

# 外源质粒DNA对小鼠肠道基因表达谱的影响

刘建文, 乐国伟, 施用晖

## ■背景资料

人和动物每天都要进食大量的食物, 因此外源DNA首先最有可能接触的是胃肠道。外源质粒DNA进入肠道后可激活肠黏膜免疫细胞, 诱导肠黏膜免疫应答, 引起肠道生理功能发生相应的变化等。我们采用基因芯片来考察外源质粒DNA对肠道基因表达谱的影响, 在基因水平上研究外源质粒DNA的胃肠道代谢及对肠道的作用机制。

刘建文, 乐国伟, 施用晖, 教育部食品科学与安全重点实验室 江南大学食品营养与安全研究所 江苏省无锡市 214036  
刘建文, 分子营养学博士, 主要从事分子营养与代谢调控研究, 现任希杰(中国)有限公司技术总监。  
国家自然科学基金资助项目, No. 30270970  
通讯作者: 刘建文, 200336, 上海虹桥开发区兴义路8号万都中心610室。ljw\_ftpt@yahoo.com.cn  
电话: 021-52082925 传真: 021-52080290  
收稿日期: 2005-03-22 接受日期: 2005-10-09

## Effect of foreign plasmid DNA on gene expression profile of the intestine in mice

Jian-Wen Liu, Guo-Wei Le, Yong-Hui Shi

Jian-Wen Liu, Guo-Wei Le, Yong-Hui Shi, the Key Laboratory of Food Science and Safety, Ministry of Education, Institute of Food Nutrition and Safety, Southern Yangtze University, Wuxi 214036, Jiangsu Province, China  
Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30270970  
Correspondence to: Dr. Jian-Wen Liu, Room 610, Maxdo Centre, 8 Xingyi Road, Hongqiao Development Zone, Shanghai 200336, China. ljw\_ftpt@yahoo.com.cn  
Received: 2005-03-22 Accepted: 2005-10-09

## Abstract

**AIM:** To explore the influence of foreign plasmid DNA on the intestinal gene expression profile after absorption via the gastrointestinal tract in mice.

**METHODS:** Balb/c mice were orally administered with 200 µg plasmid pcDNA3 and a length of jejunum was isolated 4 h after oral administration. The total RNA was extracted from the intestine and the gene expression profile of Balb/c mice was analyzed using oligonucleotide array after oral administration of plasmid pcDNA3.

**RESULTS:** Among 17667 genes obtained from gene expression profile analysis, there were 61 genes differentially expressed from those in GenBank, of which 36 genes were up-regulated and 25 ones were down-regulated after oral administration of foreign plasmid DNA. The differentially expressed genes were mainly related to immune response, anti-oxidation, detoxification function, lipid metabolism, anion transport

protein, apoptosis and signal transduction.

**CONCLUSION:** Foreign plasmid DNA, administered via the gastrointestinal tract, may widely modulate the expression of many genes in the intestine in mice.

**Key Words:** Foreign plasmid DNA; Intestine; Gene expression; Oligonucleotide arrays

Liu JW, Le GW, Shi YH. Effect of foreign plasmid DNA on gene expression profile of the intestine in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(31):3002-3007

## 摘要

**目的:** 研究外源质粒通过胃肠道途径吸收对小鼠肠道基因表达谱的影响。

**方法:** 给Balb/c小鼠灌胃质粒pcDNA3 200 µg, 在灌胃后4 h后分离空肠一段, 提取肠组织的总RNA。利用寡核苷酸芯片对灌胃质粒pcDNA3后的Balb/c小鼠肠道进行基因表达谱研究。

**结果:** 灌胃外源质粒DNA后, 所检测的17667基因中有61条基因产生差异表达, 其中36条基因表达上调, 25条基因表达下调。这些差异表达的基因主要涉及免疫应答、抗氧化及解毒功能、脂质代谢、阴离子转运蛋白、细胞凋亡及信号转导等过程。

