

细胞色素 P4501A1 的非芳香烃受体依赖调控机制 及其在感染和炎症中作用的研究进展

唐欣¹ 陈涛¹ 田李星² 王星玉² 刘宽² 黄祺² 梁华平^{2,3}

¹遵义医科大学附属医院重症医学科,贵州遵义 563003; ²陆军军医大学第三附属医院野战外科研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400042; ³遵义医科大学,贵州遵义 563000

通信作者:梁华平,Email:13638356728@163.com

【摘要】 感染及炎症相关性疾病是目前威胁人类健康的重要病种,若未及时控制,患者将出现一系列并发症,如脓毒症、炎性因子“风暴”等,甚至导致死亡。在感染及炎症疾病的发展过程中,细胞色素 P4501A1 (CYP1A1)经不同物质诱导,在不同的细胞及器官中通过芳香烃受体(AhR)依赖和非依赖途径发挥着关键作用。本文主要对 CYP1A1 的非 AhR 依赖调控机制及 CYP1A1 在感染和炎症中的不同作用进行综述,旨在为 CYP1A1 与感染及炎症关系的进一步研究提供参考。

【关键词】 细胞色素 P450; 调控机制; 感染; 炎症

基金项目: 国家自然科学基金(81871612)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.023

Non aromatic hydrocarbon receptor dependent regulatory mechanism of cytochrome P4501A1 and its role in infection and inflammation

Tang Xin¹, Chen Tao¹, Tian Lixing², Wang Xingyu², Liu Kuan², Huang Qi², Liang Huaping^{2,3}

¹Department of Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, China;

²State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Research Institute of Surgery of the Third Affiliated Hospital, the Army Military Medical University, Chongqing 400042, China; ³Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

Corresponding author: Liang Huaping, Email: 13638356728@163.com

【Abstract】 Infectious and inflammatory diseases are important diseases threatening human health. Without timely control, a series of complications will occur in patients, such as sepsis, inflammatory factor storm, and even lead to death. It has been found that cytochrome P4501A1 (CYP1A1) plays a key role in the development of infectious and inflammatory diseases through aromatic hydrocarbon receptor (AhR) dependent and non-dependent pathways in different cells and organs induced by different substances. The non AhR dependent regulatory mechanism of CYP1A1 and the different roles of CYP1A1 in infection and inflammation is reviewed in order to provide reference for further research on the relationship between CYP1A1 and infection and inflammation.

【Key words】 Cytochrome P450; Regulatory mechanism; Infection; Inflammation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871612)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.023

细胞色素 P450(CYP) 家族 1 酶由 CYP1A1、CYP1A2 和 CYP1B1 等 3 种酶组成,主要参与异种生物的 I 期代谢。其中 CYP1A1 是一种主要的肝外细胞 CYP 酶,其将多种外源性和内源性化合物(包括多环芳烃)催化代谢成致癌衍生物的能力已被广泛研究^[1]。作为体内一种重要的代谢酶, CYP1A1 除了诱导突变,还在感染及炎症反应过程中起着重要作用。已有研究证实,在感染或炎症时,机体中不同细胞及器官中的 CYP1A1 表达存在差异,导致内源性和外源性化合物的代谢发生变化,从而在宿主中发挥保护或损害等不同作用^[2]。因此,研究 CYP1A1 的调控机制及其与感染和炎症的关系显得至关重要。目前, CYP1A1 的芳香烃受体(AhR)依赖性调控机制已经得到了很好的研究,但除 AhR 外的其他因子介导的 CYP1A1 诱导机制却鲜见报道。现就近年来 CYP1A1 的非 AhR 依赖性调控机制及 CYP1A1

在感染和炎症相关疾病中作用的研究进展进行综述。

1 CYP1A1 的非 AhR 依赖性调控机制

众所周知,CYP1A1 的表达主要是通过配体激活 AhR 转录上调的。AhR 激活诱导 CYP1A1,而 CYP1A1 又以负反馈形式氧化 AhR 配体,导致其被代谢清除,从而缩短了 AhR 激活的持续时间,形成 AhR-CYP1A1 环状信号通路,以维持机体的内稳态^[3]。有研究表明,除了传统的 AhR-CYP1A1 信号通路外,还存在一些非 AhR 依赖通路对 CYP1A1 进行表达调控,其中又分为正向和负向两类转录因子的相互作用。

