

- the nuclear factor kappaB binding site. *Biochem Cell Biol* 2002; 80:445-455
- 16 DiDonato JA, Hayakawa M, Rothwarf DM, Zandi E, Karin M. A cytokine-responsive I kappaB kinase that activates the transcription factor NF-kappaB. *Nature* 1997;388:548-554
 - 17 Weaver RF. *Molecular biology*. 2 ed. 北京:科学出版社, 2002: 124-127
 - 18 Haversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Mattsby-Baltzer I. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. *Cell Immunol* 2002;220:83-95
 - 19 Arlt A, Vorndamm J, Muerkoster S, Yu H, Schmidt WE, Folsch UR, Schafer H. Autocrine production of interleukin 1beta confers constitutive nuclear factor kappaB activity and chemoresistance in pancreatic carcinoma cell lines. *Cancer Res* 2002;62:910-916
 - 20 Kabouridis PS, Hasan M, Newson J, Gilroy DW, Lawrence T. Inhibition of NF-kappa B activity by a membrane-transducing mutant of I kappa B alpha. *J Immunol* 2002;9:2587-2593
 - 21 Chiao PJ, Na R, Niu J, Sclabas GM, Dong Q, Curley SA. Role of Rel/NF-kappaB transcription factors in apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer* 2002;95:1696-1705
 - 22 Herfarth H, Brand K, Rath HC, Rogler G, Scholmerich J, Falk W. Nuclear factor-kappa B activity and intestinal inflammation in dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis in mice is suppressed by gliotoxin. *Clin Exp Immunol* 2000;120:59-65
 - 23 Weaver RF. *Molecular biology*. second ed. 北京: 科学出版社, 2002:178-181
 - 24 Swantek JL, Christerson L, Cobb MH. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-a promoter activity is inhibitor of nuclear factor-kB kinase-dependent. *J Biol Chem* 1999;274: 11667-11671
 - 25 Muzio M, Ni J, Feng P, Dixit VM. IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling. *Science* 1997;278:1612-1615
 - 26 Berenson JR, Ma HM, Vescio R. The role of nuclear factor-kappaB in the biology and treatment of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001;28:626-633
 - 27 Kibbe MR, Johnnides C, Gleixner S, Kovsesdi I, Lizonova A, Zuckerbraun B, Billiar TR, Tzeng E, Muluk SC. Regulation of tissue factor expression in smooth muscle cells with nitric oxide. *J Vasc Surg* 2003;37:650-659
 - 28 Nemoto S, DiDonato JA, Lin A. Coordinate regulation of I kappaB kinases by mitogen-activated protein kinase kinase 1 and NF-kappaB-inducing kinase. *Mol Cell Biol* 1998; 18:7336-7343

细胞色素CYP II E1与肝脏疾病关系的研究进展

王春花, 成军, 郎振为, 吴煜, 杨艳杰, 纪冬, 党晓燕

王春花, 成军, 刘煜, 杨艳杰, 纪冬, 党晓燕, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039

郎振为, 首都医科大学佑安医院病理科 北京市 100050
国家自然科学基金项目, No. C03011402, No. C30070689, 军队“九、五”科技攻关项目 No. 98D063, 军队回国留学人员启动基金项目, No. 98H038, 军队“十、五”科技攻关青年基金项目, No.01Q138, 军队“十、五”科技攻关面上项目, No.01MB135.

项目负责人: 成军, 10039, 北京市西四环中路 100 号, 中国人民解放军第 302 医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn

电话: 010-66933391 传真: 010-63801283

收稿日期: 2003-11-13 接受日期: 2003-12-16

王春花, 成军, 郎振为, 吴煜, 杨艳杰, 纪冬, 党晓燕. 细胞色素 CYP II E1 与肝脏疾病关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2004;12(4):950-954

