显著 ( $p > 0.05$ ). 此结果与哮喘大鼠模型肺 RT-PCR bax mRNA 表达结果一致.

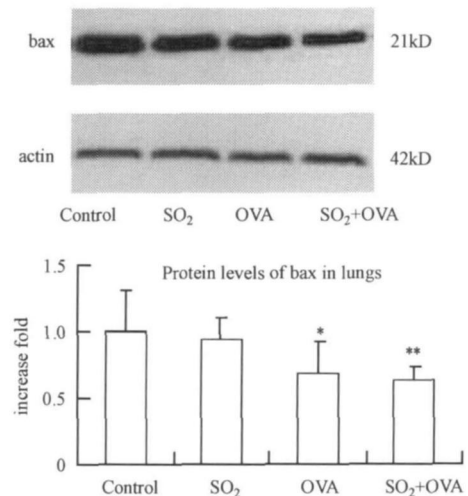


图 3 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 bax 蛋白表达的影响

Fig 3 bax protein levels in lungs of rats treated with OVA or SO<sub>2</sub> inhalation or both

3.2.3 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 bc1-2 蛋白表达的影响 由图 4 可见, SO<sub>2</sub>处理组和 OVA 处理组大鼠肺 bc1-2 蛋白表达水平与对照组相比均显示升高 ( $* p < 0.05$ ,  $* p < 0.05$ ), 分别为对照组的 1.65 和 1.68 倍. SO<sub>2</sub> + OVA 处理组, 肺 bc1-2 蛋白表达显著升高 ( $** p < 0.01$ ), 为对照组的 2.05 倍; 与 OVA 组

相比, SO<sub>2</sub>和 OVA 联合作用后, 肺 bcl-2 蛋白表达虽有升高, 但统计学检验不显著 ( $p > 0.05$ ).

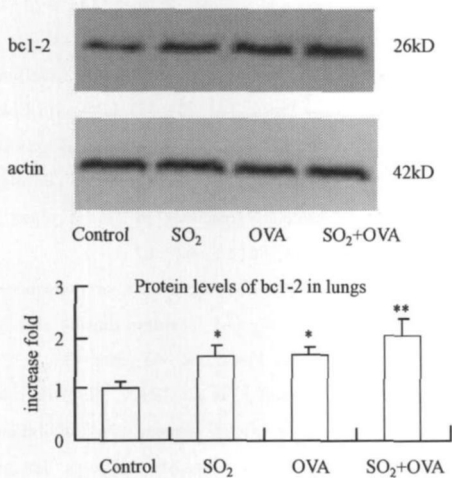


图 4 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠模型肺 bcl-2 蛋白表达的影响

Fig 4 bcl-2 protein levels in lungs of rats treated with OVA or SO<sub>2</sub> inhalation or both

#### 4 讨论 (Discussion)

在哮喘大鼠模型中, 对大鼠进行 SO<sub>2</sub>动式吸入染毒, 所用染毒浓度为  $5.6 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ , 高于环境中 SO<sub>2</sub>浓度, 这主要是考虑: ① 本实验中动物吸入 SO<sub>2</sub>仅 7 d 每天 1h 而人群对 SO<sub>2</sub>污染的接触虽浓度很低, 但接触时间较长, 甚至为终生接触, 加之动物在 2 次染毒期间有 23 h 不接触 SO<sub>2</sub>, 其间有损伤的修复发生; ② 大鼠是鼻腔呼吸, 95% 左右的 SO<sub>2</sub>从鼻黏膜吸人体内, 进入呼吸道深部的量很少 (孟紫强, 2000), 而人群则不然; ③ 有研究报道, 环境中存在  $2.8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  和  $14 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  SO<sub>2</sub>时, 就可以加重哮喘病人的临床症状 (Sheppard *et al.*, 1980; Horstman *et al.*, 1988). 在动物实验中, 用 OVA 使豚鼠致敏, 然后选用 SO<sub>2</sub>浓度为  $14 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ , 对其进行动式吸入染毒, 每天 8h, 共 5 d 结果发现豚鼠的肺功能发生了改变 (Riedel *et al.*, 1992). 最近, 有研究表明, 长时间暴露于低浓度 ( $< 2.8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ) 的 SO<sub>2</sub>下, 可以加重由 OVA 诱发大鼠发生哮喘反应 (Park *et al.*, 2001); ④ 美国 ACGH 规定工厂范围内允许的 SO<sub>2</sub>最高浓度为  $5.2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ . 瑞典政府规定工作场所空气中 SO<sub>2</sub>职业接触限值也为  $5.2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  (Hansson *et al.*, 1996). 因此, 本研究采用  $5.6 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$  SO<sub>2</sub>作为哮喘大鼠模型的染毒浓度具有极强的现实意义.

SO<sub>2</sub>单独暴露增加了大鼠肺组织 bcl-2 mRNA

和蛋白表达, 而抑制了 p53 和 bax 的表达, 但其水平的变化均没有统计学意义. 和对照组相比, OVA 可显著诱导哮喘大鼠气管和肺组织 bcl-2 mRNA 和蛋白表达, 而抑制了 p53 和 bax mRNA 和蛋白的表达. SO<sub>2</sub>和 OVA 共同作用引起大鼠肺组织与凋亡相关基因的表达比对照组和哮喘组均有显著差异, 表现为对抑制凋亡基因的诱导和对促进凋亡基因的抑制. 炎症反应和炎性细胞浸润特别是嗜酸性粒细胞 (EOS) 的浸润是哮喘发病的重要特征. bcl-2 的上调和 p53 和 bax 的下调可能抑制以 EOS 为主的炎性细胞的凋亡, 促进其增殖并向呼吸道迁移和浸润, 导致炎症加重, 哮喘发生.