1.1 CYP1A1 的正向调控

1.1.1 甘氨酸-N-甲基转移酶(GNMT): GNMT 作为一种 4S 多聚环芳烃受体(4S PAH-R),具有多种功能^[4],一种是作为酶,另一种则是作为转录激活剂^[5],正向调控 CYP1A1。仅苯并[e]芘(B[e]P)被证明是 4S PAH-R 的选择性配体。而

进一步研究显示,在缺乏 4S PAH-R 的内源性表达以及 AhR 的中国仓鼠卵巢细胞(CHO d422)中,磷酸化(或其他翻译后修饰)后的 GNMT 以二聚体形式与多环芳烃(如 B[a]P、B[e]P 和 3-甲基胆蒎)结合,然后转移到细胞核中诱导 CYP1A1 的表达。且在该细胞株中未检测到 AhR 水平以及亲代、载体转化或 pMAMneo 载体 /GNMT- 转化细胞中 AhR 的任何 mRNA、四氯二苯并-p-二恶英(TCDD)和异型物质反应元件(XRE)结合活性^[6]。表明 GNMT 通过一条非 AhR 依赖途径^[7]诱导 CYP1A1 表达。

1.1.2 本构雄烷受体(CAR):Yoshinari 等^[8]表明, CAR 是核受体超家族成员之一,常与孕烷 X 受体(PXR)协同发挥作用,且研究者发现, CAR 以一种与 AhR 无关的方式调控 CYP1A1 和 CYP1A2 的激活转录。通常情况下, CAR 存在于细胞质中,但在一些药物如苯巴比妥的作用下转移到细胞核中,在细胞核中与视黄醇 X 受体 α (RXR α) 结合形成异二聚体,再以 CAR-RXR α 异二聚体形式与位于靶基因 5' 侧启动子区 XRE 簇上的 8 个核苷酸分离的重复序列(ER8)结合,在独立于 AhR 的情况下,启动人肝脏中 CYP1A1 和 CYP1A2 的激活转录。

1.1.3 肝脏 X 受体 α (LXR α):LXR α 是核受体超家族的成员之一,在肝脏中高度表达。Araki 等^[9]发现,人肝脏细胞中 LXR α 通过两个区域(CYP1A1 的 -554 ~ -511 和 -510 ~ -461)反向激活 CYP1A1 和 CYP1A2 的转录。LXR α 与 RXR α 结合为异二聚体后与 XRE 簇中两种分别位于人 CYP1A1 的 -520 位点和 -460 位点的 ER8 基序(包括 ER81 和 ER82)结合,以独立于 AhR 的方式反向激活靶基因。有趣的是,这与先前提到的 CAR 具有类似的激活能力,可能是由于两种受体具有相同的结合基序导致的,因为已经证明 ER8 与我们先前了解的 CAR 结合基序一致。进一步研究发现,在肝癌细胞中 LXR α 与其配体 TO-901317 结合后,以剂量依赖性方式通过位于 -467 ~ -452 区域同向重复 4 (DR4)序列激活 CYP1A1 基因的启动子^[10]。

1.1.4 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α):PPAR α 也是 CYP1A1 的诱导途径之一。PPAR α 通过相应的配体,如 WY-14643、苯扎贝特(BZF)、氯贝特(CF)、邻苯二甲酸单(2-乙基己基)酯(MEHP)、噻唑烷二酮类(TZD)与位于 CYP1A1 启动子(位于 -931/919 和 -531/519)内的 2 个过氧化物酶体增殖反应元件(PPRE)位点结合,从而高度诱导 CYP1A1 表达;并且实验显示, WY-14643 并不激活 XRE 位点,显示其非 AhR 依赖特性^[11]。

1.2 CYP1A1 的负向调控:众所周知,目前对于 CYP1A1 负向调控机制的研究主要集中在 AhR 通路的抑制调节上,例如: AhR 阻遏物(AhRR)^[12]竞争性结合芳香烃受体核转位蛋白(Arnt)^[13],形成 AhRR-Arnt 异二聚体后结合 XRE,但不上调基因表达,从而抑制 CYP1A1 表达。CCAAT/增强子连接蛋白 β (C/EBP β)则是通过抑制 AhR 介导的 CYP1A1 表达发挥负向调控作用的^[14]。目前对 CYP1A1 的 AhR 非依赖性负向调控研究较少,但仍有研究报道过一些独立于 AhR

