

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.006

5AZA-CdR 影响 UPP1 在结肠癌中的表达 *

李加德 白璐 李琦 王新玲 曹孟儒 黄小义[△]

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的:探讨 5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核(5AZA-CdR)对尿苷磷酸化酶(uridine phosphorylase, UPP1)在结肠癌中表达的影响以及 UPP1 在多种恶性肿瘤中的表达及其与患者临床预后的相关性。**方法:**用 5AZA-CdR 处理结肠癌细胞系并进行裸鼠成瘤实验检测 UPP1 的表达情况。在 TCGA 数据库中对 UPP1 在多种肿瘤中的表达情况进行分析。使用在线数据库 GEPIA 评估 UPP1 mRNA 表达对患者预后影响。使用 cBioPortal 在线软件在 10945 个肿瘤样本中对 UPP1 参与的调控网络进行预测。**结果:**5AZA-CdR 明显抑制结肠癌细胞系 SW620 以及 SW1116 的增殖($P < 0.05$);用 5AZA-CdR 对结肠癌细胞系进行处理后 UPP1 表达量显著增加($P < 0.05$)。体内实验结果显示 5AZA-CdR 处理后肿瘤重量显著降低;在裸鼠模型中,5AZA-CdR 处理后 UPP1 表达量增加($P < 0.05$)。通过对比 23 种肿瘤细胞与其相对应的正常细胞的表达谱数据,结果显示在大多数肿瘤中 UPP1 呈高表达状态。使用在线数据库 GEPIA 对肿瘤患者的生存率进行了全面的研究结果显示 UPP1 表达高患者的总生存率差和无病生存率均较差。通过 cBioPortal 在线软件对 UPP1 参与的调控网络进行预测,UPP1 能够参与多种基因的表达调控。**结论:**5AZA-CdR 抑制肿瘤生长并增加 UPP1 的表达;UPP1 高表达与患者的预后不良相关,因此 UPP1 可能成为一种潜在的肿瘤诊断和预后因子。

关键词:UPP1; 5AZA-CdR; 恶性肿瘤; 预后

中图分类号:R-33; R735.35 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)06-1024-09

5AZA-CdR Affects the Expression of UPP1 in Colon Cancer*

LI Jia-de, BAI Lu, LI Qi, WANG Xin-ling, CAO Meng-ru, HUANG Xiao-yi[△]

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of 5AZA-CdR on the expression of uridine phosphorylase (UPP1) in colon cancer and UPP1 expression in various malignant tumors and also its correlation with clinical prognosis of patients. **Methods:** Detection of UPP1 expression in both colon-cancer cells and nude mice bearing tumor subcutaneously treated with 5AZA-CdR. Analysis of UPP1 expression in various tumors in TCGA database. Evaluation of the effect of UPP1 expression on patient prognosis by database GEPIA. Prediction of the UPP1 involved regulatory network in 10945 tumor samples with cBioPortal. **Results:** 5AZA-CdR significantly inhibited the proliferation of SW620 and SW1116 colon cancer cell lines ($P < 0.05$), UPP1 expression was significantly increased in colon cancer cell lines treated with 5AZA-CdR ($P < 0.05$). In vivo, the tumor weight was significantly decreased after 5AZA-CdR treatment and the expression of UPP1 was increased after 5AZA-CdR treatment in the nude mouse model ($P < 0.05$). UPP1 was overexpressed in most tumors by comparing the expression profile of 23 types of tumor cells and normal cells. UPP1 high-expressed patients had poor overall survival and disease-free survival by analyzing tumor patients survival on GEPIA database. UPP1 could participate in the regulation of multiple gene expression by predicting its involved in regulatory network on cBioPortal soft. **Conclusions:** 5AZA-CdR inhibits tumor growth and increases UPP1 expression; the high-expression of UPP1 is closely associated with poor prognosis, thus UPP1 possibly becomes a novel tumor marker and the target for tumor therapy.

Key words: UPP1; 5AZA-CdR; Pan-cancer; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R735.35 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)06-1024-09

前言

5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核(5AZA-CdR)能结合到 DNA 中以抑制 DNA 甲基转移酶,是使用最广泛的一种 DNA 甲基化抑制剂。5AZA-CdR 对实体肿瘤和白血症均有十分明显的疗效,例如有报道指出吉非替尼和 DNA 甲基化抑制剂地西他滨

(5AZA-CdR)的组合在结肠癌细胞中发挥协同抗癌活性^[1];地西他滨和伏立诺他联合使用能够对肿瘤有明显的抑制作用^[2]。尿苷磷酸化酶(UPP1,Upase)调控尿苷向尿嘧啶的可逆磷酸化^[3]。尿苷的生物学效应与心脏循环系统、中枢神经系统以及呼吸系统的调节均有关^[4],此外尿苷在病理过程中也具有显着的功能,如在缺血的心脏中,用尿苷灌注可迅速恢复心肌 ATP 水

* 基金项目:黑龙江省留学归国人员科学基金项目(LC2016037)

作者简介:李加德(1985-),硕士研究生,住院医师,从事肿瘤免疫治疗相关研究,电话:18845133698, E-mail: nature_miracle@163.com

△ 通讯作者:黄小义,博士研究生,研究员, E-mail: 41241456@qq.com

(收稿日期:2018-09-05 接受日期:2018-09-30)

平,糖原和UDPG^[5,6];尿嘧啶是合成RNA和生物膜所必需的嘧啶核苷,是调节正常生理过程以及病理过程的关键因素^[7]。最新研究表明,UPP1表达与多种生物学效应相关,例如尿苷通过形成嘧啶-脂质和嘧啶-糖结合物在RNA和生物膜合成中起关键作用。

目前国内外对于UPP1在肿瘤中的研究越来越受到关注,本文对UPP1在结肠癌治疗中的作用进行了初步探索,此外由于目前关于UPP1的研究还知之甚少,因此我们对UPP1在其他多种肿瘤中的表达情况以及与肿瘤患者的生存率进行了全面的分析,希望能为UPP1后续研究提供部分理论依据。

1 材料与方法

1.1 RNA 提取

采用Trizol法,向EP管中加入约1 mL Trizol对样本进行充分裂解,将100 μ L的氯仿替代物加入EP管中,涡旋充分混匀,低温高速离心10 min,将上清液转移至一个新的无RNA酶管中,向EP管中加入与上清相同体积的异丙醇试剂,上下倒置混合,低温高速离心10 min,离心完成后尽可能的弃净上清液,加入75%的DEPC水乙醇溶液冲洗,低温高速离心5 min,弃净上清液,将白色沉淀物进行干燥,直到白色沉淀物变透明,加入一定量的DEPC水并检测RNA浓度。

