实验研究
Experiment

正己烷亚急性吸入染毒致大鼠肝肾毒性的机制

邱正义[a]，陈辉婷[a]，潘艺梅[a]，洪啟铸[a]，罗凌凤[b]，汪靖[b]，李昱辰[a]

福建医科大学公共卫生学院 a. 预防医学系 b. 实验中心，福建 福州 350004

摘要：

[背景] 国内外正己烷的毒理学主要研究方向在神经系统毒性，对肝肾毒性研究较少。正己烷的主要代谢器官是肝脏，主要排泄器官是肾脏。正己烷暴露是否影响肝肾功能以及可能的机制，是值得探究的问题。

[目的] 观察正己烷亚急性吸入染毒致雌性大鼠的肝肾毒性，初步探讨其可能机制。

[方法] 将40只雌性SD大鼠随机分为4组，设1个对照组和3个染毒组，分别静式吸入0、4 212、12 637、37 910 mg·m^{-3}正己烷，每天4 h，连续染毒28 d。测定染毒后大鼠体重和肝肾脏器系数。观察肝脏和肾脏组织病理学改变。测定血清中丙氨酸转氨酶（ALT）和天冬氨酸转氨酶（AST）的活力，以及血清肌酐（Scr）和尿素氮（BUN）的含量。采用实时荧光定量PCR法检测肝脏中*CYP1A2*基因和肾脏中*CHOP*基因的mRNA表达水平。

[结果] 与对照组相比，37 910 mg·m^{-3}正己烷组大鼠体重下降（$P<0.05$），各染毒组肝脏和肾脏的脏器系数变化无统计学意义（$P>0.05$）。随着染毒剂量升高，光镜下大鼠肝脏和肾脏组织可观察到明显的病理损伤。与对照组比较，37 910 mg·m^{-3}正己烷组血清AST活力升高［(93.63±6.84) U·L^{-1} vs (72.88±11.59) U·L^{-1}，$P<0.05$］；各染毒组中血清的Scr和BUN的含量变化无统计学意义（$P>0.05$）。与对照组比较（1.00±0.06、1.00±0.04），各染毒剂量组肝脏组织*CYP1A2* mRNA的水平表达下调（0.01±0.00、0.08±0.07、0.14±0.09，$P<0.05$），肾脏组织*CHOP* mRNA的水平均上调（2.22±0.19、2.05±0.02、2.95±0.28，$P<0.05$）。

[结论] 正己烷亚急性暴露引起雌性大鼠肝脏损害并可能触发大鼠肾组织内质网应激反应，可改变肝脏*CYP1A2*和肾脏*CHOP*的mRNA表达。

关键词：正己烷；亚急性染毒；肝毒性；肾毒性；代谢酶基因；内质网应激

Mechanism of liver and kidney toxicity in rats induced by subacute inhalation of n-hexane

QIU Zhengyi[a], CHEN Huiting[a], PAN Yimei[a], HONG Qizhu[a], LUO Lingfeng[b], WANG Jing[b], LI Yuchen[a]
(a.Department of Preventive Medicine b.Experimental Center, School of Public Health, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350004, China)

Abstract:

[Background] n-Hexane has been widely studied for its neurotoxicity at home and abroad rather than its hepatorenal toxicity. The main metabolizing organ of n-hexane is the liver, and the main excretory organ is the kidney. Whether n-hexane exposure affects hepatic and renal functions and what is the possible mechanism are worth interrogating.

[Objective] This experiment is designed to observe the hepatorenal toxicity in female rats induced by subacute inhalation of n-hexane and preliminarily explores its possible mechanism.

[Methods] Forty female SD rats were randomly divided into four groups, namely one control group and three exposure groups which were exposed to n-hexane at 0, 4 212, 12 637, and 37 910 mg·m^{-3} respectively by static inhalation, 4 h a day, for continuous 28 d. The rat body weight and liver and kidney organ coefficients after exposure were determined. The pathological changes of liver and kidney were observed. The activities of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in serum, as well as the contents of serum creatinine (Scr) and urea nitrogen (BUN) were determined. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the mRNA expression levels of *CYP1A2* gene in liver and *CHOP* gene in kidney.