**结论:** 外源质粒DNA通过胃肠道途径可广泛调控肠道多种基因表达。

**关键词:** 外源质粒DNA; 肠道; 基因表达; 寡核苷酸芯片

刘建文, 乐国伟, 施用晖. 外源质粒DNA对小鼠肠道基因表达谱的影响. *世界华人消化杂志* 2006;14(31):3002-3007  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3002.asp>

## 0 引言

哺乳动物胃肠道是外源DNA进入机体的主要器官<sup>[1-3]</sup>, 质粒DNA进入肠道后能够逐渐被肠道核酸酶降解成碎片形式<sup>[4-7]</sup>。外源质粒DNA进入肠

道后可能与细菌一样, 与肠道黏膜细胞存在着一种互作关系. 肠道是机体最大的免疫器官, 集中了体内大部分淋巴细胞, 外源质粒DNA可激活肠黏膜免疫细胞, 诱导肠黏膜免疫应答<sup>[8-10]</sup>. 外源质粒DNA可能进入细胞核内, 插入到哺乳动物基因组中, 引起基因组的缺失和重排, 宿主基因组会以改变DNA甲基化模式来抵抗外源质粒DNA的入侵<sup>[11-18]</sup>. 外源质粒DNA进入肠道后, 势必会引起肠道生理功能发生相应的变化, 生理功能本质上受基因的表达调控. 我们采用基因芯片在mRNA水平上来考察外源质粒DNA对肠道基因表达谱的影响, 为进一步研究外源质粒DNA的胃肠道代谢及作用机制奠定基础.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** T<sub>7</sub>-Oligo(dT)<sub>15</sub>(上海博亚生物技术有限公司), Superscript II (Invitrogen), DNA Polymerase(Invitrogen), T4 DNA polymerase(Invitrogen), RNeasy Mini Kit(Qiagen), Random Primer DNA Labeling Kit (TaKaRa, ), T<sub>7</sub> RiboMAX Express Large Scale RNA Production System(Promega), 小鼠Oligo芯片(Qiagen). 6周龄Balbc/C ♂ 小鼠(购自中科院上海实验动物中心)6只, 随机分成2组, 一组为实验对照组, 灌胃200 μL生理盐水, 另一组给小鼠灌胃1 g/L质粒pcDNA3生理盐水溶液200 μL, 灌胃后4 h, 眼球采血宰杀小鼠, 在超净台上迅速分离空肠一段, 同组3只小鼠的小肠合并在一起, 置于RNAlater中, 于4℃过夜, -20℃保存.

**1.2 方法** TRIzol试剂盒提取小鼠肠道总RNA, 电泳及分光光度计测A260/A280以鉴定总RNA质量. RNA定量, 反转录合成双链cDNA并进行纯化. 用T<sub>7</sub> RiboMAX Express Large Scale RNA Production System(Promega)将双链cDNA进行体外转录合成cRNA. cRNA再次反转录成cDNA, Cy5-dCTP标记实验组cDNA, Cy3-dCTP标记实验组cDNA. 标记的DNA与芯片进行杂交洗涤, 并进行扫描.

**统计学分析** 采用GenePix Pro 4.0图像分析软件(Axon Instruments公司)对芯片图像进行分析, 把图像信号转化为数字信号; 最后以差异为两倍(Cy5/Cy3)的标准来确定差异表达基因, 其中Cy5/Cy3 ≥ 2表示表达显著上调, Cy5/Cy3 ≤ 0.5表示表达显著下调.

## 2 结果

小肠组织芯片杂交, 结果显示在17667条基因

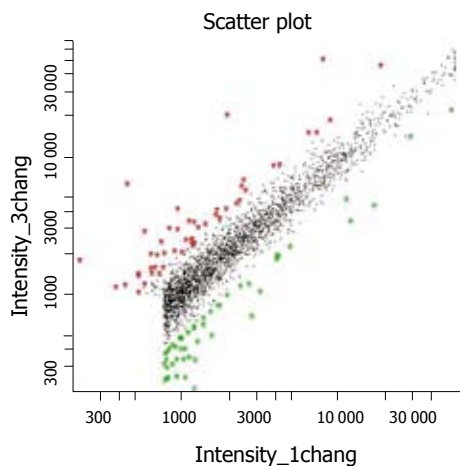


图1 基因芯片杂交信号散点图.