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/950.asp>

0 引言

在肝细胞微粒体内有 1 个氧化还原酶系统, 由多种水解酶和结合酶组成. 这个酶系统在生理情况下, 可以促进生理活性物质的灭活和排泄, 另一方面也可以促进药物代谢, 所以又叫药酶. 细胞色素 P450 是药酶中的一种多功能氧化还原酶, 他可以使药物的烃基及芳香基羟化, 使硝基及偶氮化合物还原成氨基, 因他的一氧化碳结合物的吸收光谱高峰在 450 nm 处, 故叫 P450. P450 是肝药酶中最重要的酶系, 参与各种外源物(如药物、化学毒物、致癌物等)和内源物(如类固醇激素、维生素 D、胆酸等)在体内代谢过程. P450 中现已知有 70 多种药物代谢酶分别催化不同物质的生物转化. 其中细胞色素 P450 II E1(CYP II E1)是二甲基亚硝胺 D-脱甲基酶, 主要在肝脏表达, 一些疏水性的外来物质经 CYP II E1 转化后形成极性更大的物质排出体外, 而有时可能被转化为细胞毒、致癌、致突变作用更强的物质, 例如他代谢酒精、四氯化碳、对乙酰氨基酚等, 生成毒性更大的物质; 代谢乙醇生成活性氧基, 产生肝毒性, 因此生物学效应具有双面性^[1]. 越来越多的研究表明 CYP II E1 与各种肝病的关系密切.

1 CYP II E1

1.1 CYP II E1 的分布和基因结构 1987 年 Wrighton et al 同时从人的肝微粒体分离纯化出 CYP II E1 并分别命名为 P450HLj 和 P450ALC. 其与先前在兔和大鼠肝微粒体中发现的 CYP II E1 的氨基酸序列约有 80% 是相同的, 彼此间的活性非常相似, 并且迄今发现的作用底物在人和动物中也是相同的^[2], 这为利用动物替代人类进行实验研究提供了可行性具有重要的科研意义. 人的 CYP II E1 主要分布于成人肝脏并富集于肝小叶中心区域, 近年陆续发现在鼻腔、食管、胃、小肠、结肠、肺、肾和皮肤等许多肝外组织器官有不同程度的表达. CYP II E1 的分子量为 56.9 KDa, 基因定位于第 10 号染色体上, 其大小为 11.4 kb, 由 9 个外显子和 8 个内显子, 一个典型的 TATA 盒子组成, 编码 493 个氨基酸残基(aa)的蛋白, 他的全部序列及其上游的 2 788 bp 和下游的 559 bp 的顺序^[3].

1.2 CYP II E1 的基因多态性 CYP II E1 的个体差异大, 体外用免疫学方法检测发现可达 50 倍, 同一个体受到诱导激活前后差别也较大, 例如酒精代谢中除了酒精脱氢酶为主要系统, 他如同血型一样终生不会改变, CYP II E1 系统占酒精代谢能力的 15% 左右, 而且可以被激活, 一般所谓酒量愈练愈大, 就是和这个代谢路径有关. 此外该酶也存在显著种族差异, 如日本人美国黑人^[4]均明显低于美国白人. 这些差异可能与遗传因素有关, 因为 CYP II E1 存在 6 种限制性内切酶片段长度多态性(RFLP), 即 Taq I、Dra I、Rsa I 和 Msp I RFLP, 以及 5' - 端的 Pst I 和 Rsa I RFLP^[5], 其中 Dra I 的 5' - 端的 Pst I 和 Rsa I 在转录水平影响 CYP II E1 的

表达, C2 等位基因使其增加。

CYP II E1 的基因多态性使基因转录水平有明显差别, 从而导致 CYP II E1 在体内的活性不同, 而对药物、毒物和致癌物的代谢不同, 以至对相关疾病的易感性不同。李靖涛 et al 研究了细胞色素 P450 II E1 基因多态性在非酒精性脂肪肝中的意义, 结果证实, 非酒精性脂肪肝与 CYP II E1 基因 Rsa I 及 Pst I RFLPs 关系密切, 其中 C2 基因在其发病机制中起一定作用。

酒精性脂肪肝的发病机制尚不明确。但免疫介导和自由基损害是重要的机制, 而遗传因素和环境因素的作用也不容忽视。目前, 越来越多的研究着眼于酒精引起肝损伤的易感人群的遗传特点。现认为与乙醇代谢有关的酶编码基因乙醇脱氢酶 (ADH)、乙醛脱氢酶 (ALDH) 和细胞色素 P450E1 编码基因的多态性在酒精性肝病的遗传倾向中具有重要意义。当存在高活性 ADH 同工酶、高活性 CYP II E1 或低活性 ALDH 时, 可致乙醛产生率增加而氧化率减低。