凋亡是一个由许多基因参与的细胞自杀过程, 有着非常复杂的调控机制, 在维持细胞动态平衡中起着重要作用. bax 是一个细胞凋亡促进因子, 可与 bcl-2 发生免疫共沉淀, 通过形成 bcl-2/bax 异源二聚体而对抗 bcl-2 发挥其促凋亡作用. bcl-2/bax 的比值决定细胞对于凋亡的易感性. bcl-2/bax 的比值降低, 细胞对凋亡刺激物的易感性增加; 相反, bcl-2/bax 的比值升高, 细胞对凋亡刺激物的易感性降低 (Yang *et al.*, 1996). 高水平的 ROS 可导致组织内氧过多, 组织内氧过多, bcl-2 就会减少. 当组织缺氧时 bcl-2 表达增高 (Haddad, 2004). 哮喘大鼠肺因炎性细胞积聚, 可能为缺氧环境, 所以, OVA 可显著诱导哮喘大鼠肺 bcl-2 mRNA 和蛋白表达, 而抑制了 p53 和 bax mRNA 和蛋白的表达.

#### 5 结论 (Conclusions)

1) 和对照组相比, SO<sub>2</sub>吸入、OVA 处理组以及 SO<sub>2</sub>和 OVA 共同作用组, bcl-2 和 bax 的比值, 都有显著升高, 且逐渐加剧, 说明细胞对凋亡的易感性降低, 有利于其增殖.

2) SO<sub>2</sub>可抑制哮喘大鼠促凋亡基因 p53 和 bax 的表达, 激发抗凋亡基因 bcl-2 的表达, 提示 SO<sub>2</sub>吸入对哮喘大鼠凋亡途径的调节可能是 SO<sub>2</sub>加重哮喘疾病的机理之一.

责任作者简介: 孟紫强 (1939—), 男, 教授, 博士生导师. 主要研究方向: 环境医学与毒理学. 享受政府特殊津贴. 在国内、外发表科研论文 300 余篇, 其中被 SCI 收录的国外学术期刊论文 70 余篇; 主编的《环境毒理学》专著 (中国环境科学出版社, 2000 年) 填补了国内空白. 完成多项科研项目, 其中 2 项获国家教育部科技进步奖、8 项获省科技进步奖.

## 参考文献 (References):

- Bousquet J, Ansotegui I J, van Ree R, *et al*. 2004. European Union meets the challenge of the growing importance of allergy and asthma in Europe [ J ]. *Allergy*, 59: 1—4
- Brodford M M. 1976. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding [ J ]. *Analytical Biochemistry*, 72: 248—254
- Goyal S K. 2001. Use of rosaniline hydrochloride dye for atmospheric SO<sub>2</sub> determination and method sensitivity analysis [ J ]. *J Environ Monit*, 3: 666—670
- Haddad J J. 2004. Redox and oxidant-mediated regulation of apoptosis signaling pathways: immuno-pharmacology-redox conception of oxidative siege versus cell death commitment [ J ]. *Int Immunopharmacol*, 4: 475—493
- Hansson S O, Ruden C. 2006. Evaluating the risk decision process [ J ]. *Toxicology*, 218: 100—111
- Horstman D H, Seal E J, Folinsee L J, *et al*. 1988. The relationship between exposure duration and sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects [ J ]. *Am Ind Hyg Assoc J*, 49(1): 38—47
- Ko L J, Prives C. 1996. p53 puzzle and paradigm [ J ]. *Genes Dev*, 10: 1054—1072
- Li R J, Meng Z Q, Xie J F. 2007. Effects of sulfur dioxide on the expressions of MUC5AC and ICAM-1 in airway of asthmatic rats [ J ]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 48(3): 284—291
- 孟紫强. 2000. 环境毒理学 [ M ]. 北京: 中国环境科学出版社, 13—35; 353—359
- Meng Z Q. 2000. Environmental Toxicology [ M ]. Beijing: China Environmental Science Press, 13—35; 353—359 (in Chinese)
- Park J K, Kim Y K, Lee S R, *et al*. 2001. Repeated exposure to low levels of sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>) enhances the development of ovalbumin-induced asthmatic reactions in guinea pigs [ J ]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 86(1): 62—67
- Qin G H, Meng Z Q. 2006. The expressions of protooncogenes and CYP1A in lungs of rats exposed to sulfur dioxide and benzo(a)pyrene [ J ]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 45: 36—43
- Riedel E, Naujokat S, Ruschoff J, *et al*. 1992. Sulfur dioxide-induced enhancement of inhalative allergic sensitization: Inhibition by anti-inflammatory treatment [ J ]. *Int Arch Allergy Immunol*, 98: 386—391
- Sheppard D, Wong W S, Uehara C F, *et al*. 1980. Lower threshold and greater bronchomotor responsiveness of asthmatic subjects to sulfur dioxide [ J ]. *Am Rev Respir Dis*, 122: 873—878
- Yang E, Korsmeyer S. 1996. Molecular thanatopsis: A discourse on the bcl-2 family and cell death [ J ]. *Blood*, 88: 386—401