中, 共有4196条基因表达, 其中明显差异表达的基因有61条(图1), 表达上调36条(表1), 表达下调25条(表2). 这些差异表达的基因主要涉及免疫应答、肠道抗氧化及解毒功能、脂质代谢、离子转运蛋白、细胞凋亡及信号转导等过程.

## 3 讨论

随着人类基因组计划进入后基因组时代, 研究重点也将由基因的发现转向基因的功能. 我们发现肠道中受外源质粒pcDNA3调控的基因有61条, 这些基因中功能较为明确的包括与免疫应答、肠道抗氧化及解毒、脂质代谢、离子转运、细胞凋亡和信号转导等相关基因, 以下就外源质粒pcDNA3调控这些基因的意义进行简要讨论. 许多与免疫应答基因表达发生变化, 其中表达上调的有胰腺炎蛋白(PAP)、淋巴细胞抗原6复合物(Ly6A, Ly6F)、干扰素刺激蛋白(G1P2)、干扰素γ诱导因子结合蛋白(IL18bp)、干扰素诱导蛋白3(IFIT3)、黏蛋白(Mucin 3). 表达下调的有肥大细胞蛋白酶(Mast cell protease, pseudogene 1)、免疫球蛋白基因(CD79B)、主要组织相容性抗原基因(H2-EB1)、热休克蛋白86、簇集蛋白、Regenerating islet-derived 3 gamma(Reg3g).

我们发现外源质粒DNA可上调微粒体谷胱甘肽硫转移酶(mGST)、谷胱甘肽过氧化物酶和金属硫蛋白2(MT)的表达. MT是富含半胱氨酸的小分子蛋白, 有使细胞免受氧化损伤的作用. 谷胱甘肽硫转移酶是生物体内的主要解毒系统<sup>[19]</sup>, 与许多生理及异源物质的排泄有关. 还原型谷胱甘肽(GSH)是mGST主要作用底物. GSH与各种亲脂性和亲电子底物的第二相结合反应, 包括药物, 化疗剂, 致癌物, 致突变物, 氧

### ■ 研发前沿

生物技术的发展为人类健康与农业生产发展提供了新的契机, 将质粒DNA注入体内达到基因治疗或免疫、代谢调控目的是1990年代才开始的一种新技术, 显示出良好的前景. 同时随着转基因作物、食品的增加, 外源质粒DNA的胃肠道吸收、作用及其基因转移对人类与动物健康可能产生的影响, 也值得研究者的关注.

## ■应用要点

外源质粒DNA引起肠道差异表达的基因主要涉及免疫应答、抗氧化及解毒功能、脂质代谢、阴离子转运蛋白、细胞凋亡及信号转导等过程。肠道作为抵御外源质粒的第一道防线,肠道基因表达的变化反映了肠道对外源质粒吸收所产生的宿主应答,肠道基因表达的变化也初步反映外源质粒DNA在肠道的吸收机制。