胃癌的发生与环境致癌物有关, 然而, 即使是在胃癌高发区, 也只有小部分人发生胃癌。提示在相似的暴露条件下, 个体易患因素在发病过程中起重要作用。代谢酶遗传多态性与个体肿瘤易患性的关系是一个日益受到关注的研究领域^[6]。蔡琳 et al^[7]首次对代谢酶基因多态与环境暴露在胃癌发生中的作用进行探讨, 结果发现 CYP II E1 和 GSTM1 基因多态与胃癌易感性有关, 个体代谢致癌物的能力直接影响癌症的易感性, 调节致癌物代谢的遗传因素是胃癌发生的重要因素, 由于大多数环境致癌物是间接致癌物, 需经体内代谢活化才能转化成他们的最终形式, CYP II E1 是活化亚硝酸胺等小分子质量致癌物的 I 相代谢酶^[8]。谷胱甘肽 S-转移酶 (GST) M1 属 II 相代谢酶, 他对致癌物多环芳烃环氧化物有很强的解毒能力, 其解毒作用在防治肿瘤发生的过程中有重要功用, 代谢酶基因等位缺失和酶活性低下, 可导致宿主对一些毒物和致癌物的敏感性增高^[9]。因此, I 相代谢酶和 II 相代谢酶之间的平衡决定了致癌物在体内的剂量, 影响了胃癌发生的危险性。

2 CYP II E1 与肝脏疾病的关系

2.1 酒精性肝病 酒精性脂肪肝的发病机制尚不明确。可能与下列因素有关: (1) 酒精代谢产物乙醛对肝细胞的损伤; (2) 细胞内过氧化物堆积; (3) 酒精干扰了微粒体解毒功能; (4) 肝网状组织细胞系统障碍, 伴枯否 (Kupffer) 细胞净化功能下降。众所周知乙醇摄入后能诱导 CYP II E1 的表达和活性^[10-11]。这是因为当血与肝组织乙醇浓度较低时, 大部分乙醇由 ADH 氧化代谢。然而在慢性酗酒者中并不能诱导 ADH, 而细胞色素 P450E1 却能高度诱导。戴宁 et al 通过动物实验发现酒精性脂肪肝肝细胞色素 P450 II E1 的表达在腺泡 II 区显著增强, 并向 III 区弥散, 与脂肪肝变的分布相一致, 并可能与脂质过氧化有关。

P450E1 能产生大量的 OH⁻、O₂⁻、H₂O₂ 等自由基, 这些氧自由基可使 DNA、蛋白质和脂质氧化。在酒精所致的肝损害中 P450E1 诱导和激活的巨噬细胞是氧自由基的重要来源^[12-14]。体内乙醇的摄入与源于氧化应激的自由基的生成相关联, 已发现反应性的氧核素参与了大鼠乙醇诱导的肝脏损伤的发病机制^[15]。在肝细胞中乙醇主要诱导生成 CYP II E1, 而其可能是反应性的氧核素的一种来源, 可以导致肝损伤^[16]。French et al 已报道利用肠源型模型的酒精循环周期中, 乙醇的血清水平与诱导生成的 CYP II E1 呈现相关关系; 更重要的是 CYP II E1 的浓度与病理分级有关, 故有人认为 CYP II E1 参与了乙醇诱导的肝脏疾病。而且 CYP II E1 的抑制剂能部分减弱由肠源性乙醇导致的肝脏病理损伤^[17]。此外在能被内毒素激活的枯否氏细胞中, NADPH 依赖的氧化酶也是反应性的氧核素的一种来源。因此关于氧化应激是来源于肝细胞中的 CYP II E1 还是枯否氏细胞中的 NADPH 氧化酶存在争议。