[Results] Compared with the control group, the body weight of rats in the 37 910 mg·m^{-3} n-hexane group decreased ($P<0.05$), and the changes in the organ coefficients of liver and kidney in each

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20314

基金项目
福建省自然科学基金项目（2016J01357）

作者简介
邱正义（1995—），女，硕士生；
E-mail：2691149580@qq.com

通信作者
李昱辰，E-mail：lyc2004zs@163.com

伦理审批 已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2020-07-20
录用日期 2020-12-03

文章编号 2095-9982(2021)01-0083-06
中图分类号 R114
文献标志码 A

▸引用
邱正义，陈辉婷，潘艺梅，等. 正己烷亚急性吸入染毒致大鼠肝肾毒性的机制［J］. 环境与职业医学，2021，38（1）：83-88.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20314

Funding
This study was funded.

Correspondence to
LI Yuchen, E-mail: lyc2004zs@163.com

Ethics approval Obtained
Competing interests None declared
Received 2020-07-20
Accepted 2020-12-03

▸To cite
QIU Zhengyi, CHEN Huiting, PAN Yimei, et al. Mechanism of liver and kidney toxicity in rats induced by subacute inhalation of n-hexane[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(1): 83-88.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20314

exposure group had no significant difference ($P>0.05$). With increasing exposure dose, obvious pathological changes were observed in rat liver and kidney tissues under light microscope. Compared with the control group, the serum AST level in the 37 910 mg·m^{-3} n-hexane group increased [(93.63±6.84) U·L^{-1} vs (72.88±11.59) U·L^{-1}, $P<0.05$]; the Scr and BUN levels in each exposure group were not significantly different ($P>0.05$). Compared with the control group (1.00±0.06 for *CYP1A2*, 1.00±0.04 for *CHOP*), the expression of *CYP1A2* mRNA in liver tissue of each exposure group was down-regulated (0.01±0.00, 0.08±0.07, and 0.14±0.09, respectively; $P<0.05$), and the expression of *CHOP* mRNA was up-regulated (2.22±0.19, 2.05±0.02, and 2.95±0.28, respectively; $P<0.05$).

[Conclusion] Subacute exposure to n-hexane causes liver damage in female rats, possibly triggers endoplasmic reticulum stress in rat kidney tissues, and changes the mRNA expressions of *CYP1A2* in liver and *CHOP* in kidney.

Keywords: n-hexane; subacute exposure; liver toxicity; kidney toxicity; metabolic enzyme gene; endoplasmic reticulum stress

正己烷（n-hexane）是一种通过原油裂解而产生的有机溶剂，主要用于制造黏合鞋革、箱包的黏胶，也常应用于电子信息产业生产中的清洗作业。随着我国工业的发展，越来越多的工人与正己烷发生职业接触[1-2]，且正己烷职业中毒人群中女性比例明显高于男性[3]。在职业暴露条件下，正己烷经呼吸道吸入体内，经过肝脏等代谢，最终主要由肾脏排出体外。目前正己烷神经损伤及机制方面报道较多[4-5]，但肝肾毒性损伤及机制报道较少。肝脏是大多数毒物作用的靶器官，参与机体内毒物转化的过程[6]。正己烷主要在肝脏内代谢，主要代谢产物为2，5-己二酮、2-己醇和2-己酮等[2]，这一活化代谢过程主要由肝脏内的P450酶系完成。细胞色素P450家族1亚家族A成员2（cytochrome P450 family 1 subfamily A polypeptide 2，CYP1A2）是肝脏中重要的CYP450氧化酶之一，含量约为肝总CYP450氧化酶的13%[7]。环磷酸腺苷反应元件结合转录因子同源蛋白（C/EBP-homologous protein，CHOP）在正常生理状态下基本检测不到，但在内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS）状态下其表达显著升高，是ERS的标志之一[8]。本研究通过建立正己烷吸入染毒模型，观察肝脏和肾脏组织结构和功能的改变，研究肝脏代谢酶*CYP1A2*基因和肾脏组织*CHOP*基因的表达，初步探讨正己烷是否干扰肝脏组织代谢功能，是否会诱发肾脏组织ERS反应，为进一步研究正己烷的肝肾毒性及其机制提供新思路。