表 1 质粒灌胃后4h肠道中表达上调的基因

GenBank accession	Cy5/Cy3	Symbol	基因名称
NM_023138	2.0063	MAP2K2	丝裂原激活蛋白激酶2
NM_013867	2.0245	BCAR3	Breast cancer anti-estrogen resistance 3
NM_030238	2.0286	DNCHC1	Dynein, cytoplasmic, heavy chain 1动力蛋白
BC006631	2.0361	AL022610	EST AA764025
U70139	2.0372	CCRN4L	Carbon catabolite repression 4 homolog (S. cerevisiae)
NM_010738	2.0667	LY6A	Lymphocyte antigen 6 complex, locus A淋巴细胞抗原, Ly 抗原
NM_030677	2.0834	GPX2	Glutathione peroxidase 2 谷胱甘肽过氧化物酶 2
NM_019946	2.1065	MGST1	Microsomal glutathione S-transferase 1微粒体谷胱甘肽S转移酶
NM_008530	2.1192	LY6F	Lymphocyte antigen 6 complex, locus F 淋巴细胞抗原, Ly 抗原
NM_010286	2.1292	DSIP1	糖皮质激素诱导的氨基酸链
NM_011068	2.1709	PEX11A	过氧化物酶体生物发生因子11a
NM_015783	2.1765	G1P2	Interferon-stimulated protein (15 kDa) 干扰素刺激蛋白
AK005036	2.2043	1300017K07RIK	RIKEN cDNA 1300017K07 gene
AF110802	2.2327	IL18BP	Interferon gamma inducing factor binding protein 干扰素 $\gamma$ 诱导因子结合蛋白
NM_008638	2.3244	MTHFD2	Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase(NAD+ dependent), methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase 亚甲基四氢叶酸脱氢酶, 次甲基四氢叶酸环水解酶
NM_019810	2.3264	SLC5A1	Solute carrier family 5, member 1 溶质载体家族
NM_011150	2.3762	LGALS3BP	Peptidylprolyl isomerase C-associated protein 肽基脯氨酸异构酶C伴随蛋白
NM_007885	2.4262	SLC26A2	Solute carrier family 26 (sulfate transporter), member 2 溶质载体家族
AY008277	2.4573	CLCA4	Mus musculus calcium-activated chloride channel CLCA4 mRNA, complete cds
NM_021394	2.5322	ZBP1	Tumor stroma and activated macrophage protein DLM-1 肿瘤间质巨噬细胞蛋白
NM_022331	2.7000	HERPUD1	Homocysteine-inducible, endoplasmic reticulum stress-inducible, ubiquitin-like domain member 1
NM_007672	2.7677	CDR2	Cerebellar degeneration-related 2 小脑退化基因
NM_010501	2.9068	IFIT3	Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3 干扰素诱导蛋白
BC013478	3.0711	SLC30A2	Mus musculus, clone IMAGE: 4239648, mRNA
NM_011036	3.1659	PAP	Pancreatitis-associated protein胰腺炎相关蛋白
BC005552	3.3969	ASNS	Asparagine synthetase天冬酰胺合成酶
AK002567	3.4149	MT2	Metallothionein 2金属硫蛋白2
NM_011260	4.2078	REG3G	Regenerating islet-derived 3 gamma 再生基因
AF027131	4.5115	MUC3	Mucin 3, intestinal黏蛋白
BC007173	4.5371	TPP2	Mus musculus, clone IMAGE:3493127, mRNA, partial cds
NM_007769	4.6993	DMBT1	Crp-ductin 候选肿瘤抑制基因
NM_007679	4.7027	CEBPD	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), delta CCAT增强子结合蛋白
NM_022411	5.3687	SLC13A2	Solute carrier family 13 (sodium-dependent dicarboxylate transporter), member 2 溶质载体家族
NM_011470	6.2025	SPRR2D	Small proline-rich protein 2D 小脯氨酸富含蛋白
AK019097	11.7085	2310057M21RIK	RIKEN cDNA 2310057M21 gene
AK016647	20.4069	SLCO6C1	RIKEN cDNA 4933404A18 gene

化应激引起脂质过氧化损伤以及其他异生质(xenobiotic)产生的各种毒性代谢产物在微粒体上是由mGST催化解毒<sup>[20-22]</sup>。谷胱甘肽过氧化物酶在清除细胞内过氧化物、保护细胞免受过氧化损伤过程中起重要作用。谷胱甘肽过氧化物酶活性的强弱,直接反映机体清除自由基的能力<sup>[23-24]</sup>。Ames(1981)<sup>[25]</sup>认为核酸及相关物质均可作为内源自由基清除剂和抗氧化剂,具有VC作用,由于其还原性大于VC,还能避免VC氧化。嘌呤的代谢产物尿酸是体内一些有害活性物质的有效清除剂,其清除内源自由基和抗氧化的能力