1.2 逆转录 PCR 及 qRT-PCR 反应

逆转录PCR操作步骤以及具体反应条件依据试剂盒说明书实验,实验过程中全程低温操作。得到的cDNA,-20℃冷冻储存。qRT-PCR定量检测,主要采用SYBR Green I的检测系统来完成操作。反应体系:2 $\times$ SYBR Mix 10 μ L,模板1 μ L,引物2 μ L,水7 μ L。反应条件:95℃ 3 min,95℃ 10 s,61℃ 30 s,65℃ 10 s,95℃ 2 min,共49个循环。

1.3 细胞培养

实验中所用的细胞均培养于RPMI-1640或DMEM培养基中,每100 mL培养液中加入10 mL胎牛血清(FCS)。培养条件均为37℃,5%CO₂。待贴壁细胞生长到80%时弃去陈旧培养基,无菌PBS洗细胞两遍,加入0.5%的胰蛋白酶,37℃孵箱消化5 min后在显微镜下观察,如细胞皱缩呈圆形,细胞间隙增大,则加入含有血清的完全培养基中和胰酶,用吸管轻轻吹打使细胞脱离瓶壁分散成单细胞悬液。按1:2~1:4分入新培养瓶中继续培养。

1.4 细胞增殖实验

取对数生长期细胞,常规消化后重悬,制备成单细胞悬液,稀释细胞密度至1 $\times$ 10⁴/mL,随后用排枪将细胞种于96孔培养板中,每孔加入100 μ L细胞悬液放置于培养箱,分别培养24 h、48 h、72 h。将MTT检测液分别加入各孔,每孔加入30 μ L,放入37℃孵箱中继续培育4 h,弃掉废液,在每孔中加入150 μ L DMSO,于摇床上振荡10分钟,待结晶物充分溶解后,选择490 nm波长测定每孔光密度值。

1.5 动物实验

裸鼠购自大连医科大学(大连,中国)。在无特定病原体的条件下饲养所有小鼠。所有动物实验均根据国家和机构动物护理指南进行。将SW620或SW1116结肠癌细胞通过皮下注射到裸鼠的背部,当肿瘤体积变得可见时,将其随机分成对照组

及治疗组。实验组通过腹腔内注射5AZA-CdR,剂量为0.5 mg/kg/天。对照组接受PBS。

1.6 TCGA 表达数据

从TCGA数据库下载多种肿瘤表达谱数据("The Cancer Genome Atlas-Data Portal, tcga-data.nci.nih.gov")对UPP1在多种肿瘤中的表达情况进行分析。

1.7 GEPIA

使用在线数据库GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>)评估UPP1 mRNA表达与生存期情况,该数据库包含多种肿瘤的基因表达数据和生存信息。为了分析肿瘤患者的总生存期(OS),通过中位表达(高表达 vs. 低表达)将患者样品分成两组,并通过Kaplan-Meier存活曲线进行评估。

1.8 cBioPortal

使用cBioPortal(www.cbioportal.org)在10945个肿瘤样本中对UPP1参与的调控网络进行预测。

1.9 统计学分析

应用SPSS18.0软件进行统计学分析。两组间比较均采用t检验和方差分析(One-Way ANOVA analysis)。P < 0.05有统计学意义。

2 结果

2.1 5AZA-CdR 抑制结肠癌细胞生长

与对照组结肠癌细胞相比,5AZA-CdR处理后明显抑制结肠癌细胞(SW620和SW1116)的生长,且差异具有统计学意义(P < 0.05)(图1)。

2.2 5AZA-CdR 处理增加 UPP1 的表达

与对照组结肠癌细胞相比,5AZA-CdR处理后结肠癌细胞中UPP1 mRNA表达水平显著上调,两者表达差异具有统计学意义(P < 0.05)(图2)。

2.3 5AZA-CdR 抑制肿瘤生长

将6周龄雄性裸鼠随机分为两个大组:一组皮下注射SW1116结肠癌细胞系,另一组皮下注射SW620结肠癌细胞系。当肿瘤体积变得可见时,按照随机原则分成对照组及给药组。给药组小鼠腹腔内注射5AZA-CdR,每周三次;对照组小鼠注射同等体积的PBS溶液。观察并记录各组裸鼠皮下肿瘤形成情况(图3A-D)。实验结果显示用5AZA-CdR处理后,肿瘤的重量明显降低(图3E-F)。与对照组相比,5AZA-CdR处理后UPP1表达显著上调(图3G-H)。

2.4 UPP1 在其他多种肿瘤中的表达

由于国内外对UPP1的研究还十分稀少,因此我们对UPP1在其他肿瘤中的表达进行系统的分析,通过使用TCGA数据库比较肿瘤中UPP1与正常样本中UPP1的转录水平,发现在23个数据集中,与正常样本相比,UPP1在18种肿瘤中表达上调,在膀胱癌(BLCA),胆管癌(CHOL),食管癌(ESCA),肾脏染色体(KICH),胃癌(STAD)以及甲状腺癌(THCA)中表达显著上调(图4-5);在3种肿瘤结肠癌(COAD),前列腺癌(PRAD)和直肠癌(READ)中,表达下调(图6),在其他肿瘤乳腺癌(BRCA)和胰腺癌(PAAD)中表达无显著差异(图7)。综上UPP1在大多数肿瘤中呈高表达。

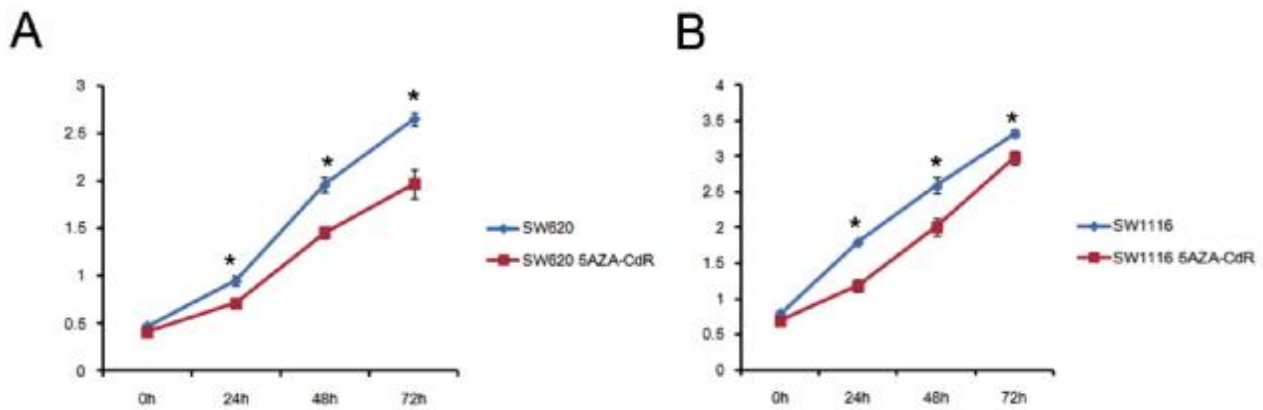


图1 5AZA-CdR 抑制结肠癌细胞的增殖

(A) 5AZA-CdR 抑制结肠癌细胞系 SW620 的增殖。(B) 5AZA-CdR 抑制结肠癌细胞系 SW1116 的增殖。

Fig. 1 5AZA-CdR inhibits proliferation of colon cancer cells

(A) 5AZA-CdR inhibits proliferation of SW620. (B) 5AZA-CdR inhibits proliferation of SW1116.