1 对象与方法

1.1 试剂及器材

1.1.1 主要试剂 正己烷（上海国药集团，中国），PBS（北京中衫金桥共公司，中国），DEPC（Invitrogen公司，美国），TRIZOL REAGENT（Invitrogen公司，美国），PrimeScript™ RT Reagent 和 SYBR@ Premix Ex Taq™ 试剂盒［宝生物工程（大连）有限公司，中国］。丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）和天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）和血肌酐（serum creatinine，SCr）等检测试剂盒均购自中国南京建成生物工程研究所。

1.1.2 主要器材 SP5型激光共聚焦显微镜（Leica公司，德国），CH8606电子分析天平（Mettler Instrumente AG公司，瑞士），Z323K台式离心机（Hermle公司，德国），生物组织包埋机（浙江省金华市科迪仪器有限公司，中国），石蜡切片机（Leica公司，德国），电热恒温水浴锅（哈尔滨市东联电子技术开发有限公司，中国），UV755B型紫外分光光度仪（海精密仪器科学有限公司，美国），-80 °C超低温冰箱（SANYO公司，日本），7500型实时荧光定量PCR仪（ABI公司，美国），CK40-F200 BH-2型倒置显微镜（Olympus公司，日本），RCO3000TVBA CO_2培养箱（REVCO公司，美国），96孔培养板（Costar公司，中国），MK3型酶标仪（Thermo公司，美国），L-RDJ/1000静式染毒柜（广州市九方电子设备有限公司，中国）。

1.2 方法

1.2.1 动物培养及染毒 清洁级雌性Sprague-Dawley大鼠40只，体重（160±10）g，由福建医科大学实验动物中心提供，生产许可证编号：SYXK（闽）2017-0003。饲养条件：温度（21±2）°C，相对湿度（68±10）%，自由进食饮水。适应性喂养1周后，随机分成4组，设1个对照组和3个染毒组，根据课题组前期研究[9]的实验结果，对照组吸入正常空气，染毒组分别给予4 212、12 637、37 910 mg·m^{-3}正己烷，在染毒柜中静式吸入染毒，每天染毒4 h，连续28 d。动物实验符合《福建医科大学实验动物伦理委员会章程》（2013）。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 脏器系数 正己烷染毒大鼠28 d后称重，眼眶

后静脉采血后处死，剥离肝脏，剔除周边的结缔组织，用滤纸吸干后电子天平称重，记录肝脏湿重（g），计算肝脏脏器系数（%）。取出双侧肾脏称重，计算肾脏脏器系数（%）。

1.2.2.2 病理学观察 取各组大鼠肝脏组织和一侧肾组织，采用4%中性甲醛溶液固定，梯度乙醇（体积分数70%、80%、90%、95%、100%）脱水，二甲苯透明，制作组织石蜡标本。连续切片，63℃烤片，脱蜡、水化，苏木精染色15 min，盐酸乙醇溶液分化5 s，氨水溶液返蓝1 min，伊红染色5 min，脱水、透明、封片，显微镜下观察并拍照。

1.2.2.3 测定血清ALT和AST活力、BUN和SCr含量 大鼠血液于4℃静置2 h后，转速2 000 r·min^{-1}，离心20 min（离心半径6 cm），再用200 μL移液枪移取上清液1.5 mL至Eppendorf管，置于-20℃冰箱保存。根据ELISA试剂盒说明书，分别检测各组血清中ALT、AST活力及BUN、SCr含量。