最强,在生理浓度和各种pH条件下,具有保护红细胞膜脂质过氧化及由过氧化损伤造成的红细胞破裂作用。饮水中添加DNA能提高老年小鼠血中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,口服核昔制剂能够降低体内脂质过氧化物的含量。外源质粒DNA在肠道中具有抗氧化酶活性,实际上就是有清除机体内自由基的效果。环境和食物成分在肠道中主要通过氧化和结合作用(conjugation)进行脱毒<sup>[26]</sup>,因此认为外源质粒在肠道中能够增强宿主代谢异生质(xenobiotic)和内源毒素的能力。

我们发现肠道中与脂质代谢相关的基因表



表 2 质粒灌胃后4 h肠道中表达下调的基因

GenBank accession	Cy5/Cy3	Symbol	基因名称
X78543	0.0829	MCPT-PS1	肥大细胞蛋白酶
NM_008339	0.1468	CD79B	免疫球蛋白基因
AK008016	0.1705	2010001M09RIK	RIKEN cDNA 2010001M09 gene
NM_009696	0.2125	APOE	Apolipoprotein E载脂蛋白E
NM_011402	0.2243	SLC34A2	Solute carrier family 34 (sodium phosphate), member 2溶质载体家族
NM_013492	0.2466	CLU	Clusterin簇集蛋白
NM_007398	0.2932	ADA	Adenosine deaminase 腺苷脱氨酶
NM_010382	0.2964	H2-EB1	Histocompatibility 2, class II antigen E beta主要组织相容性抗原基因II
NM_007489	0.3206	ARNTL	Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like芳烃受体核移位因子
NM_009042	0.3611	REG1	Regenerating islet-derived 1 再生基因
BC021548	0.3644	0610039P13RIK	RIKEN cDNA 0610039P13 gene
AY030094	0.3734	4932416A11RIK	Mus musculus von Willebrand factor A-related protein (Warp) mRNA, complete cds
NM_011468	0.3760	SPRR2A	富含脯氨酸小蛋白
AK004658	0.3900	HSPCA	热休克蛋白86
BC007144	0.4201	PSCDBP	Expressed sequence C80816
NM_021520	0.4247	SLC28A2	溶质载体家族28
NM_019411	0.4250	PPP2CA	蛋白磷酸酯酶
BC011492	0.4303	9130020G10RIK	RIKEN cDNA 9130020G10 gene
M28739	0.4349	TUBB2	Tubulin, beta 2 微管蛋白
NM_009825	0.4648	SERPINH1	热休克蛋白47
NM_130450	0.4711	ELOVL6	Expressed sequence C77826
NM_009810	0.4712	CASP3	Caspase 3, apoptosis related cysteine protease
NM_009984	0.4725	CTSL	组织蛋白酶
NM_023114	0.4757	APOC3	Apolipoprotein CIII 载脂蛋白C III

## ■名词解释

1 谷胱甘肽硫转移酶(mGST): 是一类具有多种生理功能的同功酶, 他不仅是生物体内一种重要的Ⅱ相解毒酶, 而且具有抗氧化损伤作用。

2 丝裂原激活蛋白激酶(MAP2K2): 是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。研究证实, MAPKs信号转导通路存在于大多数细胞内, 在将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内, 并引起细胞生物学反应(如细胞增殖、分化、转化及凋亡等)的过程中具有至关重要的作用。

达受到抑制, 包括载脂蛋白E、载脂蛋白C III和簇集蛋白, 说明外源质粒DNA影响肠道脂蛋白的吸收。簇集蛋白与HDL颗粒结合使细胞胆固醇外流, 起脂质运输作用, 并参与局部组织环境脂质平衡, 去除细胞凋亡及损伤时过多的脂质。ApoE主要存在于乳糜微粒和极低密度脂蛋白以及他们的残基和某些HDL亚型中, 作为脂蛋白的配体发挥作用, 通过受体介导途径参与机体脂质代谢的调节<sup>[27]</sup>。ApoE的生成与细胞内游离胆固醇含量相关, ApoE对巨噬细胞对脂质的聚集和动脉粥样硬化形成有关, 因此, 有人发现CpG可影响泡沫细胞和动脉粥样硬化的形成<sup>[28]</sup>。