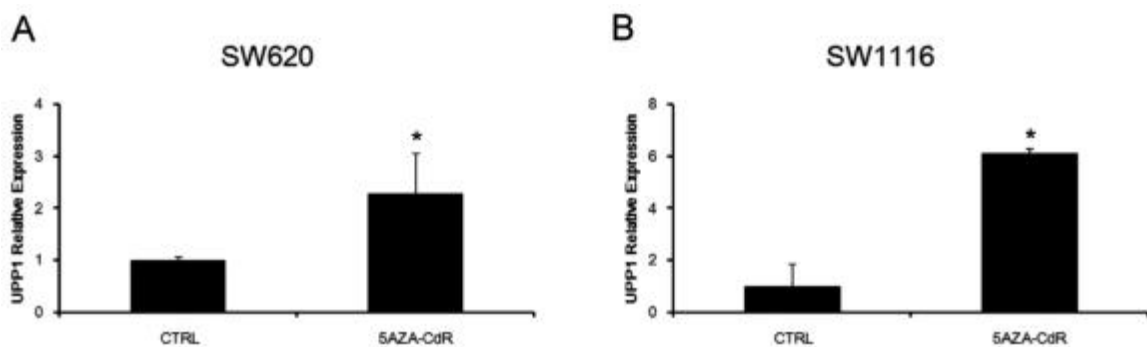


图2 在结肠癌细胞系中 5AZA-CdR 处理后增加 UPP1 表达

(A) 5AZA-CdR 处理结肠癌细胞系 SW620 增加 UPP1 表达。(B) 用 5AZA-CdR 处理 SW1116 结肠癌细胞系后 UPP1 表达增加。

Fig.2 Restoration of UPP1 gene expression by 5AZA-CdR in colon cancer cell lines

(A) UPP1 gene expression is elevated by 5AZA-CdR in SW620 cell lines. (B) UPP1 gene expression is increased by 5AZA-CdR in SW1116 cell lines.

2.5 肿瘤中 UPP1 表达情况与患者总生存率间的相关性

通过使用在线数据库 GEPIA 在多种肿瘤中对 UPP1 的表达与患者生存率进行分析,结果显示在 6 种肿瘤膀胱癌 (BLCA),低级别胶质瘤 (LGG),肺腺癌 (LUAD),肾乳头状细胞癌 (KIRP),间皮瘤 (MESO) 以及眼部黑色素瘤 (UVM) 中 UPP1 的差异表达对患者总生存率产生影响,UPP1 表达高患者的总生存率差(图 8)。

2.6 肿瘤中 UPP1 表达情况与患者无病生存率间的相关性

通过使用在线数据库 GEPIA 在多种肿瘤中对 UPP1 的表达与患者生存率进行分析,结果显示在 6 中肿瘤低级别胶质瘤 (LGG),肝癌 (LIHC),肺鳞状细胞癌 (LUSC),胶质母细胞瘤 (GBM),前列腺癌 (PRAD) 以及眼部黑色素瘤 (UVM) 中 UPP1 的差异表达对患者无病生存率产生影响,UPP1 表达高患者的无病生存率差(图 9)。

2.7 UPP1 相互作用蛋白的预测

使用 cBioPortal 在线软件在多种肿瘤中对 UPP1 参与的调控网络进行预测,结果显示已 UPP1 为中心,参与多种基因表达调控(图 9)。

3 讨论

尿苷是合成 RNA 和生物膜所必需的嘧啶核苷^[8]。尿苷通过

嘧啶-脂质和嘧啶-糖结合物的形成在 RNA 和生物膜的合成中起关键作用。除了'生理'效应之外,尿苷在病理过程中也具有显著的功能^[9]。尿苷已被证明会增加血管阻力,增强两栖类和大鼠神经节多巴胺能传递,减少动物模型的焦虑,增强巴比妥酸盐的作用以及诱导大鼠睡眠^[10,11]。在小鼠和大鼠中,高剂量尿苷可以引起体温急剧下降,而尿苷在人类和兔子中却诱发发热。UPP1 抑制剂 benzylacetylouidine (BAU) 的联合给药几乎完全阻止了对体温调节的影响,表明嘧啶分解代谢物,可能是 h-丙氨酸,可以改变体温控制。尿苷可诱导糖尿病性神经病变恢复变性的神经元。尿苷灌注可维持缺血时的脑代谢,并可在心肌缺血后迅速恢复心肌 ATP 和 UDPG^[12,13]。前列腺炎患者的前列腺分泌物中尿苷含量低也表明该核苷在该病的病因中可能发挥作用。在周围神经系统的领域中,尿苷也具有调节作用。在治疗癫痫发作的自闭症过程中,口服尿苷可以改善言语,行为和癫痫发作频率。此外,在临床中,尿苷调节氟嘧啶在正常组织和肿瘤组织中的细胞毒性^[14,15],在 5-氟尿嘧啶为基础的药物治疗后,尿苷已被用作癌症治疗中的"救援"剂,以降低骨髓和胃肠道毒性^[16,17]。而且有研究检测了饮食中尿苷,胸苷或脱氧尿苷对 ApcMin/+ 小鼠模型肠道肿瘤发生的影响,将 ApcMin/+ 雄性小鼠喂食含有尿苷,胸苷或脱氧尿苷的叶酸缺乏饲料,从断奶至 17 周龄,观察肠道肿瘤发生情况。结果显示喂食尿苷的

