

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.047

## CYP1B1 酶抑制剂的最新研究进展 \*

刘名超 孟青青 崔家华<sup>△</sup> 李绍顺<sup>△</sup>

(上海交通大学药学院 上海 200240)

**摘要:**细胞色素 P450(CYP)1B1 是 CYP1 家族的一个亚型,参与多环芳香烃等前致癌物的代谢活化,并在 17- $\beta$ -雌二醇诱导的乳腺癌发生与发展过程中起到了关键性作用。该酶在肿瘤组织中的特异性高表达及在肿瘤细胞耐药中的作用,也已被大量研究证实。该酶的特异性分布及在肿瘤发生与发展中的重要地位,使得它成为抗肿瘤药物研究中的新靶点。其抑制剂研究,在肿瘤预防及克服肿瘤耐药方面具有重要意义。本文综述了近二十年来发现的 CYP1B1 酶的强选择性抑制剂,同时分析了它们的构效关系,对发现具有肿瘤预防及逆转肿瘤耐药作用的酶抑制剂提供了理论依据。

**关键词:**CYP1B1 酶抑制剂;肿瘤预防;逆转肿瘤耐药;天然产物;研究进展

**中图分类号:**R730.231;R914.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)21-4190-07

## Recent Research Progress on the CYP1B1 Inhibitors\*

LIU Ming-chao, MENG Qing-qing, CUI Jia-hua<sup>△</sup>, LI Shao-shun<sup>△</sup>

(School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China)

**ABSTRACT:** CYP1B1 is one member of CYP1 family that could catalyze the bioactivation of procarcinogens such as the polycyclic aromatic hydrocarbons. It is also defined as a key enzyme that takes part in 17- $\beta$ -estradiol-mediated tumor initiation. Recent knowledge relating to the involvement of CYP1B1 in anticancer drug resistance, the enhanced expression of this enzyme in a variety of human cancer cells and its pivotal role in the carcinogenic action of 17- $\beta$ -estradiol, make the inhibition of this enzyme as a new oncological therapeutic strategy. All of those findings make inhibition of this enzyme as a new method in cancer prevention and therapy of anticancer drug resistance. This review concentrated on the identified CYP1B1 inhibitors in the recent 20 years, which exhibited potent and selective inhibition on the target enzyme. This work will give great implications for the discovery of new CYP1B1 inhibitors against cancers.

**Key words:** CYP1B1 inhibitors; Cancer prevention; Overcome drug resistance; Natural products; Research progress

**Chinese Library Classification(CLC):** R730.231; R914.5 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2017)21-4190-07

### 1 前言

在医学上,恶性肿瘤分为起源于上皮组织的癌、与间叶组织的肉瘤以及少数不按上述分类的恶性肿瘤。其发病的原因可大致分为内源性因素即细胞中普遍存在致癌基因和外源性因素即物理、化学、生物等致癌因素。恶性肿瘤严重危害着人类健康,据世界卫生组织 2014 年全球癌症报告,2012 年全球大概有 1400 万癌症病例,死亡人数达到 800 万,随着人口老龄化及生活习惯的改变,恶性肿瘤的发病率有逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>。

在恶性肿瘤诱发的诸多因素中,化学致癌作用是已明确的一类致癌因素。多环芳烃 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs)是煤、石油、木材、烟草和有机高分子化合物等有机物不完全燃烧时产生的挥发性碳氢化合物<sup>[2]</sup>。研究表明 PAH 可引起胃癌、乳腺癌、肺癌等癌症的发生<sup>[3,4]</sup>。PAH 经体内细胞色素 P450(CYP)酶代谢活化,引起 DNA 损伤造成遗传性毒性或与 DNA 以外的靶分子作用造成非遗传毒性。因此,阻断多环芳香

烃类化合物的代谢活化路径,无疑可消除部分肿瘤的发生。

目前肿瘤治疗方法主要有手术治疗、放射治疗和化学治疗三种,化学治疗在这三种方法里占重要地位。临床化疗失败的重要原因是肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性,大多数肿瘤患者的死因也与耐药直接或间接相关,因此寻找能够逆转耐药的化学药物是抗肿瘤研究的热点之一<sup>[5]</sup>。其中,针对 CYP1B1 酶的研究是一个重要方向<sup>[6]</sup>。

CYP1 家族是含有亚铁血红素(Heme)的单氧化酶系,催化底物的羟基化及氧脱烷基化作用<sup>[7]</sup>。CYP1 家族有三个成员:CYP1B1、CYP1A1 及 CYP1A2。CYP1B1 与 CYP1A1 是肝外酶,而 CYP1A2 主要在肝内表达<sup>[8]</sup>。CYP1B1 酶作为 CYP1 家族的一个亚型,可催化前致癌物及部分药物的环氧化及羟基化反应,在肿瘤发生发展中具有重要作用,已成为肿瘤预防及克服肿瘤耐药研究中的新靶点;近年来对于 CYP1 家族酶系的研究中,CYP1B1 酶作为抗肿瘤药物研究的新靶点日益受到重视。

#### 1.1 CYP1B1 酶的代谢作用

\* 基金项目:上海市科学技术委员会成果转化项目(12431900602,15431900700);中国博士后科学基金项目(2014M561479)

作者简介:刘名超,硕士研究生,主要研究方向:药物化学,E-mail:mingchao@sytu.edu.cn

<sup>△</sup> 通讯作者:崔家华,医学博士,在站博士后,主要研究方向:肿瘤耐药机制和肿瘤药物开发;

李绍顺,理学博士,教授,主要研究方向:天然产物全合成、结构改造及活性研究

(收稿日期:2016-10-30 接收日期:2016-11-24)

研究表明 17- $\beta$ -雌二醇(E2,1)对乳腺癌和子宫内膜癌的发生发展起了促进作用,E2的长期作用被认为是产生 E2 相关癌症的重要病因<sup>[9]</sup>。E2 代谢有两种常见的途径<sup>[10]</sup>。肝外酶 CYP1A1 及肝内酶 CYP1A2 催化 E2 的 2 位羟基化,生成 2-羟基-17- $\beta$ -雌二醇(2),接着氧化成无毒的 17- $\beta$ -雌二醇-2,3-二