我们发现外源DNA可影响一些肠道阴离子转运蛋白的表达。其中表达上调的有Solute carrier family 5, member 1、Solute carrier family 26、Solute carrier family 13; 表达下调的有Solute carrier family 34、Solute carrier family 28。质粒pcDNA3是一种带有负电荷的阴离子, 推测可能Solute carrier family作为外源质粒DNA在肠道中的转运蛋白介导质粒DNA的吸收。这些阴离子转运蛋白在机体代谢中也发挥重要的作用。如Solute carrier family 13(SLC13A2)是一种钠依赖二羧酸协同转运蛋白, 是一类介导琥珀酸、枸橼

酸及 $\alpha$ 酮戊二酸等三羧酸循环中间产物转运的有机阴离子转运蛋白。在正常肾脏、脑、肝脏及小肠等组织均有较高表达。SLC13A2可为肾脏细胞提供能量代谢的底物、参与氨基酸及神经递质的合成, 并可能参与机体酸碱平衡的调节, 与肾结石的形成和衰老有关。

实验发现Caspase 3表达下调。Caspases是一种与细胞凋亡关系极为密切的一组蛋白酶。目前认为Caspases是细胞凋亡的执行者。正常情况下他是以无活性的酶原形式存在。在某些凋亡启动诱导因素的作用下, 在一定基因的调节下借助于细胞膜上的某些受体蛋白质使凋亡的信号传递至Caspases, 并使其层层激活-“瀑布式”激活。当Caspase3活化后可直接切割并激活DNA断裂因子(一种45 kDa蛋白值)引起DNA降解。由于Caspase3能活化一种碱性核酶, 后者能在DNA上识别一定序列并使其断裂, 致使琼脂糖凝胶电泳时呈现梯形条带。Daniel Rachmilewitz(2002)<sup>[29]</sup>发现免疫刺激DNA序列可降低DSS诱导的结肠组织Caspase 3活性, 原因是ISS-ODN能够活化NF- $\kappa$ B, 诱导Bcl-xl基因的转录, 这些因素促成ISS-ODN活化DNA-PK, 从而在黏膜位点抑制细胞的凋亡。本实验发现

### ■同行评价

近几年,随着生物技术的高速发展,转基因食品越来越多,其安全性问题始终是全球人们关注的问题.因此本项目的立题不仅内有重要的应用意义,并且具有较好的新颖性.本论文采用基因芯片技术研究外源质粒DNA在肠道中的吸收机制及对肠道生理功能的影响,方法先进,技术路线合理,是一篇优秀的论文.

Caspase3基因表达下调,说明外源质粒DNA可抑制肠黏膜细胞凋亡.

我们发现丝裂原激活蛋白激酶基因(MAP2K2)发生上调,说明外源质粒DNA可能通过MAPK途径激活肠黏膜细胞.丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)是细胞内一类重要的信号分子.MAPK的激活由MAPKK(又名Mek)完成,不同的Mek激活不同的MAPK,而Mek的激活需在其Ser残基上磷酸化,即需要MAPKKK催化激活.MAP2KKK、MeK、MAPK这一酶促级联反应系统构成哺乳动物多种信号传导途径中的共同通路,介导了细胞生长、发育、分裂、死亡等多种生理反应过程.除激活NF- $\kappa$ B外,CpG DNA还可激活不同的MAPK通路.迄今,通过CpG DNA刺激不同的免疫细胞,已发现有3个MAPK超家族成员发生磷酸化:细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular-signal regulated protein kinase, ERK)、c-jun氨基末端激酶(JNK)和p38. MAP2K2催化MAPK激酶上的苏氨酸和酪氨酸残基,使其磷酸化,催化ERK1和ERK2激酶.MAPK的活化能将细胞生长因子等丝裂原信号传递到细胞核内诱导大多数真核细胞增生分化.现在已经确定哺乳动物细胞中MAPKs途径大致分为4种:ERK1/2途径、ERK5途径、JNK途径、p38途径.细胞外信号调节激酶(ERK1/2)为分裂原激活的MAPK通路,主要介导细胞增生和分化的信号转导<sup>[30]</sup>.因此说明外源质粒DNA通过ERK途径激活肠道免疫细胞.