有资料认为 CYP II E1 与枯否氏细胞协同作用。CYP II E1 过度表达导致的氧应激可能使 Kupffer 细胞产生反应性氧中间物 (ROI) 或促细胞分裂, 使肝细胞对氧化诱导的损伤敏感, 从而促进肝细胞的损伤。为了评价 CYP II E1 表达对肝细胞损伤反应的效果, 通过转染鼠肝细胞株 RALA255-10G, 建立了 2 株新的细胞株, S-CYP15 (CYP II E1 表达水平增加) 和 AN-CYP10 (CYP II E1 表达水平下降)。S-CYP15 细胞株通过 Northern blot 分析、免疫杂交、催化活性等证实其 CYP II E1 水平增加, 经对乙酰氨基酚处理后, 其细胞死亡的敏感性增加。与 AN-CYP10 相比, S-CYP15 经过氧化氢和超氧化产生物甲茶酮处理后细胞死亡明显减少。S-CYP15 对这些 ROI 的反应是耐受凋亡, 而 AN-CYP10 因细胞坏死而死亡。对 ROI 诱导的细胞死亡的不同的敏感性是因为 AN-CYP10 细胞株的谷胱甘肽 (GSH) 水平明显下降, 化学性诱导的 GSH 耗竭触发了 S-CYP10, 而非 AN-CYP10 细胞株的细胞死亡。由于 GSH 的部分作用, CYP II E1 表达增加可使肝细胞耐受 ROI 诱导的细胞变性。因此, CYP II E1 过度表达和 GSH 耗竭使肝细胞容易死亡。

此外, 乙醇加多不饱和脂肪酸喂养的大鼠, 相比对照只用乙醇喂养的大鼠在诱导 CYP II E1 及其随后发生的肝脏氧化损伤时具有协同作用^[18]。

CYP II E1、乙醇代谢物和增高的脂质过氧化物三者之间的相互作用与酒精性肝病的发病机制密切相关。Niemela et al^[19]研究比较了人类各种细胞色素酶的表达与乙醛加合物的产生之间的关系。结果发现乙醇诱导的 CYP II E1 存在于所有的酒精性肝脏中, 而在患有各种不同程度的肝病的嗜酒患者中 CYP2A6 在小叶分区的三区肝细胞中也是大量丰富的, CYP3A415 在酒精性肝硬化中占有绝对优势。CYP II E1 和 CYP2A6 的免疫反应性的位点共同定位于脂肪沉积处和乙醛脂质过氧化物来源的蛋白加合物的存在位点处。在源于肥胖症和糖尿病

而导致的脂肪肝患者的中央小叶的肝细胞中 CYP 酶类的含量也是非常丰富的, 故作者认为酒精诱导的肝损伤与 CYP2A6、CYP II E1 和 CYP3A4 的总体被诱导和乙醛脂质过氧化物来源的蛋白-乙醛加合物二者有关系. 然而在非酒精性脂肪变性的患者中也可见 CYP 被诱导生成.

然而, CYP II E1 在实验性酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)中的体内作用是有争议的. 尽管 CYP II E1 的诱导生成和实验性 ALD 存在密切的相关关系^[18], 并且 CYP II E1 的抑制剂能改善酒精性肝损伤^[20], 但与野生型鼠一样, CYP II E1 基因敲除鼠(knockout mice)仍表现出易感的乙醇诱导的肝损伤和对其他的 CYP 家族成员(CYP1A、CYP2A、CYP2B、CYP3A)同样的诱导作用. 而且尽管已诱导出 CYP II E1^[21], 但氯化钆仍能阻断酒精性肝损伤, 表明 CYP II E1 的诱导产生与酒精性肝损伤之间相关关系的脱节. 但后两项实验只能检验实验性 ALD 的早期阶段, 至于在实验性 ALD 的进展过程中是否 CYP II E1 发挥作用仍需去研究. 还需指出 CYP II E1 的活性在小鼠体内比大鼠和人类天生固有要低的多, 因此在评价 CYP II E1 在 ALD 中的作用时, 由小鼠为实验对象得到的结论需要谨慎地加以考虑. 另外 CYP II E1 的过表达对于小鼠酒精性肝损伤的作用还需进一步研究评价.