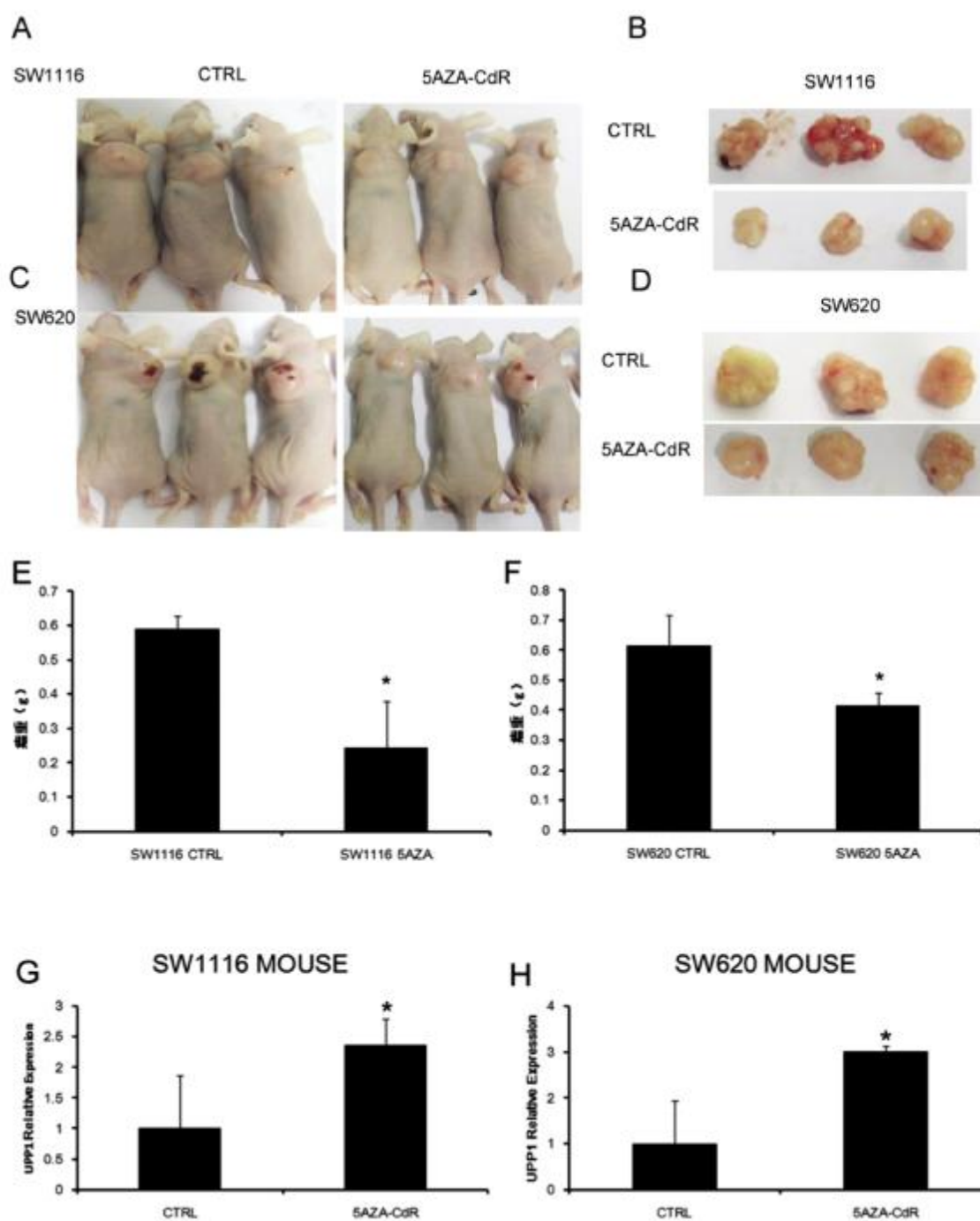


图3 5AZA-CdR抑制裸鼠移植瘤的生长

(A-B)裸鼠体内荷瘤情况。(C-D)5AZA-CdR处理组与对照组裸鼠体内肿瘤生长情况。(E-F)用5AZA-CdR处理后肿瘤重量显著降低。

(G-H)在裸鼠模型中,5AZA-CdR处理后UPP1表达量增加。

Fig. 3 The effect of 5AZA-CdR treatment on colon cancer in vivo

(A-B) Nude mice bearing tumor subcutaneously. (C-D) SW1116 and SW620 tumor tissues in the mouse model before and after 5AZA-CdR treatment.

(E-F) 5AZA-CdR treatment significantly reduced the weight of tumor xenograph in vivo.

(G-H) UPP1 relative expression in the mouse model before and after 5AZA-CdR treatment.

ApcMin/+小鼠肠道肿瘤发生率减少50%,喂食脱氧尿苷和胸苷组均不影响肿瘤发生^[18]。因此,尿苷是调节正常生理过程和病理状态的关键因素^[19-21]。尿苷血浆浓度受到非常严格的调控,其中尿苷磷酸化酶UPP1严格调节血浆和组织中尿苷的浓度,此外肝脏代谢和细胞转运机制也参与了其部分调控作用。UPP1负责尿苷到尿嘧啶的可逆磷酸化的作用,是嘧啶补救途径中的关键酶,存在于大多数人类细胞和组织中。最新研究表

明,UPP1表达与多种生物学效应相关。肝脏对尿苷降解和形成具有稳态控制。尿苷通过肝脏一次通过清除,并且通过从头合成形成的"新尿苷"以高度调节的方式被替换。肝脏分解成肝细胞和非实质细胞,非实质细胞迅速将尿苷分解成尿嘧啶,而在肝细胞中,这种活性几乎没有被检测到。相反,肝细胞使尿嘧啶大量降解为h-丙氨酸。这些差异与每种细胞类型中存在的UPP1和二氢尿嘧啶脱氢酶活性相关。Tpase在肿瘤中频繁高表