酮(3)。另一种途径是被肝外酶 CYP1B1 酶代谢生成 4-羟基-17- $\beta$ -雌二醇(4),接着被过氧化酶代谢生成 17- $\beta$ -雌二醇-3,4-二酮(5),该代谢产物和 DNA 发生迈克尔加成,从而导致 DNA 的突变。因此,CYP1B1 酶在雌二醇诱导的癌症的发生发展中起了关键作用。

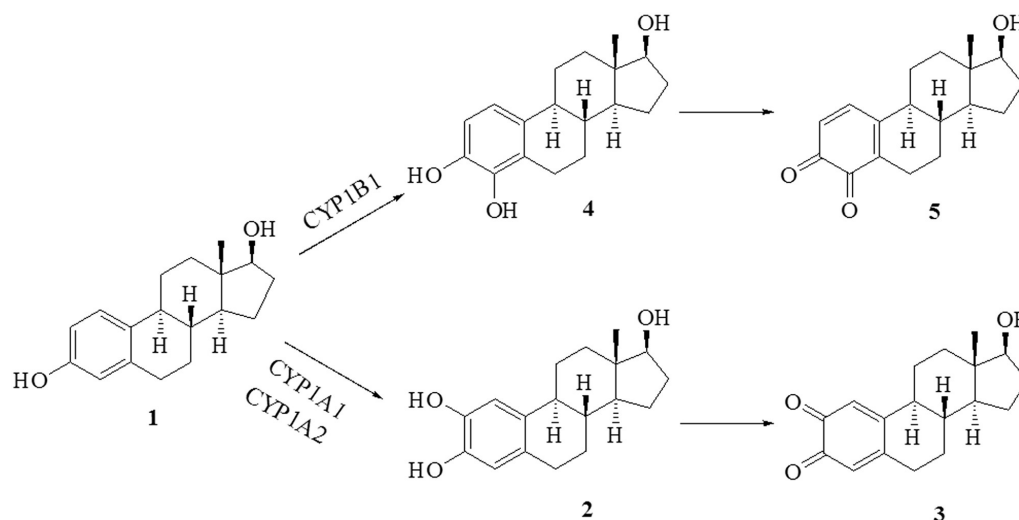


图 1 CYP1 酶催化 17- $\beta$ -雌二醇常见的两种代谢途径

Fig. 1 Two metabolic pathways of CYP1-catalyzed metabolism of 17- $\beta$ -estradiol

多环芳香烃类、杂环胺类及芳香胺类化合物是 CYP1B1 酶的外源性底物,其中绝大部分化合物也是前致癌物,这些化合物在 CYP1B1 酶的催化作用下,转变为活性形式,导致基因突变<sup>[11]</sup>。例如,苯并芘(6,B[a]P,图 2)首先在 CYP1B1 酶及环氧化物水解酶(Epoxide hydrolase)的共同作用下生成反式-7,8-二氢苯并芘-7,8-二醇(7)<sup>[12]</sup>,这个代谢物在 CYP1B1 酶催化的环

氧化作用下,生成具有致癌作用的反式-7,8-二氢苯并芘-9,10-环氧-7,8-二醇(8)<sup>[13]</sup>。与 B[a]P 的代谢类似,7,12-二甲基苯并蒽(7,12-DMBA,9)的代谢也经过 CYP1B1 酶催化的氧化反应,生成化学致癌物 7,12-DMBA-反式-3,4-二醇-1,2-环氧化物(10)<sup>[14]</sup>。

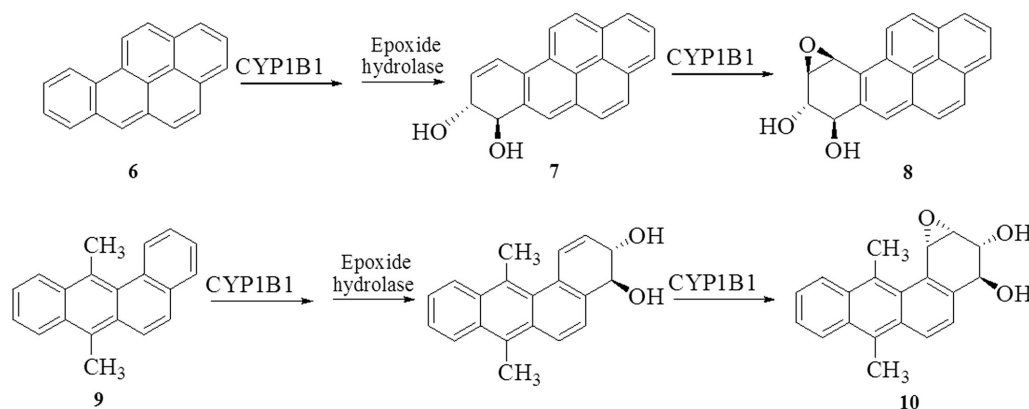


图 2 CYP1B1 酶催化多环芳香烃类前致癌物的代谢活化过程

Fig. 2 Metabolic activation pathway for CYP1B1-catalyzed procarcinogen of polycyclic aromatic hydrocarbons

部分抗肿瘤药物可因 CYP1B1 酶的代谢而失去活性。它莫昔酚的活性代谢物反式-4-羟基它莫昔酚,在酶的作用下发生构型转化,使得该代谢物失去活性<sup>[15]</sup>。体外研究表明,子宫内膜癌细胞中高表达的 CYP1B1 酶对紫杉醇产生了耐药性,引起药物的疗效显著下降<sup>[16]</sup>。因此,CYP1B1 酶对抗肿瘤药物的代谢是肿瘤细胞产生耐药性的一个原因。近期的研究表明,抗锥虫病前药 DB844(11)在 CYP1B1 酶的作用下,发生碳氮双键的环氧化及分子内重排,生成具有毒性的代谢产物 12 及 13。