有资料报道在肠源性的单纯乙醇喂养和乙醇加氯化钆喂养的模型中, CYP II E1 都可被相同地诱导; 但氯化钆能阻止肝脏的病理损伤^[21]. 这些数据表明来源于枯否氏细胞而非肝细胞中的 CYP II E1 的氧化应激在乙醇诱导的肝脏损伤的始动过程中占有优势. 但 Kono et al^[22] 认为目前得到的许多数据涉及到的抑制剂或营养素处理可能是非特异性的, 并推荐基因敲除技术有助于避免这些潜在的问题. 并利用 CYP II E1 敲除鼠为实验对象采用肠源性乙醇喂养模型探讨了 CYP II E1 是否参与了酒精诱导的肝脏损伤, 结果发现来源于 CYP II E1 的氧化剂在鼠早期酒精诱导的肝脏损伤的机制中没有或只发挥很小的作用. 同时还发现 CYP 家族的其他成员, 例如 CYP3A、CYP2A12、CYP1A 和 CYP2B 在 CYP II E1 +/+ 和 -/- 的小鼠中被诱导表达的程度是相似的, 这表明 P450 的其他亚型可能在早期乙醇诱导的肝脏损伤的始动过程中是一种起作用的因子.

2.2 非酒精性脂肪肝 非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和酒精性肝病(ALD)具有相似的病理特征. 这些病理组织学的异常包括脂肪变性, 肝细胞损伤, 复合性炎症性小叶浸润和程度不等的纤维化^[23-26]. 有资料已表明患有 NASH 的患者存在肝内 CYP II E1 的上调表达^[27]. 由于 CYP II E1 能促进脂质过氧化反应而在 ALD 中发挥关键的作用, 因而 Leclercq et al^[28] 提出 CYP II E1 是否也是 NASH 发展过程中的一个关键因子并加以验证. 在缺乏蛋氨酸和胆碱(methionine- and choline-deficient, MCD)的小鼠膳食模式中发现, 肝损伤与

CYP II E1 的诱导产生和升高 100 倍的肝脏脂质过氧化物明显相关. 微粒体中 NADPH 依赖的脂质氧化酶有助于这些脂质过氧化物的形成, 并且体外抑制实验证实 CYP II E1 是主要的催化剂. 为了进一步阐明 CYP II E1 作为一种氧化应激始动因子在 NASH 中的作用, 作者利用一种 CYP II E1 -/- 小鼠给予 MCD 饮食, 结果发现 CYP II E1 缺陷型鼠表现出既不能阻止 NASH 的进展又不能制止微粒体中 NADPH 依赖的脂质过氧化物的升高, 这意味着存在另一种非 CYP II E1 的过氧化物酶途径. 在患有 NASH 的 CYP II E1 缺陷型鼠而非野生型鼠中, 可见 cYP4A10、CYP4A14 发生上调. 而且体外肝脏微粒体脂质过氧化物可被抗鼠 CYP4A10 的抗体充分抑制. Isabelle et al 的实验结果表明实验性 NASH 与肝脏微粒体脂质过氧化物高度相关. CYP II E1 在野生型鼠中是参与此过程的主要的酶类, 但不是催化内源性脂质过氧化反应的 P450 蛋白家族的惟一的一个, 并且鉴定出 CYP4A 酶类在肝脏氧化应激反应中可作为另外一种替代的始动因子.

有趣的是, 糖尿病和饥饿这些因子被报道在临床上与更严重的 NASH 的进展密切相关^[29-30], 并且也能上调 CYP II E1 的表达. 在由 MCD 膳食诱导而发生 NASH 的大鼠中, CYP II E1 表达的范围和在小叶中的分布与脂肪变性和炎症的分布范围密切相关^[31].

2.3 自身免疫性肝病, 药物性肝炎和中毒性肝病 细胞色素 P450 (CYPs) 和鸟苷二磷酸(UDP)-葡萄糖苷酸转移酶(glucuronosyltransferases)(UGTs)在许多肝内和肝外疾病中都是自身免疫抗体的靶目标. 直接对抗肝内 CYPs 和 UGTs 的自身抗体最先是通过间接免疫荧光法被鉴定的, 并命名为抗肝肾微粒体抗体. 肝肾微粒体 I 型抗体被检测到为直接抗 CYP2D6. 丙型肝炎病毒和丁型肝炎病毒可诱导很多自身免疫现象, 并且也检测到许多自身抗体, 例如在将近 4% 的慢性丙型肝炎患者中可检测到抗 -CYP2D6 的自身抗体, 大约 2% 的患者可检测到抗 -CYP2A6 的自身抗体.