通路的负向调控信号通路。

1.2.1 核因子 E2 相关因子 2(Nrf2):Nrf2 是 CNC 蛋白家族中活性最强的转录调节因子^[15],在通过顺式调节抗氧化反应元件(ARE)调控细胞对氧化应激的适应性反应中起关键作用。Wu 等^[16]首次证实 Z-川芎嗪通过活性氧(ROS)依赖的 Nrf2 途径显著抑制 B[a]P 诱导的健康者角质形成细胞(NHEKs)CYP1A1 的表达。在该细胞中, Z-川芎嗪以时间和剂量依赖性的方式增加细胞内 ROS 水平,使胞质蛋白伴侣分子 Keap1 中氧化还原敏感的 L-N-乙酰半胱氨酸(L-NAC,一种抗氧化剂)释放 Nrf2,这可能是由于 ROS 改变了半胱氨酸残基上的 -SH 基团所引起的,后者再从胞质转移至细胞核。在细胞核中, Nrf2 与一个小的 Maf 蛋白形成二聚体, Nrf2-Maf 复合物通过结合抗氧化基因[如血红素加氧酶-1(HO-1)、醌氧化还原酶 1(NQO1)]上的顺式调节 ARE 来增强基因表达,最终抑制 B[a]P 诱导的 CYP1A1 表达上调。这在沉默 AhR 时也可以发生,说明 Nrf2 调控途径并不依赖 AhR 通路。Han 等^[17]发现,在血管内皮细胞中, 3,3',4,4',5-多氯联苯(一种环境污染物)也可诱导 CYP1A1 表达,部分是由于敲除 Nrf2 后 NQO1 下调所致。但 Z-川芎嗪诱导 Nrf2 活化抑制 CYP1A1 的确切机制尚需进一步研究。

1.2.2 核转录因子 κ B(NF- κ B):NF- κ B 是一种核转录因子^[18],参与多种细胞生理过程中约 200 多个基因的调控,包括 CYP 家族。其中, NF- κ B 对 CYP1A1 的调控包含了多种机制。在脂多糖(LPS)或肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的小鼠肝癌细胞中,活化的 NF- κ B 通过抑制 CYP1A1 启动子上的组蛋白 H4 乙酰化抑制 CYP1A1^[19]。除 AhR 外, NF- κ B 还通过与一些参与 CYP1A1 调控的核受体如 CAR、PXR、PPAR、LXR 的相互抑制作用,间接调控 CYP1A1 基因的转录^[20]。另外, NF- κ B 还可以通过诱导 HO-1 或影响 CYP1A1 蛋白稳定性,在转录后水平调控其活性^[19]。

1.2.3 八聚体结合转录因子 1(Oct-1):众所周知,常见的顺式作用元件和反式作用因子结合可参与靶基因的转录激活、抑制及复制。大鼠 CYP1A1 的负调控是一个非常复杂的过程,涉及多个反式作用因子, Oct-1 便是其中之一^[21]。有研究表明,在大鼠 CYP1A1 基因启动子 -843 ~ -746 碱基对上游区域存在该基因的负性调控元件(NRE)^[22]。大鼠基因 -882 ~ -707 碱基对,有 2 个高度保守的鸟嘌呤、胞嘧啶(GC)富集亚区,分别为 -833 ~ -814 碱基对(NRE1)和 -778 ~ -760 碱基对(NRE2)。Oct-1 通过与 NRE 中含有的 U2 基因、SV40 增强子和免疫球蛋白重链基因的八聚体模体(ATTTGCAT)结合,从而独立于 AhR 抑制 CYP1A1 的表达。另外,在该基因上还有一个活化蛋白-1(AP-1)-八聚物结合位点,这说明 AP-1 也在 NRE 结合,负向调控 CYP1A1 的转录。综上所述,可以认为 Oct-1 及 AP-1 均是负性调控 CYP1A1 的重要决定因素^[23]。