## 1.2 CYP1B1 酶的表达

CYP1B1 酶的表达受到芳香烃受体 (Aryl hydrocarbon receptor, AhR) 的调控,细胞质中的 AhR 与配体结合后,形成复合物并发生构型变化,进入细胞核,调控包括 CYP1B1 酶基因在内的相关基因表达<sup>[10]</sup>。B[a]P、二甲基苯并蒽(DMBA)、2,3,7,8-四氯二苯并二噁英(TCDD)及 3-甲基胆蒽都是 AhR 的外源性配体<sup>[17-19]</sup>。大部分 AhR 的外源性配体都是前致癌物,这些配体与 AhR 结合后调控 CYP1B1 酶的表达,再经酶代谢活化为致癌物。因此,前致癌物诱导 CYP1B1 酶的表达被认为是癌症发生的原因之一<sup>[20]</sup>。

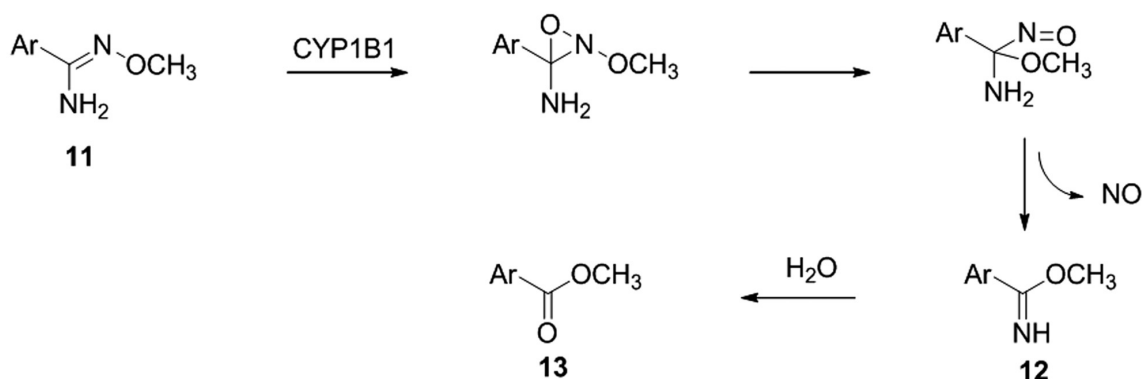


图 3 CYP1B1 酶催化 DB844 的代谢途径

Fig. 3 Metabolic pathway for CYP1B1-catalyzed of DB844

CYP1B1 酶在多种肿瘤组织如乳腺癌、卵巢癌、肺癌、食道癌、结肠癌、脑癌及淋巴结癌等组织中高表达,而在相应的正常组织中表达量很少<sup>[21-23]</sup>。研究表明,敲除 CYP1B1 酶基因的小鼠与对照组相比,发育情况无明显异常;同时,敲除 CYP1B1 酶基因的小鼠能够抵制由 7,12-DMBA 诱发的肿瘤<sup>[24]</sup>。这一研究结果提示,CYP1B1 酶并非哺乳动物发育中所必须,却对肿瘤的形成至关重要。这使得抑制该酶成为预防肿瘤发生和克服肿瘤细胞耐药的新策略。

综上所述,CYP1B1 酶作为部分肿瘤组织中高表达的药物代谢酶,参与多环芳香烃类前致癌物的代谢活化过程,并在雌二醇诱导的乳腺癌的发生发展中起了关键性作用。由于其特异性分布及特殊的生理功能,CYP1B1 酶已成为抗肿瘤药物研究的新靶点<sup>[6]</sup>,其抑制剂在肿瘤预防及克服肿瘤耐药中有非常重要的意义。下文将对 CYP1B1 酶抑制剂的最新研究进展进行综述。

## 2 CYP1B1 酶抑制剂研究进展

根据已发现的 CYP1B1 酶抑制剂的结构特征,可将其分为以下几大类:黄酮类、二苯乙烯类、香豆素类、生物碱类及合成的芳香族类化合物。其中,黄酮类及二苯乙烯类化合物是近期研究的热点。

### 2.1 黄酮类化合物

黄酮(flavonoid)是一大类具有 2-苯基色原酮母核的化合物,可分为黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、二氢黄酮醇、异黄酮、黄烷醇、查儿酮及花青素等几大类。大量的研究表明,作为 E2 的结构类似物,黄酮类化合物可以影响 CYP1B1 酶的活性。早期的体内研究表明,给大鼠灌服黄酮类化合物,可抑制由 B[a]P 或 DMBA 引起的肿瘤生长<sup>[25-26]</sup>。对于 CYP1 酶的抑制作用,被认为是黄酮类化合物产生化学预防作用的原因之一。

在黄酮母核上不同位置引入羟基(14),例如在 3 位、5 位、7 位及 5,7 位,可有效增加对 CYP1B1 的抑制作用,IC<sub>50</sub> 值从原来的 0.6 μM 分别降至 0.09 μM、0.21 μM、0.25 μM、0.27 μM<sup>[27]</sup>。进一步的研究发现,在 5,7-二羟基黄酮分子骨架的 3' 或 4' 位引入甲氧基后,化合物对 CYP1B1 酶的抑制活性和选择性均增加<sup>[28,29]</sup>。4'-甲氧基-5,7-二羟基黄酮对 CYP1B1 酶的抑制强度是相应 4'-羟基化合物的两倍多(IC<sub>50</sub> 值分别为 12 μM 和 25 μM)<sup>[28]</sup>。

Liu 等以丙炔基取代的羟基黄酮为原料,合成了一系列的吡喃黄酮类化合物<sup>[30]</sup>。体外的酶抑制活性研究表明,这一系列化合物都对 CYP1B1 酶具有一定的选择性。其中,5-羟基-7,8-吡喃黄酮(15)对 CYP1B1 酶显示了最强的酶抑制活性。