在小部分患者中, 已知某些药物能诱导免疫介导的特发性药物反应, 也即药物性肝炎. 药物诱导的肝炎经常与抗肝的 CYPs 或其他的肝脏蛋白的自身抗体有关, 例如氟烷导致的药物性肝炎可检测到抗 CYP II E1 的自身抗体, 抗惊厥药物诱发的肝炎与抗 CYP3A 的自身抗体有关^[32]. 药物型肝炎的发病机制还可能是某些药物在肝内通过 CYP II E1 代谢产生一些毒性产物, 如自由基、氧基等, 与肝细胞内的大分子物质(如蛋白质, 核酸等)共价结合或造成细胞质膜的脂质过氧化最后导致肝细胞坏死. 例如许多长期酗酒者服用常规剂量的醋酐酚时出现肝毒性, 可能与乙醇诱导的 CYP II E1 的表达增强有关.

CCl₄ 是一种肝毒剂, 在肝中经 P450_{2E1} 转化为三氯甲基自由基(CCl₃), 通过氢黏附而攻击内质网膜上的磷脂分子, 引起膜的脂质过氧化, CCl₃. 继而与膜

脂质和蛋白质大分子进行共价结合,引起膜结构和功能完整性的破坏,从而引起细胞和P450分子损伤,引起血清ALT和AST活性升高,P450含量降低和肝细胞变性坏死.众所周知,苯巴比妥通过诱导P450E1而加重CCl₄肝毒性.视黄醇喂养小鼠能减轻四氯化碳诱导的肝脏损伤. Inder et al^[33]研究了细胞色素CYP II E1在此过程中是否发挥作用.结果发现在小鼠中,视黄醇本身并不能改变组成性的或者诱导性的CYP II E1的表达,然而如果与CCl₄结合应用,视黄醇能减少CCl₄生物活化后得到的毒性代谢物的数量.作者认为视黄醇减轻四氯化碳诱导的肝脏损伤是通过降低CCl₄的生物活化作用而不是通过减少CYP II E1的表达.

2.4 病毒性肝病 张顺财 et al 研究发现病毒感染所致肝脏疾病中CYP II E1的各基因型分布与正常人相似,这表明病毒性肝病与CYP II E1的基因型无关.细胞色素P450E1可表达于人类外周血淋巴细胞中,先前的研究已暗示了可利用这种既定的易获取的组织作为CYP II E1含量状况的报告因子的可能性.受此启发Haufroid et al^[34]深入研究二者间的关联性,利用两种对照状态下即慢性丙型肝炎(CHC)和胰岛素依赖的糖尿病(IDD)患者,评定其外周血淋巴细胞中CYP II E1的表达情况,也即一种器官病变和一种全身疾病的比较.结果发现在慢性丙型肝炎患者中肝内CYP II E1的表达和肝病的进展程度(包括小叶炎症和纤维化指标)明显相关,观察到肝脏的改变与肝小叶地带CYP II E1的优先分布协调一致.然而没有观测到任何由于肝脏病变而影响外周血淋巴细胞中CYP II E1的表达的结果.但在胰岛素依赖的糖尿病患者中对比对照可观测到外周血淋巴细胞中平均CYP II E1的表达水平呈现有统计学意义的升高.作者认为肝脏疾病时外周血淋巴细胞中CYP II E1表达水平的检测没有帮助,而在全身性疾病例如糖尿病的状况下,推荐这种相对非侵袭性的检测方法来监测CYP II E1的诱导水平.

患有肝脏疾病时,磷脂酰乙醇胺转甲基酶的活性是受到抑制的,但缺乏的卵磷脂可通过给予多烯卵磷脂(polyenylphosphatidylcholine, PPC)得到补充.实验证实^[35]PPC可阻止CYP II E1的诱导生成和纤维化.酒精中毒和丙型肝炎通常是共存的,这可导致加速的肝纤维化,肝硬化和肝细胞癌.PPC作为一种适宜的抗纤维化的药物正被应用于临床以验证其疗效.