2 CYP1A1 在细菌及支原体感染中的作用

2.1 肠道感染:柠檬酸杆菌是一种具有高致死率的革兰阴性杆菌,与小鼠胃肠道疾病发病息息相关。R26^{Cyp1a1} 小鼠全

身过表达 CYP1A1。Schiering 等^[3]发现,与感染柠檬酸杆菌的野生型(WT)小鼠相比,感染柠檬酸杆菌的 R26^{Cyp1a1} 小鼠出现了严重的病理反应,且结肠内的细菌负载过高,导致机体不能及时清除病原体,最终造成较高的死亡率。这是由于 CYP1A1 过表达导致 AhR 配体 6 甲酰基吲哚并[3, 2-b]呋啉(FICZ)清除过快,产生类似于 AhR 缺失状态,造成 AhR 依赖性 3 型固有淋巴细胞(ILC3)和辅助性 T 细胞 17(TH17)丢失、白细胞介素-22(IL-22)生成减少。而 ILC3 和 IL-22 对肠道感染的防御、黏膜的保护及内环境的稳定至关重要。反之, CYP1A1 基因缺失的小鼠由于缺乏 CYP1A1 介导的 AhR 配体在肠上皮细胞(IECs)中的代谢,导致对肠道免疫细胞可用性增加,并增强对肠道感染的抵抗。综上表明,在肠道感染中, CYP1A1 间接削弱了小鼠的抗感染能力。

2.2 肺炎:早期研究表明, PPAR γ 与 RXR 结合后,以二聚体形式结合在靶基因中的反应元件上调基因表达^[24]。有研究显示,在肺炎支原体感染猪肺泡巨噬细胞(PAM)内, CYP1A1 过表达能促进 PPAR γ 与 RXRs 的结合,通过竞争性作用于 Janus 激酶/信号转导和转录激活子(JAK/STAT)、AP-1、NF- κ B 和活化 T 细胞核因子(NFAT)等途径从而抑制炎症反应,同时也相应地抑制炎症性细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α)的表达;另外研究者也证实,在感染肺炎支原体的 CYP1A1 沉默细胞中,这种效应恰好相反^[25-26]。表明 CYP1A1 在猪肺炎支原体感染中通过 PPAR γ 信号通路起到一定的抗炎作用,而 CYP1A1 诱导 PPAR γ 激活的具体机制则尚不清楚。此外,一些研究则侧重于 CYP1A1 的基因多态性及肺炎的易感性,例如:Zhao 等^[27]证实了 CYP1A1 rs2606345 基因型可增加中国儿童肺炎支原体肺炎的遗传易感性;Salnikova 等^[28]也发现该基因型明显增加了社区获得性肺炎和医院获得性肺炎的遗传易感性。

2.3 脓毒症:脓毒症是一种由创伤或感染等多因素引起的全身炎症免疫反应^[29]。在脓毒症晚期,机体内存在较高水平的氧化应激和脂质过氧化,ROS 对生物膜的攻击通过脂质过氧化作用直接导致膜上多不饱和脂肪酸的氧化破坏,造成细胞损伤^[30]。这种细胞膜脂质环境的牵张将对内质细胞造成损伤以及特异性下调 CYP 亚型。这是由于脓毒症损伤 CYP(血红素蛋白)和还原型辅酶 II-细胞色素 P450 还原酶蛋白(非血红素蛋白)导致 CYP 进行电子转移所必需的还原型辅酶 II-细胞色素 P450 还原酶活性较低,最终导致 CYP1A1 依赖性氧化的整体活性降低,引起微粒体药物代谢功能异常。

3 CYP1A1 在炎症中的作用

3.1 乳腺炎:LPS 为革兰阴性细菌细胞壁的主要组成部分,可在多种器官中引起强烈的免疫反应,包括患有大肠杆菌性乳腺炎的牛乳腺。Zhang 等^[2]发现,与正常牛乳腺组织相比,存在乳腺炎的牛乳腺组织、从组织中提取的炎症上皮细胞(INEs)及 LPS 诱导的 INE 中 CYP1A1 表达明显下调。反之,牛乳腺上皮细胞中过度表达 CYP1A1 能减轻 LPS 对上皮细胞增殖的抑制作用,还能降低 TNF- α 和 IL-6 水平,减弱