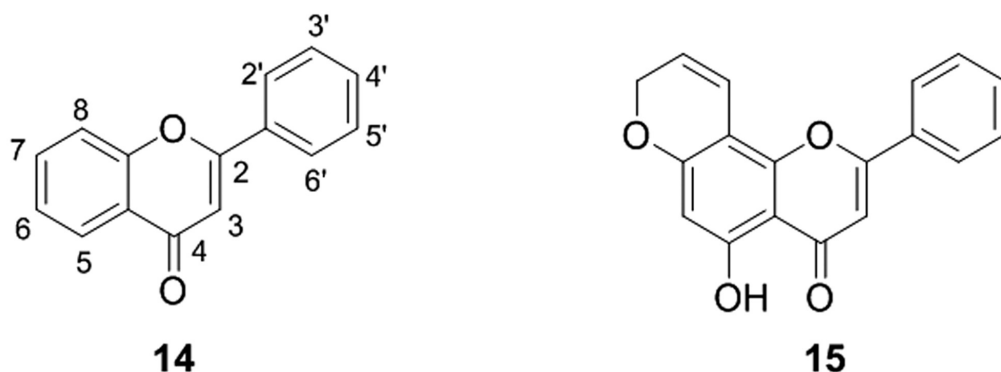


图 4 黄酮类和吡喃黄酮类 CYP1B1 酶抑制剂的结构

Fig.4 Chemical structures of flavonoids as CYP1B1 inhibitors

根据先导物 α-萘黄酮与酶的晶体结构模型,Cui 等设计并合成了萘环上 6,7 及 10 位甲氧基取代的 α-萘黄酮衍生物<sup>[31]</sup>。化合物的酶抑制活性测定结果表明,萘环上 6,7 及 10 位引入甲氧基,可显著增加化合物对酶的抑制活性与选择性。同时,α-萘黄酮类化合物 B 环上一价电子等排体的类型及连接位置对

化合物的活性也有显著影响。B 环含有羟基及苄氧基的化合物,其抑制活性较先导物显著降低;而在 B 环上引入氟或氯,化合物对 CYP1B1 酶的抑制强度及选择性均升高,取代位置相同时,氟优于氯。在所合成的化合物中,3'-氟-6,7,10-三甲氧基-α-萘黄酮(16)为已报道的具有最强酶抑制活性的化合物。其

抑制 CYP1B1 酶的 IC<sub>50</sub> 值仅为 0.043 nM, 是对 CYP1A1 及 CYP1A2 酶抑制活性的 267 和 853 倍。

同时,为解决萘黄酮类化合物较差的水溶性,Cui 等合成了化合物 16(图 5)相应的  $\alpha$ -萘黄酮醇,并在黄酮醇的羟基上引入羟基烷基醇侧链并与氨基酸成酯制备其水溶性的盐酸盐,得到稳定性高、水溶性好、活性强的 CYP1B1 酶抑制剂 17<sup>[31]</sup>。水溶性好的  $\alpha$ -萘黄酮醇氨基酸酯衍生物(17)进行了细胞水平的

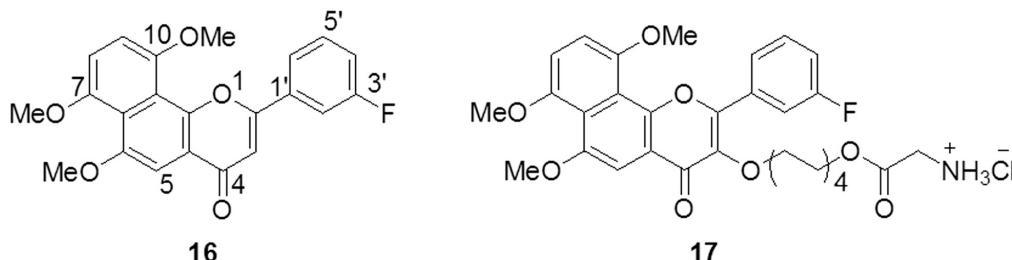


图 5 6,7,10-三甲氧基- $\alpha$ -萘黄酮类 CYP1B1 酶抑制剂的结构

Fig. 5 Chemical structures of synthetic 6,7,10-trimethoxy- $\alpha$ -naphthoflavones as CYP1B1 inhibitors

## 2.2 二苯乙烯类化合物

天然二苯乙烯类化合物是具有反式-1,2-二苯乙烯分子骨架的一类化合物,在结构上与 E2 具有一定的相似性(图 6);他们具有多种生物学活性,其中包括预防肿瘤发生和抑制肿瘤细胞增殖的作用<sup>[32,33]</sup>。与 CYP1 酶的相互作用是这些化合物产生抗肿瘤作用的原因之一。

白藜芦醇(resveratrol,18)是一个具有化学防护作用的天然产物,对 CYP1B1 及 CYP1A1 酶的抑制活性较强(IC<sub>50</sub> 值分别为 1.4  $\mu$ M 和 23  $\mu$ M),而对 CYP1A2 酶的抑制作用较弱(IC<sub>50</sub>=1.1 mM)。它在实验动物体内可拮抗多环芳烃受体(AhR)与配体的结合,预防由多环芳烃类前致癌物引发的肿瘤<sup>[34]</sup>。

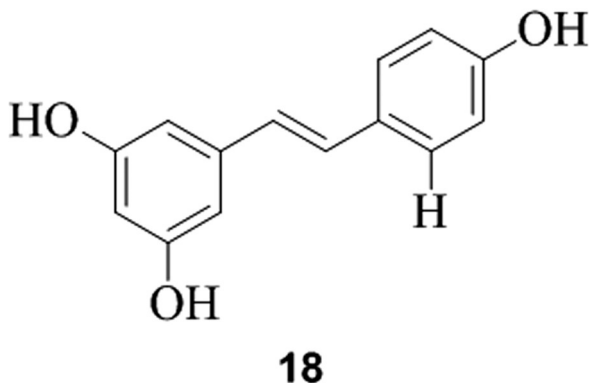


图 6 天然二苯乙烯类 CYP1B1 酶抑制剂白藜芦醇的结构

Fig. 6 Chemical structures of naturally occurring trans-stilbenes as CYP1B1 inhibitors