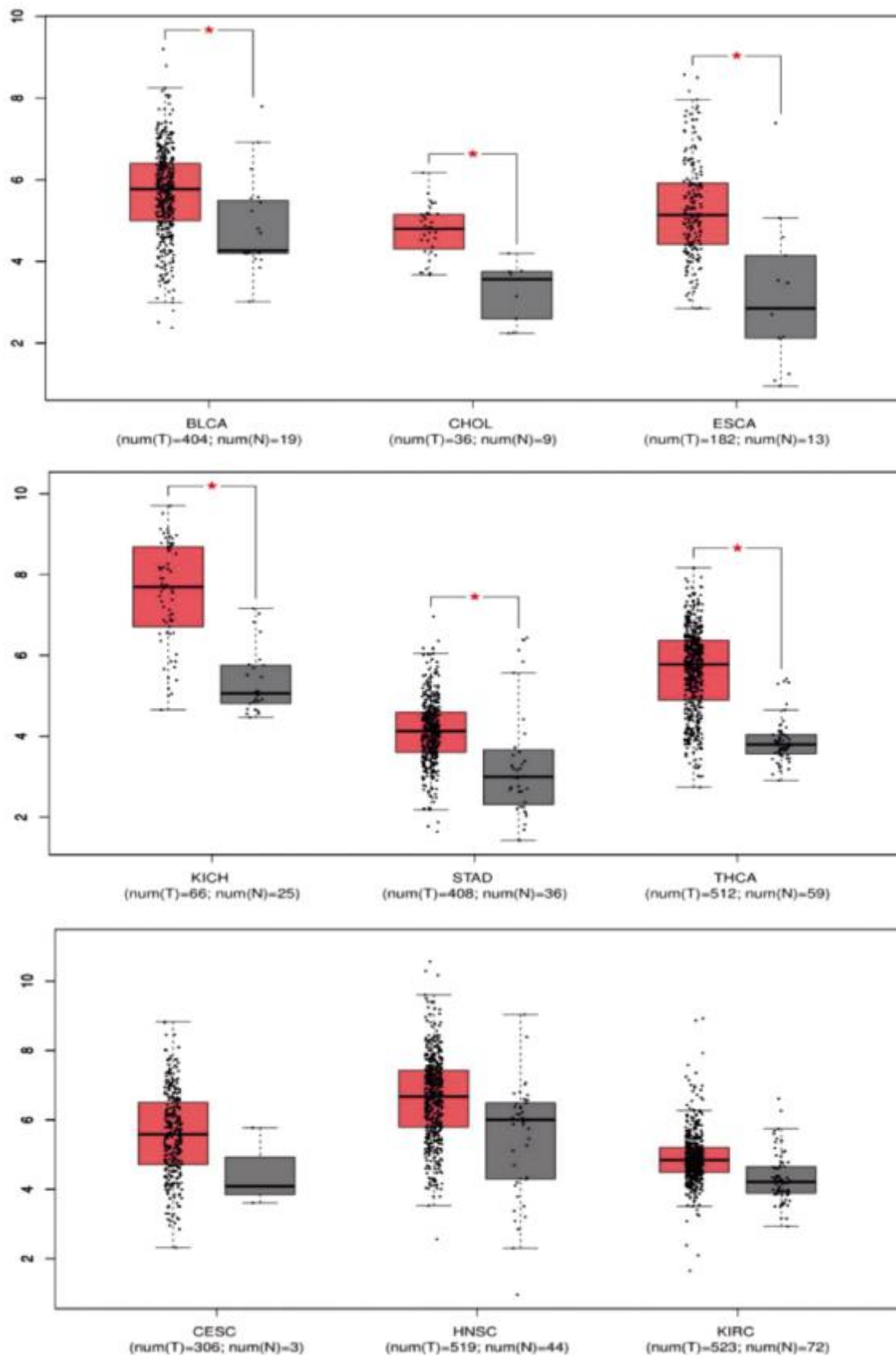


图4 UPP1 在肿瘤中表达上调

Fig. 4 The expression of UPP1 in tumor tissues is up-regulated

达如在膀胱,结肠直肠,卵巢,胰腺和肾脏癌症中表达都升高,但其在乳腺癌中的作用仍有争议^[22,23],研究表明 UPP1 基因表达水平越高,患者的预后就越差。在正常组织和大多数肿瘤样

本中,UPP1 抑制剂 BAU 在 10AM 浓度下完全抑制 UPP1 活性。然而,乳腺癌,头颈癌和卵巢肿瘤只表现出对抑制剂的部分敏感性。免疫组织化学分析和共同纯化研究揭示了 UPP1 与细

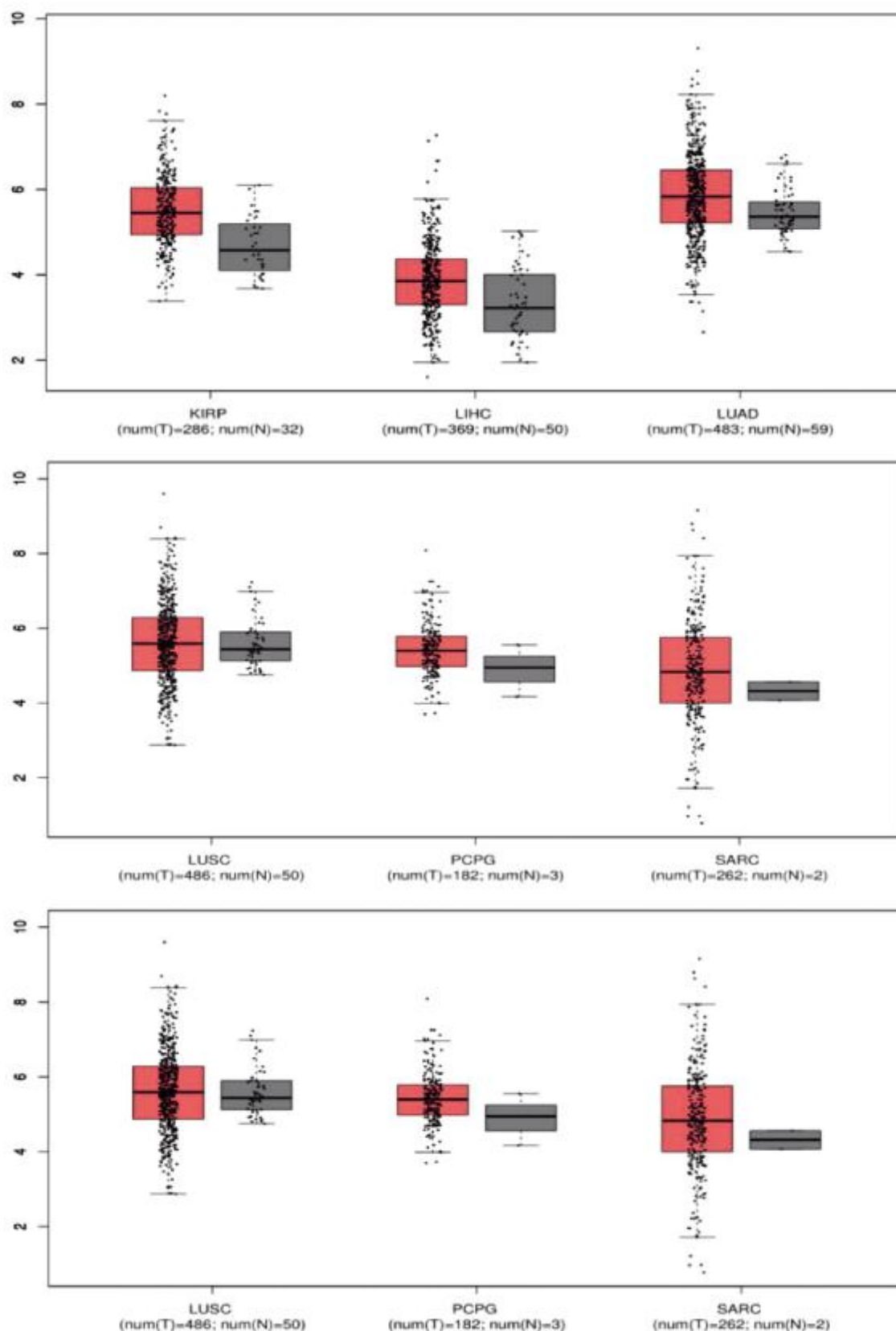


图 5 UPP1 在肿瘤中表达上调

Fig. 5 The expression of UPP1 in tumor tissues is up-regulated

胞骨架和细胞膜的关联。UPP1 启动子区域的特征表明它通过肿瘤抑制基因 p53 对其表达进行直接调节。与正常组织相比 UPP1 的活性在肿瘤中升高,并且在特定的人类肿瘤中发现了尿嘧啶核苷磷酸化活性的变化。有研究表明,与配对的正常组