2.5 肝细胞癌 一些研究发现某些物质经P450E1转化为致癌的代谢物而导致组织癌变,对P450E1的诱导或抑制可以影响致癌作用,如苯巴比妥通过诱导P450E1而促进黄曲霉素的致癌作用.亚硝胺类化合物,这类物质需经体内细胞色素p450 2E1(CYP II E1)等酶代谢活化后方具致癌潜能. Tsutsumi et al^[36]在一组大鼠饮用水中加入一定量的乙醇使其CYP II E1水平高于对照组,再加入最低致癌剂量的N-亚硝基二甲苯(NDMA),60 wk后乙醇处理组肝组织病理检查发现癌

前病变,对照组则未出现,表明乙醇诱导的CYP II E1加速NDMA的致癌作用.近来有关CYP II E1的基因多态性与个体癌症的易感性的研究越来越受到关注,已有相关报道认为胃癌,鼻咽癌的易感性与CYP II E1的多态性有关^[7].但有关肝癌与CYP II E1的多态性的研究未见相关报道.

肝脏是体内物质最主要的进行解毒,转化代谢的器官,CYP II E1主要在肝脏表达,参与许多内原性及外原性化合物的代谢,鉴定出更多的CYP II E1作用底物,阐明其个体种族差异的机制,进一步寻找基因多态性位点以及影响其表达及活性的因素,对于解释某些肝脏疾病的发生,发展以及对于疾病的治疗预防都有重要的意义.

3 参考文献

- 1 Kawajiri K, Fujii-Kuriyama Y. P450 and human cancer. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:1325-1335
- 2 Koop DR. Oxidative and reductive metabolism by cytochrome P450 2E1. *FASEB J* 1992;6:724-730
- 3 Umeno M, McBride OW, Yang CS, Gelboin HV, Gonzalez FJ. Human ethanol-inducible P450IIE1: complete gene sequence, promoter characterization, chromosome mapping, and cDNA-directed expression. *Biochemistry* 1988;27:9006-9013
- 4 Kim RB, Yamazaki H, Chiba K, O' Shea D, Mimura M, Guengerich FP, Ishizaki T, Shimada T, Wilkinson GR. In vivo and in vitro characterization of CYP1IIE1 activity in Japanese and Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:4-11
- 5 Uematsu F, Ikawa S, Kikuchi H, Sagami I, Kanamaru R, Abe T, Satoh K, Motomiya M, Watanabe M. Restriction fragment length polymorphism of the human CYP1IIE1 (cytochrome P450IIE1) gene and susceptibility to lung cancer: possible relevance to low smoking exposure. *Pharmacogenetics* 1994;4:58-63
- 6 Hong JY, Yang CS. Genetic polymorphism of cytochrome P450 as a biomarker of susceptibility to environmental toxicity. *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl 4):759-762
- 7 蔡琳, 俞顺章. 福建长乐胃癌分子流行病学研究. *世界华人消化杂志* 1999;7:652-655
- 8 Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. Genetic polymorphisms in the 5-flanking region change transcriptional regulation if the human cytochrome P450E1 gene. *J Biochem* 1991;110:559-565
- 9 Nakajima T, Elovaara E, Anttila S, Hirvonen A, Camus AM, Hayes JD, Ketterer B, Vainio H. Expression and polymorphism of glutathione S-transferase in human lungs: risk factors in smoking-related lung cancer. *Carcinogenesis* 1995;16:707-711
- 10 Ardies CM, Lasker JM, Lieber CS. Characterization of the cytochrome P-450 monooxygenase system of hamster liver microsomes. Effects of prior treatment with ethanol and other xenobiotics. *Biochem Pharmacol* 1987;36:3613-3619
- 11 Koop DR, Crump BL, Nordblom GD, Coon MJ. Immunochemical evidence for induction of the alcohol-oxidizing cytochrome P-450 of rabbit liver microsomes by diverse agents: ethanol, imidazole, trichloroethylene, acetone, pyrazole, and isoniazid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:4065-4069
- 12 Maher JJ. Alcoholic steatosis and steatohepatitis. *Semin Gastrointest Dis* 2002;13:31-39
- 13 Molina PE, McClain C, Valla D, Guidot D, Diehl AM, Lang CH, Neuman M. Molecular pathology and clinical aspects of alcohol-induced tissue injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:120-128