为寻找对 CYP1B1 酶具有强抑制活性和高选择性的化合物,我们将  $\alpha$ -萘黄酮(19)的结构和二苯乙烯类化合物(20)的结构合并,并通过 Horner-Emmons 反应合成了一系列  $\alpha$  及  $\beta$  型反式萘苯乙炔类化合物<sup>[35]</sup>。酶抑制活性测定的结果表明, $\alpha$ -(E)-4,5,8-三甲氧基萘苯乙炔类化合物(21 和 22)较相应的  $\beta$ -(E)-1,4,5,8-四甲氧基萘苯乙炔类(24 和 25)及  $\beta$ -(E)-1,4,8-三甲氧基萘苯乙炔类化合物(26 和 27)显示了更强的 CYP1B1 酶抑制活性;同时,苯环一侧的取代基类型对化合物的酶抑制活

逆转肿瘤细胞对多西紫杉醇耐药性研究。结果表明,对多西紫杉醇耐药的 MCF-7 乳腺癌细胞中 CYP1B1 酶高表达,化合物(17)能够显著克服因 CYP1B1 酶高表达所引起的多西紫杉醇耐药,在 10  $\mu$ M 浓度下,抑制剂可使细胞对多西紫杉醇的敏感性增加 5.52 倍;而抑制剂本身对细胞生长无影响。这为解决因 CYP1B1 酶引起的肿瘤耐药性提供了一条新的思路。

性也有较大影响。当苯环一侧具有 3,4,5-三甲氧基或 4-甲氧基时,化合物对 CYP1B1 酶的抑制活性显著降低;相反,当苯环上连有 2'-甲氧基时,化合物对于 CYP1B1 及 CYP1A1 的酶抑制活性均升高。在所合成的化合物中,(E)-4,5,8-三甲氧基-1-(4-氟苯乙炔基)萘(23)显示了最强的 CYP1B1 酶抑制活性,IC<sub>50</sub> 值仅为 0.31 nM,远高于先导物  $\alpha$ -萘黄酮(IC<sub>50</sub>=1.3 nM)。

## 2.3 香豆素类化合物

香豆素是具有苯并  $\alpha$ -吡喃酮基本骨架的一类化合物,在植物中分布广泛,也是食物中的常见成分。早期的研究表明,天然香豆素类化合物可以在实验动物体内有效预防前致癌物引起的肿瘤<sup>[36,37]</sup>。

简单香豆素对于 DMBA 引起的大鼠乳腺癌具有中等强度的抑制作用,同时它可以预防因 B[a]P 诱发的大鼠胃部肿瘤生成<sup>[37]</sup>。Liu 等以炔丙基取代的羟基香豆素为原料合成了 7,8-吡喃香豆素、7,8-呋喃香豆素、7,8-吡啶香豆素等衍生物,这些化合物对 CYP1B1 酶都有一定的抑制作用,其中化合物(28)显示了最强的 CYP1B1 抑制作用<sup>[38]</sup>。

## 2.4 生物碱类化合物

生物碱是含有负氧化态氮原子、存在于生物有机体中的环状化合物,具有显著的药理活性。

Chang 等<sup>[39]</sup>研究了原小檗碱类生物碱黄连素(29)、黄藤素(30)、药根碱(31)对 CYP1 酶亚家族的不同类型的抑制作用,指出原小檗碱类生物碱对 CYP1A1.1 和 CYP1B1.1 有较强的抑制作用,而对 CYP1A2.1 几乎没有抑制作用,其中黄连素是对 CYP1B1 酶最强而且选择性最好的抑制剂,Ki 值达到了 44nM。

进一步的研究发现<sup>[40]</sup>,黄连素可有效地抑制由不同类型的 CYP1B1 酶催化的雌二醇 4 位羟基化,该现象在 CYP1B1 酶高表达的肿瘤中尤为明显。

## 2.5 合成的芳香族化合物

合成的芳香族化合物是一大类具有芳香性的不饱和碳氢化合物,其中含有乙烯基及炔基的芳香族化合物是 CYP1B1 酶的强抑制剂。

Shimada 等合成了一系列芳香族化合物,并测定了它们对

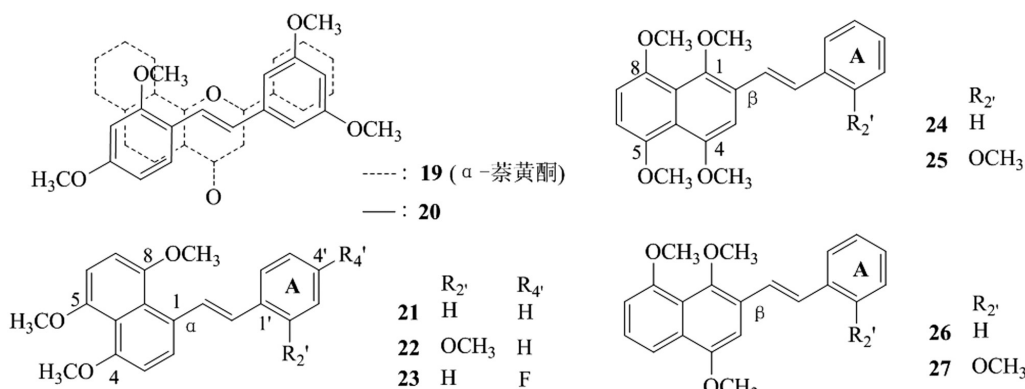


图 7 新型萘苯乙烯类 CYP1B1 酶抑制剂的结构(文献 6)