1.2.2.4 实时荧光定量PCR法检测*CYP1A2*、*CHOP* mRNA的表达情况 每组取其中6只大鼠肝脏的相同小叶部位，切取30 mg大鼠肝脏组织加入1 mL TRIZOL裂解液研磨，移入1.5 mL无核糖核酸酶的Eppendorf管中，颠倒混匀，室温静止5 min；同样每组取其中6只老鼠相同侧肾脏，切取50 mg肾皮质区组织放入研磨器中，步骤同肝脏组织。按照TRIZOL试剂说明书操作提取总RNA。

依照PrimeScript™ RT试剂盒说明书操作合成cDNA。按照SYBR@ Premix Ex Taq™试剂盒说明书操作，于7500型实时荧光定量PCR仪上进行扩增反应。应用*β-actin*作为内参，校正各样本的mRNA相对表达量，不同剂量组设置3个复孔。扩增条件：第一步95℃预变性30 s；第二步PCR反应，95℃ 5 s，60℃ 34 s，共40个循环。扩增反应结束后，绘制溶解曲线进行扩增产物的特异性分析。反应条件：95℃ 15 s，60℃ 1 min，95 ℃ 15 s。实验重复3次。*β-actin*、*CYP1A2*、*CHOP*基因引物序列由生工生物工程（上海）股份有限公司设计合成，引物序列见表1。

采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算mRNA相对表达水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。资料经正态性检验后符合正态分布，因此数据以均数±标准差来表示。采用单因素方差分析比较多组间差异，若方差齐性则采用Dunnett-*t*法将各染毒剂量组与对照组进行比较，若方差不齐则采用Dunnet's T3进行两两比较。检验水准α=0.05。

表1 实时荧光定量PCR引物序列

Table 1 Real-time PCR primer sequences

基因	引物序列（5'-3'）
β-actin	正向引物：GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA
	反向引物：GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG
CYP1A2	正向引物：GTCACCTCAGGGAATGCIGTG
	反向引物：GTTGACAATCTTCICCTGAGG
CHOP	正向引物：CGCACTGACCACTCTGTTTC
	反向引物：TCACAAGCACCTCCCAAAG

2 结果

2.1 大鼠体重及肝肾脏器系数

各剂量组大鼠体重呈下降趋势（趋势性检验$P<0.05$），其中37 910 mg·m^{-3}正己烷组与对照组相比差异具有统计学意义（$P<0.05$），各染毒剂量组的肝脏系数及肾脏系数与对照组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表2。

表2 正己烷亚急性吸入染毒后大鼠体重及肝肾脏器系数（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Table 2 Body weight and liver/kidney organ coefficient of rats following subacute n-hexane inhalation exposure ($\bar{x}\pm s$, n=10)

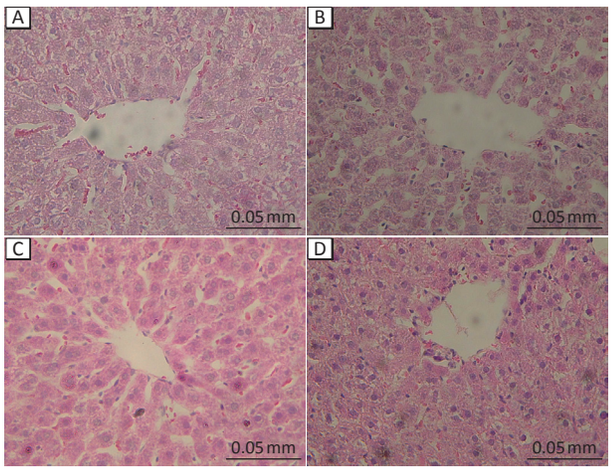
组别	体重/g	肝脏系数/%	肾脏系数/%
0 mg·m^{-3}	235.80±18.56	4.15±0.29	0.74±0.10
4 212 mg·m^{-3}	233.55±20.87	4.09±0.33	0.69±0.06
12 637 mg·m^{-3}	229.58±14.91	4.01±0.30	0.70±0.06
37 910 mg·m^{-3}	211.91±7.05*	3.91±0.27	0.75±0.04