LPS 诱导的 NF- κ B 激活,从而发挥抗炎效应。

3.2 肺损伤:Maturu 等^[31]发现,新生 WT 小鼠或 CYP1A1 敲除小鼠在室内空气或高氧(85% O₂)环境下暴露 14 d 后,均表现为肺损伤、炎症和肺泡发育不良。但与 WT 小鼠相比, CYP1A1 敲除小鼠表现出对氧化应激更高的易感性。这是由于 CYP1A1 敲除小鼠在高氧条件下会产生更多的 ROS,较新生 WT 小鼠更容易受到高氧肺损伤。进一步研究显示,在 CYP1A1 敲除小鼠出生后给予茶黄酮(BNF)治疗可通过 CYP1A1 和(或)NQO1 的机制纠正过度氧化应激^[32]。综上所述, CYP1A1 的抗炎效应显示出其在炎症反应的调节中具有巨大的潜力,这可能是减轻炎症过度反应所致损伤的有效治疗靶点^[2]。

3.3 非酒精性脂肪肝:B[a]P 是燃烧过程产生的一种典型的环境污染物^[33],主要存在于炭烤肉中。CYP1A1 以环境依赖的方式激活进而代谢 B[a]P。Uno 等^[34]发现,在 CYP1A1 敲除小鼠饲料中添加 B[a]P 后,由于胆汁酸和脂质代谢相关基因的表达发生变化, CYP1A1 mRNA 表达增强, CYP1A1 敲除小鼠肝脏出现炎症,发生非酒精性脂肪肝。刘玉等^[35]发现, CYP450 通过参与氧化应激、脂肪酸代谢、花生四烯酸代谢及类固醇激素合成等多个途径影响脂质代谢,与非酒精性脂肪肝发病进程密切相关。这些研究表明, CYP1A1 的缺乏导致了脂质代谢紊乱,同时在一定程度上促进了肝脏炎症的发生。

4 总结与展望

越来越多的研究显示,感染及炎症可导致机体内乳腺、肺部、肝脏及肠道等不同器官及细胞中 CYP1A1 表达发生改变,进而发挥抗炎或促炎效应,产生保护亦或破坏作用。因此,深入研究 CYP1A1 在感染及炎症疾病中的作用及其调控机制,对于感染及炎症疾病的治疗无疑具有重要的临床意义。未来的研究可能包括以下几个方面:①探索 CYP1A1 表达后激活的相关下游信号分子及其作用;②深入研究 CYP1A1 抗炎作用及其具体机制;③应用 CYP1A1 调控通路选择新的治疗靶点,并研究开发调控感染及炎症的靶向药物。相信随着 CYP1A1 分子机制的揭示及干预措施的挖掘,可逐步为感染及炎症疾病的临床治疗提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Santes-Palacios R, Ornelas-Ayala D, Cabañas N, et al. Regulation of human cytochrome P4501A1 (hCYP1A1): a plausible target for chemoprevention? [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 5341081. DOI: 10.1155/2016/5341081.
- [2] Zhang WY, Wang H, Qi S, et al. CYP1A1 relieves lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in bovine mammary epithelial cells [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 4093285. DOI: 10.1155/2018/4093285.
- [3] Schiering C, Wincent E, Metidji A, et al. Feedback control of AHR signalling regulates intestinal immunity [J]. Nature, 2017, 542 (7640): 242-245. DOI: 10.1038/nature21080.
- [4] Bhat R, Wagner C, Bresnick E. The homodimeric form of glycine N-methyltransferase acts as a polycyclic aromatic hydrocarbon-binding receptor [J]. Biochemistry, 1997, 36 (32): 9906-9910. DOI: 10.1021/bi970159x.
- [5] Raha A, Joyce T, Gusky S, et al. Glycine N-methyltransferase is a