Fig 7 Chemical structures of new styrylnaphthalenes as CYP1B1 inhibitors

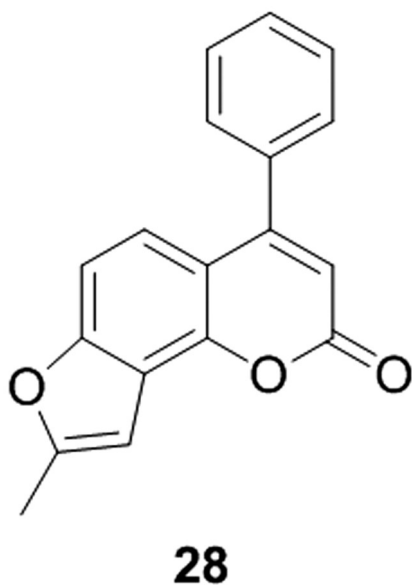


图 8 新型香豆素类 CYP1B1 酶抑制剂的结构

Fig. 8 Chemical structures of new coumarin as CYP1B1 inhibitors

重组的人 CYP1B1, CYP1A1 及 CYP1A2 酶的抑制活性<sup>[41]</sup>。其中, 苊(32, 图 10)对 CYP1B1 显示了最强的酶抑制活性,  $IC_{50}$  值仅为 2 nM。它对 CYP1B1 酶的抑制活性是对 CYP1A2 酶的 3.5 倍, 是对 CYP1A1 酶的 20 倍多。两个单乙炔基取代的芳烃(33 和 34)也是 CYP1B1 酶的强抑制剂, 抑制该酶介导的 EROD 活性的  $IC_{50}$  值分别为 30 nM 和 75 nM。在所合成化合物中, 1-(1-丙炔基)苊(35)及 2-(1-丙炔基)菲(36)是对 CYP1A1 酶介导的 EROD 具有最强抑制活性的化合物 ( $IC_{50}$  值分别为 3 nM 和 2 nM), 其次是 4-(1-丙炔基)联苯(37),  $IC_{50}$  值为 11 nM。构效关系研究表明, 含有丙炔基团的化合物对 CYP1A1 酶具有选择性, 而 CYP1B1 酶的选择性抑制剂则含有乙炔基。苯并蒽(38)及菲(39)是 CYP1A2 酶的强抑制剂, 同时也是该酶的选择性抑制剂。

关于这些多环芳香烃类化合物抑制 CYP1 酶的作用机理研究表明, 化合物 1-(1-丙炔基)苊(35)和 4-(1-丙炔基)联苯(37)是酶的自杀性抑制剂, 它们与酶的相互作用包括了乙炔基团的活化及活化后的自由基与铁原子或卟啉基团形成共价物的过程<sup>[42]</sup>。

### 3 总结及展望

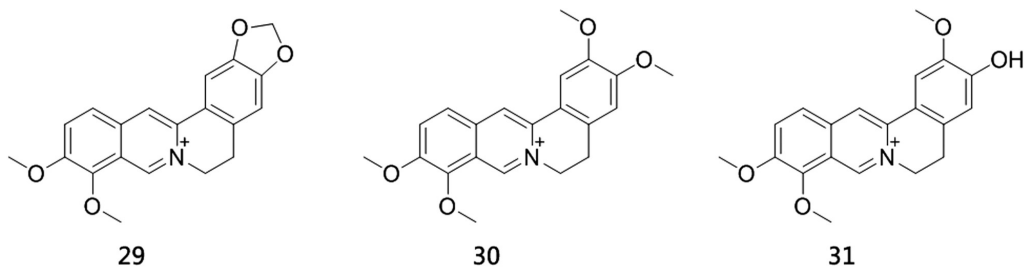


图 9 原小檗碱类 CYP1B1 酶抑制剂的结构

Fig. 9 Chemical structures of protoberberines as CYP1B1 inhibitors

CYP1B1 酶能够催化外源性前致癌物的代谢活化, 并在 17- $\beta$ -雌二醇(E2)诱导的乳腺癌的发生发展中起了关键性作用。该酶在肿瘤组织中特异性的高表达, 是肿瘤细胞产生耐药性的一个原因。因此, 该酶的抑制剂在肿瘤预防及克服肿瘤耐药药中都具有非常重要的意义。

自然界存在的 CYP1B1 酶抑制剂如黄酮类及二苯乙烯类化合物, 对酶的抑制活性弱且选择差, 但作为饮食中的一个组成部分, 可用于肿瘤预防。 $\alpha$ -萘黄酮及其衍生物作为合成的黄酮类化合物, 对 CYP1B1 酶有强的抑制活性及选择性。其中, 化

合物 17<sup>[31]</sup>可以显著克服 CYP1B1 酶高表达的肿瘤细胞对多西紫杉醇产生的耐药现象, 同时表现出良好的成药性, 有进一步研究的价值。

天然产物是 CYP1B1 酶抑制剂的主要来源, 而大部分已证实的 CYP1B1 抑制剂都是通过随机筛选的方法得到, 根据酶与配体共结晶的结构并结合计算机辅助药物设计手段来发现新型 CYP1B1 抑制剂, 是研究的重要方向。目前研究出的 CYP1B1 酶抑制剂可能激活多环芳香烃受体<sup>[38]</sup>, 从而导致 CYP1B1 的高表达, 发现具有高选择性抑制作用而不影响多环芳香烃受体