[注] *：与对照（0 mg·m^{-3}）组相比，$P<0.05$。

2.2 大鼠肝肾组织病理学观察结果

如图1所示，在光学显微镜下，对照组肝组织的肝小叶呈正常多面棱柱状，分界清楚，肝细胞形态正常一致，肝索以中央静脉为中心呈放射状排列；4 212 mg·m^{-3}正己烷组的肝细胞体积增大、肝细胞分界模糊，随着染毒剂量的上升，肝小叶分界不清，肝索排列紊乱，窦间隙变窄，肝组织出现明显充血水肿。

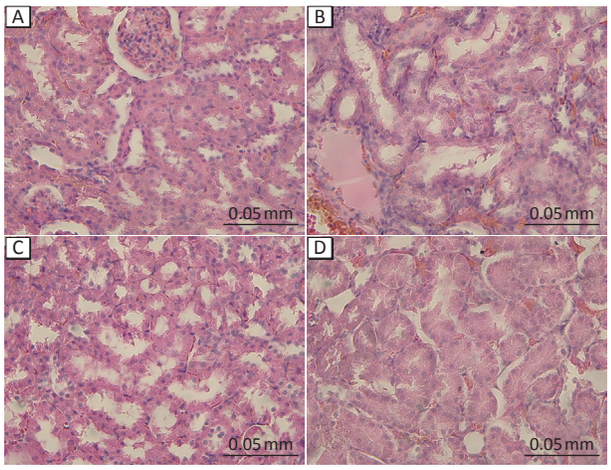
如图2所示，对照组大鼠肾组织切片中肾小管结构清晰，染色均匀，排列整齐；4 212、12 637 mg·m^{-3}正己烷组大鼠肾组织切片中肾小管轻微扩张；37 910 mg·m^{-3}正己烷组大鼠肾组织切片中可见部分肾小管上皮细胞水肿，伴有少量肾间质充血。



[注] A、B、C、D 分别为 0、4 212、12 637、37 910 mg·m^{-3} 正己烷组。

图 1 正己烷亚急性染毒后大鼠肝脏病理学改变（HE 染色）

Figure 1 Pathological changes in rat liver after subacute exposure to n-hexane (HE staining)



[注] A、B、C、D 分别为 0、4 212、12 637、37 910 mg·m^{-3} 正己烷组。

图 2 正己烷亚急性染毒后大鼠肾脏病理学改变（HE 染色）

Figure 2 Pathological changes in rat kidney after subacute exposure to n-hexane (HE staining)

2.3 大鼠血清中 ALT 和 AST 活力、BUN 和 SCr 含量的变化

各染毒组血清 ALT 活力与对照组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；37 910 mg·m^{-3} 正己烷组血清 AST 活力高于对照组（$P<0.05$）；各染毒组血清 BUN 和 SCr 含量与对照组比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。见表 3。

2.4 大鼠肝脏 *CYP1A2* mRNA、肾脏 *CHOP* mRNA 的表达水平

正己烷各染毒组 *CYP1A2* mRNA 相对表达量均低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。与对照组比较，各染毒组 *CHOP* mRNA 的相对表达量均上调，且差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

表 3 大鼠正己烷亚急性吸入染毒后血清中 ALT 和 AST 活力、BUN 和 SCr 含量的变化（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Table 3 Changes in serum ALT, AST, BUN, and SCr of rats exposed to subacute inhalation of n-hexane ($\bar{x}\pm s$, n=10)