总之,本研究利用基因芯片技术发现灌胃质粒DNA 4 h后,大量与免疫应答的基因表达发生变化,说明外源质粒DNA进入胃肠道后首先引起肠道黏膜免疫应答,质粒DNA的免疫刺激性主要归因于非甲基化的CpG序列,同时肠道的一些生理功能也发生相应的变化,包括抗氧化、解毒功能、脂质代谢、离子转运、细胞凋亡及细胞转导等.本研究为深入全面地探讨外源质粒DNA胃肠道吸收和作用机制提供了许多有价值的研究线索,在此基础上对这些差异表达基因展开研究,可望对外源质粒DNA胃肠道代谢机制有更深入的了解.

## 4 参考文献

- 1 Doerfler W. Foreign DNA in mammalian systems. New York: Wiley-VCH, 2000
- 2 Doerfler W, Remus R, Muller K, Heller H, Hohlweg U, Schubbert R. The fate of foreign DNA in mammalian cells and organisms. *Dev Biol (Basel)*

2001; 106: 89-97; discussion 143-160

- 3 Palka-Santini M, Schwarz-Herzke B, Hosel M, Renz D, Auerochs S, Brondke H, Doerfler W. The gastrointestinal tract as the portal of entry for foreign macromolecules: fate of DNA and proteins. *Mol Genet Genomics* 2003; 270: 201-215
- 4 Schubbert R, Renz D, Schmitz B, Doerfler W. Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen, and liver via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 961-966
- 5 刘建文,施用晖,乐国伟.外源质粒DNA经小鼠肠道的吸收代谢动力学. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1108-1113
- 6 Schubbert R, Hohlweg U, Renz D, Doerfler W. On the fate of orally ingested foreign DNA in mice: chromosomal association and placental transmission to the fetus. *Mol Gen Genet* 1998; 259: 569-576
- 7 Hohlweg U, Doerfler W. On the fate of plant or other foreign genes upon the uptake in food or after intramuscular injection in mice. *Mol Genet Genomics* 2001; 265: 225-233
- 8 Watson JL, McKay DM. The immunophysiological impact of bacterial CpG DNA on the gut. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 1-11
- 9 刘建文,施用晖,乐国伟.外源质粒DNA经胃肠道途径对小鼠免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2614-2617
- 10 刘建文,乐国伟,施用晖.外源质粒DNA经胃肠道途径对小鼠免疫基因的调控作用. *细胞与分子免疫学杂志* 2005; 21: 548-552
- 11 Remus R, Kammer C, Heller H, Schmitz B, Schell G, Doerfler W. Insertion of foreign DNA into an established mammalian genome can alter the methylation of cellular DNA sequences. *J Virol* 1999; 73: 1010-1022
- 12 Doerfler W, Hohlweg U, Muller K, Remus R, Heller H, Hertz J. Foreign DNA integration-perturbations of the genome-oncogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2001; 945: 276-288
- 13 Muller K, Heller H, Doerfler W. Foreign DNA integration. Genome-wide perturbations of methylation and transcription in the recipient genomes. *J Biol Chem* 2001; 276: 14271-14278
- 14 Beever DE, Kemp CF. Safety issues associated with the DNA in animal feed derived from genetically modified crops. A review of scientific and regulatory procedures. *Nutri Abstr Rev* 2000; 70: 175-182
- 15 Ledwith BJ, Manam S, Troilo PJ, Barnum AB, Pauley CJ, Griffiths TG 2nd, Harper LB, Schock HB, Zhang H, Faris JE, Way PA, Beare CM, Bagdon WJ, Nichols WW. Plasmid DNA vaccines: assay for integration into host genomic DNA. *Dev Biol (Basel)* 2000; 104: 33-43
- 16 Ledwith BJ, Manam S, Troilo PJ, Barnum AB, Pauley CJ, Griffiths TG 2nd, Harper LB, Beare CM, Bagdon WJ, Nichols WW. Plasmid DNA vaccines: investigation of integration into host cellular DNA following intramuscular injection in mice. *Intervirology* 2000; 43: 258-272
- 17 Manam S, Ledwith BJ, Barnum AB, Troilo PJ, Pauley CJ, Harper LB, Griffiths TG 2nd, Niu Z, Denisova L, Follmer TT, Pacchione SJ, Wang Z, Beare CM, Bagdon WJ, Nichols WW. Plasmid