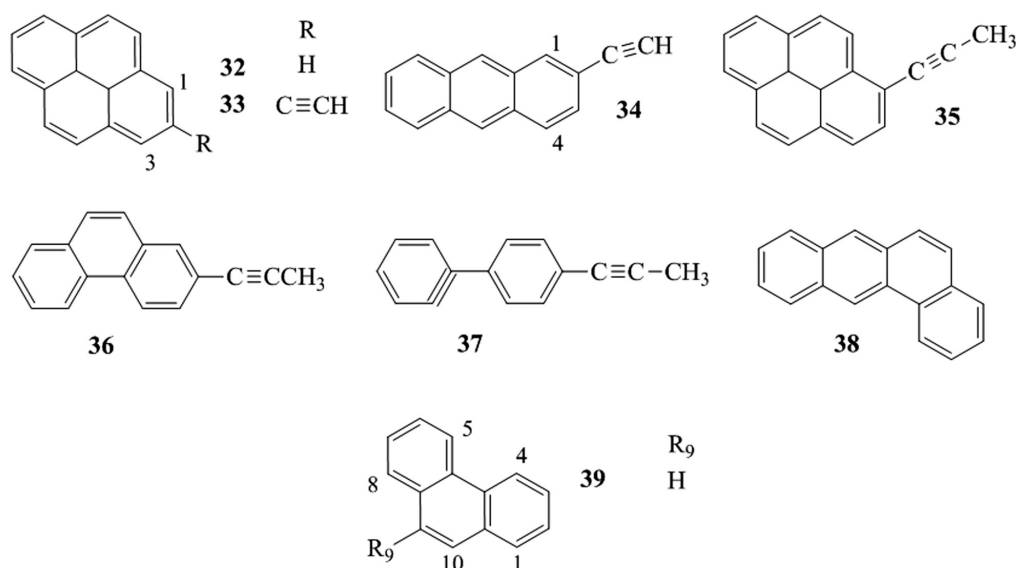


图 10 合成的芳香族 CYP1 酶抑制剂

Fig. 10 Chemical structures of synthetic aromatics as CYP1 inhibitors

路径的新型 CYP1B1 酶抑制剂是研究的新方向。

综上,本文综述了近二十年已报道的 CYP1B1 酶高选择性抑制剂,为发现具有肿瘤预防及可逆转肿瘤耐药的酶抑制剂具有指导意义。

致谢:

本研究论文得到上海市科学技术委员会成果转化项目(12431900602, 15431900700)及中国博士后科学基金项目(2014M561479)的资助。

#### 参考文献(References)

- [1] Bernard W, Christopher P. World Cancer Report [R]. World Health Organization, 2014
- [2] Yue H, Yun Y, Gao R, et al. Winter polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-bound particulate matter (PM) from peri-urban North China promotes lung cancer cell metastasis [J]. Environmental science & technology, 2015, 49(24): 14484-14493
- [3] Liao LM, Hofmann JN, Kamangar F, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of gastric cancer in the Shanghai Women's Health Study [J]. International journal of molecular epidemiology and genetics, 2014, 5(3):140-144
- [4] White AJ, Chen J, McCullough LE, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-DNA adducts and breast cancer: modification by gene promoter methylation in a population-based study [J]. Cancer causes & control, 2015, 26(12): 1791-1802
- [5] Riganti C, Mini E, Nobili S. Editorial: Multidrug Resistance in Cancer: Pharmacological Strategies from Basic Research to Clinical Issues[J]. Frontiers in oncology, 2015, 5: 1-3
- [6] Cui J, Li S. Inhibitors and prodrugs targeting CYP1: a novel approach in cancer prevention and therapy [J]. Current medicinal chemistry, 2014, 21(5): 519-552
- [7] Nebert DW, Dalton TP. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis[J]. Nature reviews cancer, 2006, 6(12): 947-960
- [8] Spyrou I, Sifakis S, Ploumidis A, et al. Expression profile of CYP1A1 and CYP1B1 enzymes in endometrial tumors [J]. Tumor biology, 2014, 35(10): 9549-9556
- [9] Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human [J]. Cancer letters, 2005, 227(2): 115-124
- [10] Go RE, Hwang KA, Choi KC. Cytochrome P450 1 family and cancers [J]. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2015, 147: 24-30
- [11] Guengerich FP, Chun YJ, Kim D, et al. Cytochrome P450 1B1: a target for inhibition in anticarcinogenesis strategies [J]. Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis, 2003, 523: 173-182
- [12] Shimada T, Gillam EMJ, Oda Y, et al. Metabolism of benzo [a] pyrene to trans-7, 8-dihydroxy-7, 8-dihydrobenzo [a] pyrene by recombinant human cytochrome P450 1B1 and purified liver epoxide hydrolase[J]. Chemical research in toxicology, 1999, 12(7): 623-629
- [13] Conney AH. Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons: GHA Clowes Memorial Lecture [J]. Cancer research, 1982, 42 (12): 4875-4917
- [14] Shimada T, Fujii-Kuriyama Y. Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogens by cytochromes P450 1A1 and 1B1 [J]. Cancer science, 2004, 95(1): 1-6
- [15] Ju W, Yang S, Ansede JH, et al. CYP1A1 and CYP1B1-Mediated Biotransformation of the Antitrypanosomal Methamidoxime Prodrug DB844 Forms Novel Metabolites Through Intramolecular Rearrangement[J]. Journal of pharmaceutical sciences, 2014, 103(1): 337-349
- [16] 刘媛媛, 孙华威, 刘志野. 紫杉醇对子宫内腺癌细胞 CYP1B1 基因表达的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(3): 84-85
- [17] Liu Yuan-yuan, Sun Hua-wei, Liu Zhi-ye. Effect of Paclitaxel on CYP1B1 expression of Endometrial Carcinoma Cell Lines [J]. Heilongjiang medicine and pharmacy, 2015, 38(2): 84-86
- [17] Zordoky BNM, El-Kadi AOS. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and  $\beta$ -naphthoflavone induce cellular hypertrophy in H9c2 cells by an aryl hydrocarbon receptor-dependant mechanism [J]. Toxicology in vitro, 2010, 24(3): 863-871