组别	ALT 活力 /（U·L^{-1}）	AST 活力 /（U·L^{-1}）	BUN 浓度 /（mmol·L^{-1}）	SCr 浓度 /（μmol·L^{-1}）
0 mg·m^{-3}	39.44±13.09	72.88±11.59	5.98±0.42	56.38±25.26
4 212 mg·m^{-3}	42.83±13.45	79.52±11.49	6.32±0.48	56.68±4.96
12 637 mg·m^{-3}	45.82±10.81	83.14±9.05	6.73±1.27	58.92±7.19
37 910 mg·m^{-3}	49.42±9.82	93.63±6.84*	6.95±1.32	61.13±9.61

[注] *：与对照（0 mg·m^{-3}）组相比，$P<0.05$。

表 4 大鼠正己烷亚急性吸入染毒肝脏 *CYP1A2* 和肾脏 *CHOP* mRNA 表达水平（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Table 4 Expression levels of *CYP1A2* mRNA in liver and *CHOP* mRNA in kidney of rats exposed to subacute inhalation of n-hexane ($\bar{x}\pm s$, n=3)

组别	*CYP1A2*	*CHOP*
0 mg·m^{-3}	1.00±0.06	1.00±0.04
4 212 mg·m^{-3}	0.01±0.00*	2.22±0.19*
12 637 mg·m^{-3}	0.08±0.07*	2.05±0.02*
37 910 mg·m^{-3}	0.14±0.09*	2.95±0.28*

[注] *：与对照（0 mg·m^{-3}）组相比，$P<0.05$。

3 讨论

本研究通过模拟正己烷职业暴露途径，建立静式吸入染毒模型，探究正己烷亚急性染毒对雌性大鼠肝肾的损伤。本实验各剂量组大鼠体重呈下降趋势，未观察到脏器系数的改变。但对大鼠肝脏和肾脏组织病理学观察发现，正己烷染毒后可致肝小叶分界不清，肝索排列紊乱，窦间隙变窄，肝组织出现明显充血水肿，肾脏病理切片出现了肾小管轻微扩张和上皮细胞水肿。

正己烷主要在肝脏内代谢，主要代谢产物为 2，5-己二酮、2- 己醇和 2- 己酮等 [2]。血清 ALT、AST 是评价肝功能损伤程度的关键指标 [10]，检测肾功能受损时比较敏感的是 BUN 和 SCr 这两项指标 [11]。本研究结果显示，与对照组比较，37 910 mg·m^{-3} 剂量组 AST 水平差异有统计学意义（$P<0.05$）。各染毒组染毒后大鼠血清中 SCr 及 BUN 含量与对照组相比差异均无统计学意义（$P>0.05$）。本研究表明，正己烷亚急性暴露可引起大鼠肝功能产生病理损害，而肾功能指标未出现具有统计学意义上的改变，该结果提示，同等条件下可能肝脏对正己烷毒作用的敏感性要高于肾脏。

正己烷职业中毒人群中，女性的比例明显高于男性，以育龄女性为主 [12]。国内外研究表明，正己烷染毒可影响内源性性激素雌二醇（estradiol，E2）合成，干扰体内性激素平衡 [13]。肝脏也是 E2 等性激素代谢

的主要器官，羟基化是E2代谢的主要方式[14]，*CYP1A2*在此过程中起重要作用。本研究结果显示，与对照组比较，各染毒组大鼠的肝脏*CYP1A2* mRNA相对表达量减少（$P<0.05$）。结果提示，正己烷可抑制肝脏内代谢酶*CYP1A2*基因的表达，从而影响E2等甾体激素在肝脏内的代谢。