- DNA vaccines: tissue distribution and effects of DNA sequence, adjuvants and delivery method on integration into host DNA. *Intervirology* 2000; 43: 273-281
- 18 Wang Z, Troilo PJ, Wang X, Griffiths TG, Pacchione SJ, Barnum AB, Harper LB, Pauley CJ, Niu Z, Denisova L, Follmer TT, Rizzuto G, Ciliberto G, Fattori E, Monica NL, Manam S, Ledwith BJ. Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation. *Gene Ther* 2004; 11: 711-721
- 19 庞战军, 陈媛, 周玫. 谷胱甘肽硫转移酶基因表达的调控. *生物化学与生物物理进展* 1997; 24: 401
- 20 Andersson C, Mosialou E, Weinander R, Morgenstern R. Enzymology of microsomal glutathione S-transferase. *Adv Pharmacol* 1994; 27: 19-35
- 21 Peng RX, Wang H, Wang YS, Fu LS, Ding H. Glutathione-related enzyme activities in human fetal adrenal, liver, and kidney. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1998; 19: 167-171
- 22 Jakobsson PJ, Mancini JA, Riendeau D, Ford-Hutchinson AW. Identification and characterization of a novel microsomal enzyme with glutathione-dependent transferase and peroxidase activities. *J Biol Chem* 1997; 272: 22934-22939
- 23 Morbitzer M, Herget T. Expression of gastrointestinal glutathione peroxidase is inversely correlated to the presence of hepatitis C virus subgenomic RNA in human liver cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 8831-8841
- 24 Kasperczyk S, Kasperczyk A, Ostalowska A, Dziwisz M, Birkner E. Activity of glutathione peroxidase, glutathione reductase, and lipid peroxidation in erythrocytes in workers exposed to lead. *Biol Trace Elem Res* 2004; 102: 61-72
- 25 Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858-6862
- 26 Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881-884
- 27 Ishibashi S, Yamada N, Shimano H, Mori N, Mokuno H, Gotohda T, Kawakami M, Murase T, Takaku F. Apolipoprotein E and lipoprotein lipase secreted from human monocyte-derived macrophages modulate very low density lipoprotein uptake. *J Biol Chem* 1990; 265: 3040-3047
- 28 胡振林, 万斌, 周凤娟, 王静, 王庆敏, 孙树汉. CpG-寡核苷酸对免疫细胞基因表达的影响. *第二军医大学学报* 2003; 24: 1086-1089
- 29 Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, Hayashi T, Leider-Trejo L, Lee J, Leoni LM, Raz E. Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1428-1441
- 30 Lee KH, Hyun MS, Kim JR. Growth factor-dependent activation of the MAPK pathway in human pancreatic cancer: MEK/ERK and p38 MAP kinase interaction in uPA synthesis. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 499-505

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

# 中国学术期刊综合引证报告(2006)

**本刊讯** 根据《中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)》2005年6182种统计刊源析出的214万条中国期刊引文数据库及CNKI“中国期刊网”中心网站2005-01/12全文下载记录(1.5亿篇次)的大样本数据统计分析得到:世界华人消化杂志[标准刊号: ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R; 类目名称: 医药科学\临床医学\呼吸及消化系统疾病(YK5.2.3)]总被引频次为2471, 影响因子为0.661, 5年影响因子为0.644, 即年指标为0.079, 他引总引比为0.73, 被引期刊数为491, 被引半衰期为4.6, 2005载文量为768, 基金论文比为0.44, Web即年下载率为0.6. [中国学术期刊(光盘版)电子杂志社; 中国科学文献计量评价研究中心].