- [18] Elbekai RH, Korashy HM, Wills K, et al. Benzo [a] Pyrene, 3-Methylcholanthrene and  $\beta$ -Naphthoflavone Induce Oxidative Stress in Hepatoma Hepa 1c1c7 Cells by an AHR-dependent Path way[J]. Free radical research, 2004, 38(11): 1191-1200
- [19] Muto T, Watanabe T, Moto M, et al. Time course of expression of 7,12-dimethylbenz [a] anthracene-induced CYP1A1 and CYP1B1 mRNA and protein in rat liver [J]. Journal of toxicologic pathology, 2003, 16(4): 287-290
- [20] Nebert DW, Dalton TP, Okey AB, et al. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer[J]. Journal of biological chemistry, 2004, 279(23): 23847-23850
- [21] Murray GI, Taylor MC, McFadyen MCE, et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1 [J]. Cancer research, 1997, 57(14): 3026-3031
- [22] McFadyen MCE, Melvin WT, Murray GI. Cytochrome P450 CYP1B1 activity in renal cell carcinoma[J]. British journal of cancer, 2004, 91(5): 966-971
- [23] McFadyen MCE, Cruickshank M E, Miller ID, et al. Cytochrome P450 CYP1B1 over-expression in primary and metastatic ovarian cancer[J]. British journal of cancer, 2001, 85(2): 242-246
- [24] Buters JTM, Sakai S, Richter T, et al. Cytochrome P450 CYP1B1 determines susceptibility to 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene-induced lymphomas [J]. Proceedings of the national academy of sciences, 1999, 96(5): 1977-1982
- [25] Le Bon AM, Siess MH, Suschetet M. Inhibition of microsome-mediated binding of benzo [a] pyrene to DNA by flavonoids either in vitro or after dietary administration to rats [J]. Chemico-biological interactions, 1992, 83(1): 65-71
- [26] Verma AK, Johnson JA, Gould MN, et al. Inhibition of 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-and N-nitrosomethylurea-induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin [J]. Cancer research, 1988, 48(20): 5754-5758
- [27] Shimada T, Tanaka K, Takenaka S, et al. Structure-function relationships of inhibition of human cytochromes P450 1A1, 1A2, 1B1, 2C9, and 3A4 by 33 flavonoid derivatives [J]. Chemical research in toxicology, 2010, 23(12): 1921-1935
- [28] Takemura H, Itoh T, Yamamoto K, et al. Selective inhibition of methoxyflavonoids on human CYP1B1 activity [J]. Bioorganic & medicinal chemistry, 2010, 18(17): 6310-6315
- [29] Androustopoulos VP, Papakyriakou A, Vourloumis D, et al. Comparative CYP1A1 and CYP1B1 substrate and inhibitor profile of dietary flavonoids [J]. Bioorganic & medicinal chemistry, 2011, 19(9): 2842-2849
- [30] Liu J, Taylor SF, Dupart PS, et al. Pyranoflavones: a group of small-molecule probes for exploring the active site cavities of cytochrome P450 enzymes 1A1, 1A2, and 1B1[J]. Journal of medicinal chemistry, 2013, 56(10): 4082-4092
- [31] Cui J, Meng Q, Zhang X, et al. Design and Synthesis of New  $\alpha$ -Naphthoflavones as Cytochrome P450 (CYP) 1B1 Inhibitors to Overcome Docetaxel-resistance Associated with CYP1B1 Overexpression[J]. Journal of medicinal chemistry, 2015, 58(8): 3534-3547
- [32] Rimando AM, Suh N. Biological/chemopreventive activity of stilbenes and their effect on colon cancer [J]. Planta medica, 2008, 74(13): 1635
- [33] Rimando AM, Cuendet M, Desmarchelier C, et al. Cancer chemopreventive and antioxidant activities of pterostilbene, a naturally occurring analogue of resveratrol[J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2002, 50(12): 3453-3457
- [34] Casper RF, Quesne M, Rogers IM, et al. Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity[J]. Molecular pharmacology, 1999, 56(4): 784-790
- [35] 呼达古拉, 崔家华, 张旭, 等. 苯乙烯基萘类化合物的合成及其 CYP1B1 酶抑制活性研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2013, 23(004): 262-270
- Hu Da-gu-la, Cui Jia-hua, Zhang Xu, et al. Synthesis and Synthesis of styrylnaphthalenes as potent inhibitors of CYP1B1[J]. Chinese journal of medicinal chemistry, 2013, 23(004): 262-270
- [36] Feuer G, Kellen JA, Kovacs K. Suppression of 7, 12-Dimethylbenz ( $\alpha$ ) Anthracene-Induced Breast Carcinoma by Coumarin in the Rat[J]. Oncology, 1976, 33(1): 35-39
- [37] Wattenberg LW, Lam LKT, Fladmoe AV. Inhibition of chemical carcinogen-induced neoplasia by coumarins and  $\alpha$ -angelicalactone [J]. Cancer research, 1979, 39(5): 1651-1654
- [38] Liu J, Pham PT, Skripnikova EV, et al. A Ligand-Based Drug Design. Discovery of 4-Trifluoromethyl-7, 8-pyranocoumarin as a Selective Inhibitor of Human Cytochrome P450 1A2 [J]. Journal of medicinal chemistry, 2015, 58(16): 6481-6493
- [39] Lo SN, Chang YP, Tsai KC, et al. Inhibition of CYP1 by berberine, palmatine, and jatrorrhizine: Selectivity, kinetic characterization, and molecular modeling[J]. Toxicology and applied pharmacology, 2013, 272(3): 671-680
- [40] Chang YP, Huang CC, Shen CC, et al. Differential inhibition of CYP1-catalyzed regioselective hydroxylation of estradiol by berberine and its oxidative metabolites [J]. Drug metabolism and pharmacokinetics, 2015, 30(5): 374-383
- [41] Shimada T, Yamazaki H, Foroozesh M, et al. Selectivity of polycyclic inhibitors for human cytochrome P450s 1A1, 1A2, and 1B1 [J]. Chemical research in toxicology, 1998, 11(9): 1048-1056
- [42] Shimada T, Murayama N, Okada K, et al. Different mechanisms for inhibition of human cytochromes P450 1A1, 1A2, and 1B1 by polycyclic aromatic inhibitors [J]. Chemical research in toxicology, 2007, 20(3): 489-496