- 14 Caprioli F, Pometta R, Visentin S, Massironi S, Conte D. "Hepatic flare", asthenia, peripheral polyneuropathy and diffuse liver steatosis in a hepatitis C virus asymptomatic chronic carrier. *Dig Liver Dis* 2001;33:359-362
- 15 Knecht KT, Adachi Y, Bradford BU, Iimuro Y, Kadiiska M, Xuang QH, Thurman RG. Free radical adducts in the bile of rats treated chronically with intragastric alcohol: inhibition by destruction of Kupffer cells. *Mol Pharmacol* 1995;47:1028-1034
- 16 Ronis MJ, Huang J, Crouch J, Mercado C, Irby D, Valentine CR, Lumpkin CK, Ingelman-Sundberg M, Badger TM. Cytochrome P450 CYP 2E1 induction during chronic alcohol exposure occurs by a two-step mechanism associated with blood alcohol concentrations in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:944-950
- 17 Albano E, Clot P, Morimoto M, Tomasi A, Ingelman-Sundberg M, French SW. Role of cytochrome P450 2E1-dependent formation of hydroxyethyl free radical in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol. *Hepatology* 1996;23:155-163
- 18 Nanji AA, Zhao S, Lamb RG, Dannenberg AJ, Sadrzadeh SM, Waxman DJ. Changes in cytochromes P-450, 2E1, 2B1, and 4A, and phospholipases A and C in the intragastric feeding rat model for alcoholic liver disease: relationship to dietary fats and pathologic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:902-908
- 19 Niemela O, Parkkila S, Juvonen RO, Viitala K, Gelboin HV, Pasanen M. Cytochromes P450 2A6, 2E1, and 3A and production of protein-aldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2000;33:893-901
- 20 Morimoto M, Hagbjork AL, Wan YJ, Fu PC, Clot P, Albano E, Ingelman-Sundberg M, French SW. Modulation of experimental alcohol-induced liver disease by cytochrome P450 2E1 inhibitors. *Hepatology* 1995;21:1610-1617
- 21 Koop DR, Klopfenstein B, Iimuro Y, Thurman RG. Gadolinium chloride blocks alcohol-dependent liver toxicity in rats treated chronically with intragastric alcohol despite the induction of CYP11E1. *Mol Pharmacol* 1997;51:944-950
- 22 Kono H, Bradford BU, Yin M, Sulik KK, Koop DR, Peters JM, Gonzalez FJ, McDonald T, Dikalova A, Kadiiska MB, Mason RP, Thurman RG. CYP11E1 is not involved in early alcohol-induced liver injury. *Am J Physiol* 1999;277:G1259-G1267
- 23 Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438
- 24 Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95:1056-1062
- 25 Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80
- 26 Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:246-258
- 27 Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-133
- 28 Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR. CYP11E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000;105:1067-1075
- 29 Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719
- 30 Day CP, Yeaman SJ. The biochemistry of alcohol-induced fatty liver. *Biochim Biophys Acta* 1994;1215:33-48
- 31 Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP11E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996;111:1645-1653
- 32 Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Target proteins in human autoimmunity: cytochromes P450 and UDP-glucuronosyltransferases. *Can J Gastroenterol* 2000;14:429-439
- 33 Inder RE, Bray BJ, Sipes IG, Rosengren RJ. Role of cytochrome P450 2E1 in retinol's attenuation of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in the Swiss Webster mouse. *Toxicol Sci* 1999;52:130-139
- 34 Haufroid V, Ligoeka D, Buysschaert M, Horsmans Y, Lison D. Cytochrome P450 2E1 (CYP11E1) expression in peripheral blood lymphocytes: evaluation in hepatitis C and diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:29-33
- 35 Lieber C. Liver diseases by alcohol and hepatitis C: early detection and new insights in pathogenesis lead to improved treatment. *Am J Addict* 2001;(10 Suppl):29-50
- 36 Tsutsumi M, Matsuda Y, Takada A. Role of ethanol-inducible cytochrome P-450 2E1 in the development of hepatocellular carcinoma by the chemical carcinogen, N-nitrosodimethylamine. *Hepatology* 1993;18:1483-1489