织相比,肿瘤组织中 UPP1 活性升高。在成纤维细胞 NIH 3T3 和结肠癌 26 细胞中,UPP1 还与波形蛋白相关。在不同细胞系中,UPP1 酶活性还可以通过细胞因子被诱导,例如肿瘤坏死因子 α , 干扰素 α 和 γ ^[24,25]。此外,UPP1 也被证明在氟嘧啶的活

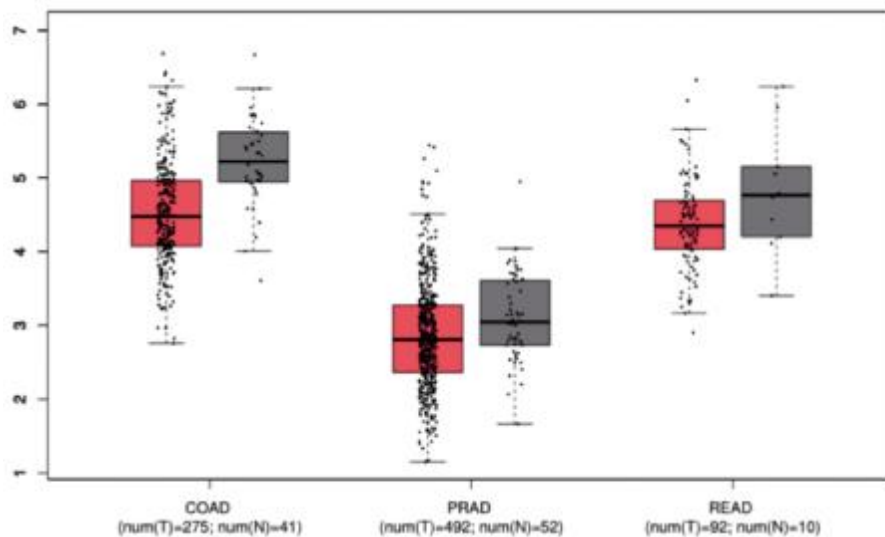


图 6 UPP1 在肿瘤中表达下调

Fig. 6 The expression of UPP1 in tumor tissues is down-regulated

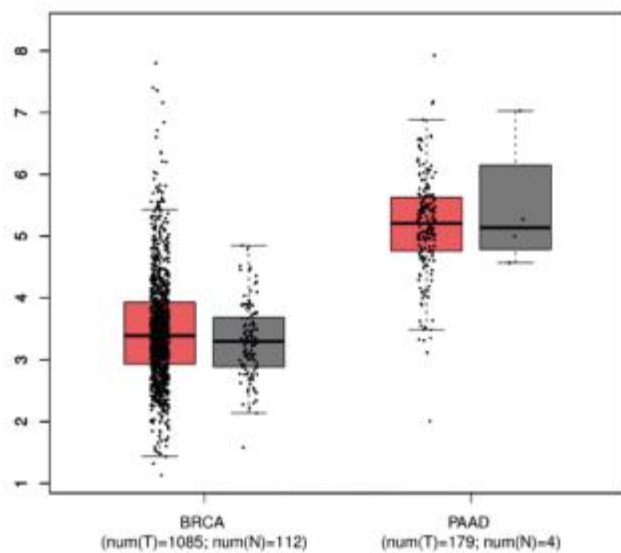


图 7 UPP1 在肿瘤中表达无差异

Fig. 7 There is no significant difference for UPP1 expression in tumor tissues compared with that of the normal tissue

化和分解代谢中同样起着重要作用,其酶活性的调节可能影响一些化学药物的治疗功效^[26,27]。

5AZA-CdR 是脱氧胞苷的类似物,结合到 DNA 中以抑制 DNA 甲基转移酶。DNA 甲基化可以作为肿瘤早期诊断依据之一,随着技术手段的提高和研究的深入将会有更多的甲基化生物标记应用于临床癌诊断中。有研究表明 DNA 甲基化能引起 DNA 构象的改变、影响 DNA 稳定性以及调节 DNA 与蛋白质相互作用方式进而调控基因的表达^[28]。DNA 甲基化是广泛参与胚胎发育,干细胞分化,基因组印迹,癌症等多种生物学过程的表现遗传标记^[29,30]。基因组范围内或单基因水平的 DNA 甲基化在肿瘤的发生发展中发挥非常重要作用。肿瘤抑制基因的启动子区发生 DNA 高甲基化引起的表观遗传学基因沉默是人类癌症的一个共同特征^[31]。由于表观遗传学改变大都是可逆的,因此改变肿瘤细胞的表观遗传学状态有望成为治疗肿瘤的新途径。在动物模型中,5AZA-CdR 是非常有效的抗白血病药

物,比相关的抗白血病药物阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷)更有效。在人体中,5AZA-CdR 对实体肿瘤和白血症均有十分明显的疗效。因此在本研究中,我们用 5AZA-CdR 对结肠癌细胞系进行处理细胞生长受到明显抑制,接下来进行了裸鼠成瘤实验也说明 5AZA-CdR 能够抑制结肠癌肿瘤的生长,因此,5AZA-CdR 对结肠癌也有治疗作用。我们又收取了 5AZA-CdR 处理后的结肠癌细胞团以及裸鼠肿瘤组织对 UPP1 的表达情况进行检测发现 UPP1 表达量显著增加,说明在结肠癌中 5AZA-CdR 能够影响 UPP1 的表达。

由于目前国内外对于 UPP1 的研究还十分稀少,因此我们还有必要对 UPP1 在其他肿瘤中的作用进行探讨。我们对 UPP1 在多种肿瘤中的表达情况进行了全面的分析,通过对 23 种肿瘤细胞和正常细胞的表达谱分析发现 UPP1 在大多数肿瘤中呈高表达;同时通过使用在线数据库 GEPIA 在多种肿瘤中对 UPP1 的表达与患者生存率进行分析,结果显示 UPP1 表达高患者的总生存率差和无病生存率均较差;最后使用 cBioPortal 在线软件在 10945 个肿瘤样本中对 UPP1 参与的调控网络进行预测,UPP1 能够参与多种基因的表达调控。这些工作将为以后人们对 UPP1 展开相关研究提供了理论支持及研究依据。

参考文献(References)