研究表明，不同的肾损伤模型均会触发内质网应激反应，并介导肾脏疾病的发生[15]。CHOP是ERS诱导产生的凋亡信号分子，是ERS细胞凋亡反应的直接结果[16]。Jung等[17]的研究发现，CHOP蛋白在正常细胞中通常很少表达，只有在发生凋亡的细胞中CHOP才被大量转录并翻译。在本次实验中正己烷染毒组与对照组比较，*CHOP* mRNA表达均上调（$P<0.05$）。结果提示，本实验条件下，肾功能虽未出现明显损伤，但肾组织可能触发了ERS反应，但其在此时所起的作用需进一步深入研究。

综上，在本实验条件下，正己烷亚急性暴露可引起雌性大鼠肝脏损害，并可抑制肝脏甾体激素代谢酶*CYP1A2* mRNA的表达。肾功能未出现显著改变，但肾脏组织ERS相关的*CHOP* mRNA出现明显上调，表明在此条件下亚急性正己烷染毒可能会触发大鼠肾组织ERS反应，但其确切的作用和机制尚需进一步研究。

参考文献

[1] 李碧云，倪秀贤，蔡日东，等. 正己烷雌性生殖毒性及其内分泌干扰作用研究进展[J]. 中国职业医学，2016，43（2）：230-233.
LI B Y，NI X X，CAI R D，et al. Research progress on the effect of n-hexane in female reproductive toxicity and endocrine disruption[J]. Chin Occup Med，2016，43（2）：230-233.

[2] 曾红卫，季茂忠. 正己烷的职业危害及预防[J]. 化工设计通讯，2019，45（8）：179-180.
ZENG H W，JI M Z. Occupational hazards and preventive of n-hexane[J]. Chem Eng Des Commun，2019，45（8）：179-180.

[3] 香映平，钟小欢，周伟，等. 2017年深圳市某电子企业1起慢性正己烷中毒事故调查[J]. 职业与健康，2019，35（5）：693-696.
XIANG Y P，ZHONG X H，ZHOU W，et al. Investigation of a chronic n-hexane poisoning accident in an electronic enterprise of Shenzhen City in 2017[J]. Occup Health，2019，35（5）：693-696.

[4] 林立，张兆强，张春芝，等. 正己烷对小鼠脑组织血管内皮物质的影响[J]. 中华劳动卫生职业病杂志，2017，35（1）：49-50.
LIN L，ZHANG Z Q，ZHANG C Z，et al. Influence of n-hexane on vascular endothelial active substances in brain tissue in mice[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis，2017，35（1）：49-50.

[5] 樊春月，黄汉林，陈嘉斌，等. 38例职业性慢性正己烷中毒的临床及神经-肌电图特点[J]. 中国工业医学杂志，2016，29（5）：323-328.
FAN C Y，HUANG H L，CHEN J B，et al. Clinical and EMG features of 38 cases of occupational chronic n-hexane poisoning[J]. Chin J Ind Med，2016，29（5）：323-328.

[6] RAO P S，MIDDE N M，MILLER D D，et al. Diallyl sulfide：potential use in novel therapeutic interventions in alcohol，drugs，and disease mediated cellular toxicity by targeting cytochrome P450 2E1[J]. Curr Drug Metab，2015，16（6）：486-503.

[7] 刘娇凤，胡建安. 细胞色素P450酶表观遗传学改变与间接致癌物致癌作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2018，32（2）：150-160.
LIU J F，HU J A. Epigenetic changes in cytochrome P450 and indirect carcinogen carcinogenesis：a review[J]. Chin J Pharmacol Toxicol，2018，32（2）：150-160.

[8] 甘桂香，胡瑞成，谭双香，等. 吸烟COPD模型大鼠肺组织内质网相关凋亡蛋白CHOP的表达[J]. 中国病理生理杂志，2018，34（2）：314-320.
GAN G X，HU R C，TAN S X，et al. Expression of endoplasmic reticulum-associated apoptosis protein CHOP in lung tissues of COPD model rats[J]. Chin J Pathop，2018，34（2）：314-320.