- mediator of cytochrome P4501A1 gene expression [J]. Arch Biochem Biophys, 1995, 322 (2): 395–404. DOI: 10.1006/abbi.1995.1480.
- [6] Sterling KM. 4S polycyclic aromatic hydrocarbon receptor (glycine N-methyltransferase) and the aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (hypoxia inducible factor-1 β) interaction in Chinese hamster ovary and rat hepatoma cells: 4S PAH-R/ARNT hetero-oligomers? [J]. J Cell Biochem, 2011, 112 (8): 2015–2018. DOI: 10.1002/jcb.23120.
- [7] Bhat R, Bresnick E. Glycine N-methyltransferase is an example of functional diversity. Role as a polycyclic aromatic hydrocarbon-binding receptor [J]. J Biol Chem, 1997, 272 (34): 21221–21226. DOI: 10.1074/jbc.272.34.21221.
- [8] Yoshinari K, Yoda N, Toriyabe T, et al. Constitutive androstane receptor transcriptionally activates human CYP1A1 and CYP1A2 genes through a common regulatory element in the 5'-flanking region [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79 (2): 261–269. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.08.008.
- [9] Araki K, Watanabe K, Yamazoe Y, et al. Liver X receptor α bidirectionally transactivates human CYP1A1 and CYP1A2 through two cis-elements common to both genes [J]. Toxicol Lett, 2012, 215 (1): 16–24. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.09.021.
- [10] Shibahara N, Masunaga Y, Iwano S, et al. Human cytochrome P450 1A1 is a novel target gene of liver X receptor α [J]. Drug Metab Pharmacokin, 2011, 26 (5): 451–457. DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-030.
- [11] S rce E, Villard PH, Pascussi JM, et al. Evidence for a new human CYP1A1 regulation pathway involving PPAR- α and 2 PPRE sites [J]. Gastroenterology, 2004, 127 (5): 1436–1445.
- [12] Mimura J, Ema M, Sogawa K, et al. Identification of a novel mechanism of regulation of Ah (dioxin) receptor function [J]. Genes Dev, 1999, 13 (1): 20–25. DOI: 10.1101/gad.13.1.20.
- [13] 刘移民, Yan Y, Lyn-Cook BD. 多环芳烃受体基因与细胞色素 P4501A1/1B1 基因表达的调控 [J]. 中国职业医学, 2003, 30 (3): 10–13. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6486.2003.03.005.
- [14] Liu YM, Yan Y, Lyn-Cook BD. Regulation of AHR, ARNT, CYP1A1, CYP1B1 genes expression in the SK-N-AS cell line after treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and 3-methylcholanthrene [J]. Chin Occup Med, 2003, 30 (3): 10–13. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6486.2003.03.005.
- [15] Cho IJ, Kim SG. Oltipraz inhibits 3-methylcholanthrene induction of CYP1A1 by CCAAT/enhancer-binding protein activation [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (45): 44103–44112. DOI: 10.1074/jbc.M307597200.
- [16] 王星玉, 陈涛, 马晓媛, 等. Nrf2 转录因子在脓毒症中的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (8): 810–814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.020.
- [17] Wang XY, Chen T, Ma XY, et al. Progress on nuclear factor- κ B related factor 2 transcription factors in sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (8): 810–814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.020.
- [18] Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, et al. Z-Ligustilide inhibits benzo(a)pyrene-induced CYP1A1 upregulation in cultured human keratinocytes via ROS-dependent Nrf2 activation [J]. Exp Dermatol, 2014, 23 (4): 260–265. DOI: 10.1111/exd.12360.
- [19] Han SC, Han SS, Toborek M, et al. EGCG protects endothelial cells against PCB 126-induced inflammation through inhibition of AhR and induction of Nrf2-regulated genes [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 261 (2): 181–188. DOI: 10.1016/j.taap.2012.03.024.
- [20] Korashy HM, El-Kadi AO. The role of redox-sensitive transcription factors NF- κ B and AP-1 in the modulation of the Cyp1a1 gene by mercury, lead, and copper [J]. Free Radic Biol Med, 2008, 44 (5): 795–806. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.003.
- [21] Ke S, Rabson AB, Germino JF, et al. Mechanism of suppression of cytochrome P-450 1A1 expression by tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide [J]. J Biol Chem, 2001, 276 (43): 39638–39644. DOI: 10.1074/jbc.M106286200.
- [22] Zordoky BN, El-Kadi AO. Role of NF- κ B in the regulation of cytochrome P450 enzymes [J]. Curr Drug Metab, 2009, 10 (2): 164–178. DOI: 10.2174/138920009787522151.