- [1] Lou YF, Zou ZZ, Chen PJ, et al. Combination of gefitinib and DNA methylation inhibitor decitabine exerts synergistic anti-cancer activity in colon cancer cells[J]. PloS one, 2014, 9(5): e97719
- [2] Yang D, Torres CM, Bardhan K, et al. Decitabine and vorinostat cooperate to sensitize colon carcinoma cells to Fas ligand-induced apoptosis in vitro and tumor suppression in vivo [J]. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950), 2012, 188(9): 4441-4449
- [3] Cavazzola LR, Carvalho GF, Deves C, et al. Relative mRNA expression of prostate-derived E-twenty-six factor and E-twenty-six variant 4 transcription factors, and of uridine phosphorylase-1 and thymidine phosphorylase enzymes, in benign and malignant prostatic tissue[J]. Oncology letters, 2015, 9(6): 2886-2894
- [4] Connolly GP, Duley JA. Uridine and its nucleotides: biological

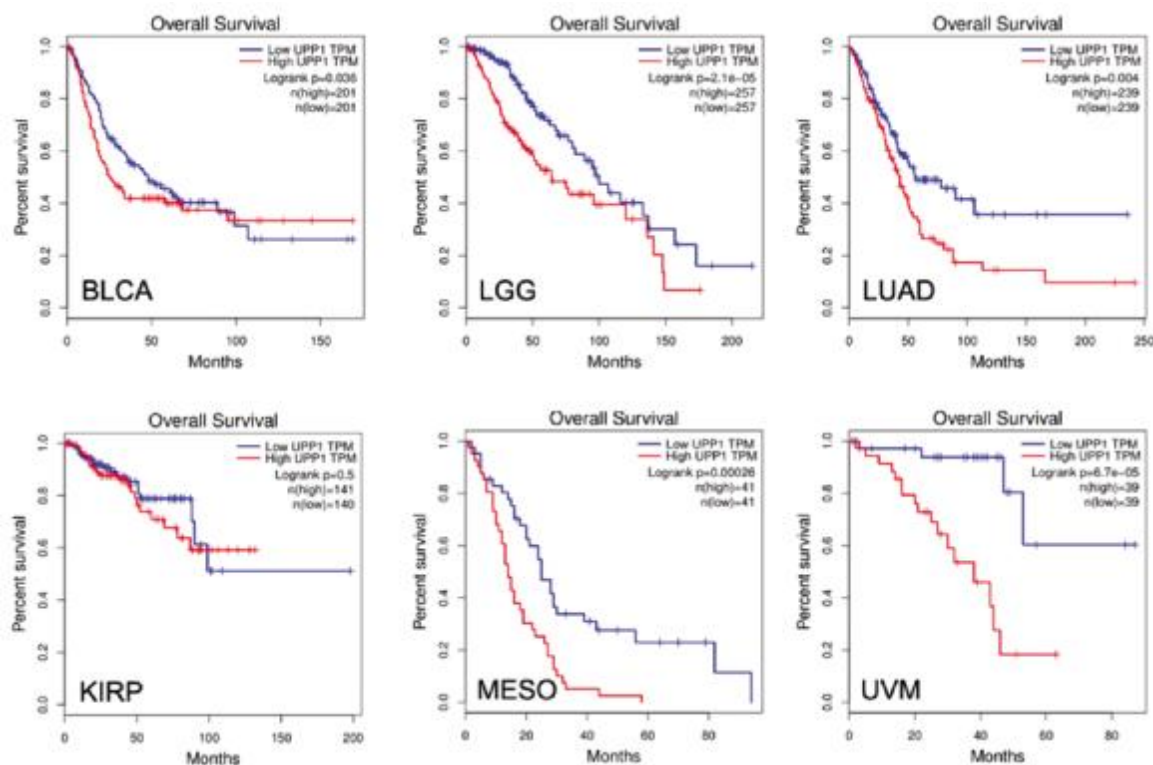


图 8 UPP1 表达与患者总生存率间的相关性

Fig.8 The correlation between UPP1 expression and overall survival

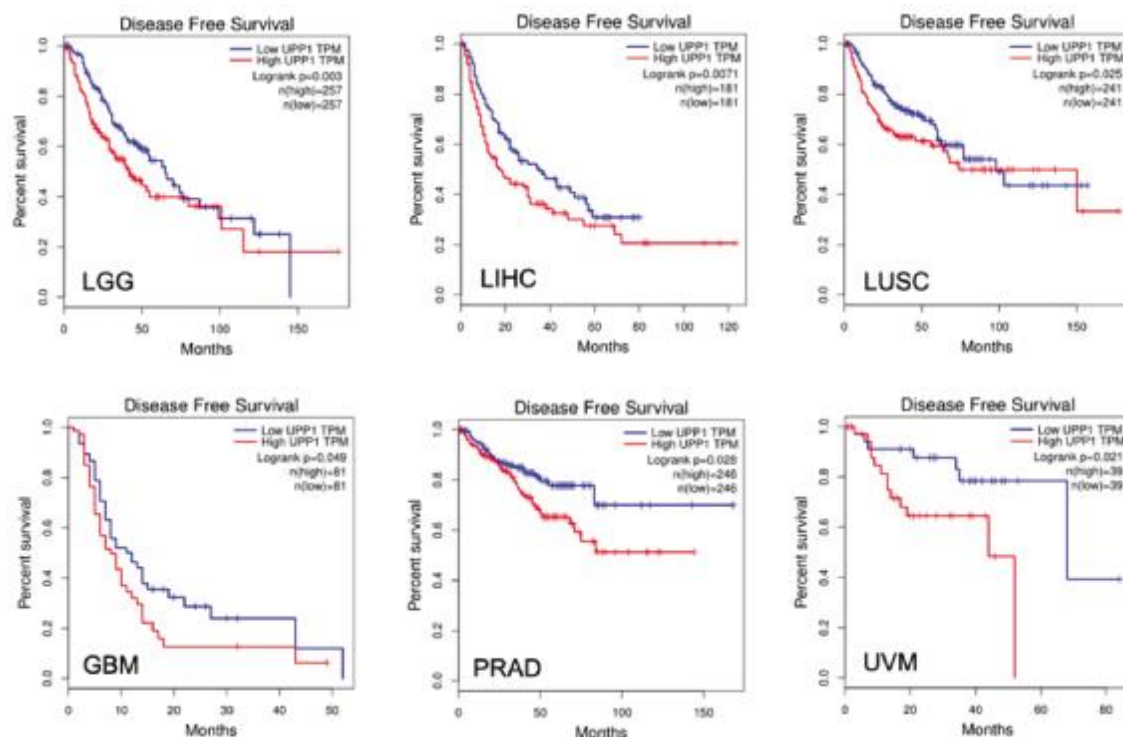


图 9 UPP1 与患者的无病生存率间相关性

Fig. 9 The correlation between UPP1 expression and disease free survival

- actions, therapeutic potentials[J]. Trends in pharmacological sciences, 1999, 20(5): 218-225
- [5] Bhatt DK, Mehrotra A, Gaedigk A, et al. Age- and Genotype-Dependent Variability in the Protein Abundance and Activity of Six Major Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferases in Human Liver [J]. Clinical pharmacology and therapeutics, 2018