[9] 李宏，潘雪丰，卢晓丽等. 全妊娠期正己烷暴露对母鼠妊娠结局和仔鼠生长发育的影响[J]. 海峡预防医学杂志，2015，21（5）：4-6.
LI H，PAN X F，LU X L. Effects on pregnancy outcome and development of offspring rats with gestational n-hexane exposure[J]. Strait J Prev Med，2015，21（5）：4-6.

[10] 郑天慧，刘伟，李淑萍，等. 不同急性肝损伤大鼠模型对5种CYP450酶的影响[J]. 中国药学杂志，2017，52（12）：1023-1028.
ZHENG T H，LIU W，LI S P，et al. Effect of five kinds of CYP450 enzymes in different acute liver injury rat models[J].

Chin Pharm J，2017，52（12）：1023-1028.

[11] 杨洁，董建，李运，等. 苦碟子注射液对大鼠肾脏缺血再灌注损伤的影响 [J]. 中国现代医学杂志，2018，28（4）：6-10.
YANG J，DONG J，LI Y，et al. Effect of Kudiezi injection on renal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. China J Mod Med，2018，28（4）：6-10.

[12] 樊春月，陈嘉斌，宋燕芹，等. 职业性慢性正己烷中毒临床特点分析 [J]. 中国职业医学，2016，43（3）：275-280，284.
FAN C Y，CHEN J B，SONG Y Q，et al. Clinical an alysis on occupational chronic n-hexane poisoning cases [J]. Chin Occup Med，2016，43（3）：275-280，284.

[13] ABOLAJI A O，ADEDARA I A，SOLADOGUN A，et al. Exposure to 2，5-hexanedione is accompanied by ovarian and uterine oxidative stress and disruption of endocrine balance in rats [J]. Drug Chem Toxicol，2015，38（4）：400-407.

[14] 程海旭，章国良. 甾体激素类药物与细胞色素P450代谢酶系相互作用的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志，2015，31（13）：1328-1330.
CHENG H X，ZHANG G L. Progress in research of the interaction between the steroid hormone drugs and cytochrome P450 metabolic enzymes [J]. Chin J Clin Pharmacol，2015，31（13）：1328-1330.

[15] YANG Q，WANG Y，YANG Q，et al. Cuprous oxide nanoparticles trigger ER stress-induced apoptosis by regulating copper trafficking and overcoming resistance to sunitinib therapy in renal cancer [J]. Biomaterials，2017，146：72-85.

[16] GE Y，LI G，LIU B，et al. The protective effect of lacidipine on myocardial remodeling is mediated by the suppression in expression of GPR78 and CHOP in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med，2015，2015：945076.

[17] JUNG K J，MIN K J，BAE J H，et al. Carnosic acid sensitized TRAIL-mediated apoptosis through down-regulation of c-FLIP and Bcl-2 expression at the post translational levels and CHOP-dependent up-regulation of DR5，Bim，and PUMA expression in human carcinoma caki cells [J]. Oncotarget，2015，6（3）：1556-1568.

（**英文编辑**：汪源；**责任编辑**：陈姣）

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》出版伦理声明

《环境与职业医学》遵循出版道德委员会（Committee on Publication Ethics，COPE）的指导方针调查和处理不当行为的指控或怀疑。

对于作者。①所投稿件必须是作者的原创作品，之前不得以印刷或在线形式发表，或同时投给其他出版物。如文中使用先前发表的资料（如图、表格）需要提供相关的归属权和许可证明。②作者应保证所投稿件不存在任何学术不端行为。学术不端行为定义见CY/T 174—2019《学术出版规范 —— 期刊学术不端行为界定》。③所有作者在投稿时需签署“利益冲突声明”，声明是否存在实际或潜在的利益冲突。

对于编辑与审稿人。编辑和审稿人必须公开任何实际或潜在的竞争性利益，包括所有被合理视为与审稿有关的经济利益或非经济利益。有关竞争性利益和其他道德问题的更详细信息，请参阅COPE指导方针。