- [23] Sidorova YA, Perepechaeva ML, Pivovarova EN, et al. Menadiolone suppresses benzo(a)pyrene-induced activation of cytochromes P450 1A: insights into a possible molecular mechanism [J]. PLoS One, 2016, 11 (5): e0155135. DOI: 10.1371/journal.pone.0155135.
- [24] Bhat R, Weaver JA, Sterling KM, et al. Nuclear transcription factor Oct-1 binds to the 5'-upstream region of CYP1A1 and negatively regulates its expression [J]. Int J Biochem Cell Biol, 1996, 28 (2): 217–227. DOI: 10.1016/1357-2725(95)00122-0.
- [25] Sterling K, Bresnick E. Oct-1 transcription factor is a negative regulator of rat CYP1A1 expression via an octamer sequence in its negative regulatory element [J]. Mol Pharmacol, 1996, 49 (2): 329–337.
- [26] Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ, et al. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors [J]. Nature, 1992, 358 (6389): 771–774. DOI: 10.1038/358771a0.
- [27] Fang X, Zhao W, Xu J, et al. CYP1A1 mediates the suppression of major inflammatory cytokines in pulmonary alveolar macrophage (PAM) cell lines caused by *Mycoplasma hyopneumoniae* [J]. Dev Comp Immunol, 2016, 65: 132–138. DOI: 10.1016/j.dci.2016.06.023.
- [28] 徐杰, 赵为民, 任守文, 等. CYP1A1 与 PPAR- γ 在猪肺炎支原体感染炎症反应调控中的作用关系 [J]. 畜牧兽医学报, 2016, 47 (3): 574–580. DOI: 10.11843/j.issn.0366-6964.2016.03.021.
- [29] Xu J, Zhao WM, Ren SW, et al. Interaction effect of CYP1A1 and PPAR- γ in the regulation of inflammation of mycoplasma pneumoniae in swine [J]. Acta Veterinaria Et Zootecnica Sinica, 2016, 47 (3): 574–580. DOI: 10.11843/j.issn.0366-6964.2016.03.021.
- [30] Zhao J, Zhang W, Shen L, et al. Association of the ACE, GSTM1, IL-6, NOS3, and CYP1A1 polymorphisms with susceptibility of mycoplasma pneumoniae pneumonia in Chinese children [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (15): e6642. DOI: 10.1097/MD.00000000000006642.
- [31] Salnikova LE, Smelaya TV, Moroz VV, et al. Functional polymorphisms in the CYP1A1, ACE, and IL-6 genes contribute to susceptibility to community-acquired and nosocomial pneumonia [J]. Int J Infect Dis, 2013, 17 (6): e433–442. DOI: 10.1016/j.ijid.2013.01.005.
- [32] 蒋政宇, 卞金俊, 邓小明. 免疫反应代谢调控: 脓毒症研究的新方向 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (1): 122–125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.025.
- [33] Jiang ZY, Bian JJ, Deng XM. Metabolic regulation of immune responses: new perspective for sepsis research [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (1): 122–125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.025.
- [34] Lee SH, Lee SM. Suppression of hepatic cytochrome p450-mediated drug metabolism during the late stage of sepsis in rats [J]. Shock, 2005, 23 (2): 144–149. DOI: 10.1097/01.shk.0000150778.39484.54.
- [35] Maturu P, Wei-Liang Y, Jiang W, et al. Newborn mice lacking the gene for Cyp1a1 are more susceptible to oxygen-mediated lung injury, and are rescued by postnatal β -naphthoflavone administration: implications for bronchopulmonary dysplasia in premature infants [J]. Toxicol Sci, 2017, 157 (1): 260–271. DOI: 10.1093/toxsci/kfx036.
- [36] Dong J, Zhang Q, Cui Q, et al. Flavonoids and naphthoflavonoids: wider roles in the modulation of cytochrome P450 family I enzymes [J]. Chem Med Chem, 2016, 11 (19): 2102–2118. DOI: 10.1002/cmde.201600316.
- [37] Uno S, Sakurai K, Nebert DW, et al. Protective role of cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) against benzo(a)pyrene-induced toxicity in mouse aorta [J]. Toxicology, 2014, 316: 34–42. DOI: 10.1016/j.tox.2013.12.005.
- [38] Uno S, Nebert DW, Makishima M. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) protects against nonalcoholic fatty liver disease caused by Western diet containing benzo(a)pyrene in mice [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 113: 73–82. DOI: 10.1016/j.fct.2018.01.029.
- [39] 刘玉, 成飞, 罗玉璇, 等. 基因表达谱分析非酒精性脂肪肝中细胞色素 P450 的作用 [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25 (4): 285–290. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.04.010.
- [40] Liu Y, Cheng F, Luo YX, et al. The role of cytochrome P450 in nonalcoholic fatty liver induced by high-fat diet: a gene expression profile analysis [J]. Chin J Hepatol, 2017, 25 (4): 285–290. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.04.010.