- [6] Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, et al. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase inducers and inhibitors on the plasma lamotrigine concentration in pediatric patients with refractory epilepsy [J]. Drug metabolism and pharmacokinetics, 2015, 30 (3): 214-220
- [7] Urasaki Y, Pizzorno G, Le TT. Uridine affects liver protein

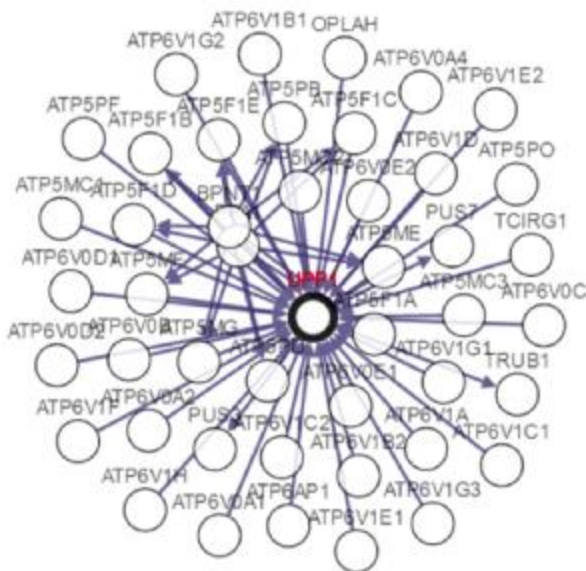


图 10 UPP1 互作蛋白

Fig.10 Proteins interaction with UPP1

glycosylation, insulin signaling, and heme biosynthesis [J]. PloS one, 2014, 9(6): e99728

- [8] Kohli R, Bhattacharjee J, Inge T. Post-prandial uridine physiology is altered by obesity[J]. Gastroenterology, 2018
- [9] Goren B, Cakir A, Sevinc C, et al. Uridine treatment protects against neonatal brain damage and long-term cognitive deficits caused by hyperoxia[J]. Brain research, 2017, 1676: 57-68
- [10] Che X, Liu P, Wu C, et al. Potential role of the ecto-5'-nucleotidase in morphine-induced uridine release and neurobehavioral changes [J]. Neuropharmacology, 2018, 141: 1-10
- [11] Martiniova L, Field MS, Finkelstein JL, et al. Maternal dietary uridine causes, and deoxyuridine prevents, neural tube closure defects in a mouse model of folate-responsive neural tube defects[J]. The American journal of clinical nutrition, 2015, 101(4): 860-869
- [12] Chen Y, Liu Q, Chen X, et al. Control of glycolytic flux in directed biosynthesis of uridine-phosphoryl compounds through the manipulation of ATP availability[J]. Applied microbiology and biotechnology, 2014, 98(15): 6621-6632
- [13] Liu YK, Lin TH, Liu PF. ATP alters protein folding and function of Escherichia coli uridine phosphorylase [J]. Archives of biochemistry and biophysics, 2017, 634: 11-20
- [14] Baldeo C, Vishnu P, Mody K, et al. Uridine triacetate for severe 5-fluorouracil toxicity in a patient with thymidylate synthase gene variation: Potential pharmacogenomic implications [J]. SAGE open medical case reports, 2018, 6: 2050313x18786405
- [15] Ison G, Beaver JA, McGuinn WD, et al. FDA Approval: Uridine Triacetate for the Treatment of Patients Following Fluorouracil or Capecitabine Overdose or Exhibiting Early-Onset Severe Toxicities Following Administration of These Drugs[J]. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 2016, 22(18): 4545-4549
- [16] Garcia RAG, Saydoff JA, Bamat MK, et al. Prompt treatment with uridine triacetate improves survival and reduces toxicity due to fluorouracil and capecitabine overdose or dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency [J]. Toxicology and applied pharmacology, 2018, 353: 67-73
- [17] Vaudo CE, Gil B, Galuski K, Zarwan C, et al. Early-Onset 5-Fluorouracil Toxicity in a Patient Negative for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Mutations: The Clinical Course of Reversal with Uridine Triacetate[J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(11): e178-e182
- [18] Field MS, Lan X, Stover DM, et al. Dietary Uridine Decreases Tumorigenesis in the Apc (Min/+) Model of Intestinal Cancer [J]. Current developments in nutrition, 2018, 2(5): nzy013
- [19] Panwar B, Raghava GP. Prediction of uridine modifications in tRNA sequences[J]. BMC bioinformatics, 2014, 15: 326
- [20] Menezes MR, Balzeau J, Hagan JP. 3' RNA Uridylation in Epitranscriptomics, Gene Regulation, and Disease [J]. Frontiers in molecular biosciences, 2018, 5: 61
- [21] Pandey SN, Iqbal N, Singh PK, et al. Binding and structural studies of the complexes of type 1 ribosome inactivating protein from Momordica balsamina with uracil and uridine[J]. Proteins, 2018
- [22] Shimabukuro T, Matsuyama H, Baba Y, et al. Expression of thymidine phosphorylase in human superficial bladder cancer [J]. International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association, 2005, 12(1): 29-34
- [23] Imazano Y, Takebayashi Y, Nishiyama K, et al. Correlation between thymidine phosphorylase expression and prognosis in human renal cell carcinoma[J]. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 1997, 15(7): 2570-2578
- [24] Alleyne D, Witonsky DB, Mapes B, et al. Colonic transcriptional response to 1alpha, 25 (OH)₂ vitamin D₃ in African-and European-Americans [J]. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2017, 168: 49-59
- [25] Bhasin N, Alleyne D, Gray OA, et al. Vitamin D Regulation of the Uridine Phosphorylase 1 Gene and Uridine-induced DNA Damage in Colon in African Americans and European Americans [J]. Gastroenterology, 2018
- [26] In brief: uridine triacetate (Vistogard) for fluorouracil overdose[J]. The Medical letter on drugs and therapeutics, 2016, 58(1498): 90
- [27] O'Malley PA. Vistogard (Uridine Triacetate): The First and Only Drug Approved for the Treatment of 5-Fluorouracil or Capecitabine Overdose: Implications for the Clinical Nurse Specialist [J]. Clinical nurse specialist CNS, 2016, 30(3): 145-147, quiz E111
- [28] Zhi H, Li Y, Wang L. Profiling DNA Methylation Patterns of Non-coding RNAs(ncRNAs) in Human Disease[J]. Advances in experimental medicine and biology, 2018, 1094: 49-64
- [29] Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function[J]. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 2013, 38(1): 23-38
- [30] Jeltsch A, Jurkowska RZ. New concepts in DNA methylation [J]. Trends in biochemical sciences, 2014, 39(7): 310-318
- [31] Panagopoulos I, Gorunova L, Leske H, et al. Pyrosequencing Analysis of MGMT Promoter Methylation in Meningioma[J]. Cancer genomics & proteomics 2018, 15(5): 379-385