

微粒体环氧水解酶与相关疾病的研究进展

陈希西^{1,2}, 孙雨颀², 杨延泽², 黄宇虹^{1*}, 吕春晓^{1*} (1.天津中医药大学第二附属医院临床药理中心, 天津 300250; 2.天津中医药大学, 天津 301617)

摘要: 微粒体环氧水解酶(microsomal epoxide hydrolase, EPHX1)是一种进化高度保守的生物转化酶, 基因编码提示其具有遗传多态性, 因此 *EPHX1* 基因有多种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), 其中有 2 种常见 SNP(*rs1051740* 与 *rs2234922*)可以导致酶活性发生变化。EPHX1 在功能上还具有广泛的底物选择性, 可生物活化胆固醇等多种底物, 并参与异源物质的代谢以达到解毒的作用, 还可通过催化作用激活多环芳烃的致癌性而诱发癌变。因此, *EPHX1* 基因结构、分布、多态性、生理功能与人类多种疾病息息相关。本文将对 *EPHX1* 基因及与之相关疾病的关键点总结归纳, 为 *EPHX1* 基因进一步研究提供参考。

关键词: 微粒体环氧水解酶; 基因; SNP; 生理功能; 疾病

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)23-3037-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.23.021

引用本文: 陈希西, 孙雨颀, 杨延泽, 等. 微粒体环氧水解酶与相关疾病的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 3037-3044.

Research Progress of Microsomal Epoxy Hydrolase and Related Diseases

CHEN Xixi^{1,2}, SUN Yujie², YANG Yanze², HUANG Yuhong^{1*}, LYU Chunxiao^{1*} (1.Department of Clinical Pharmacology, The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China; 2.Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

ABSTRACT: Microsomal epoxy hydrolase(EPHX1) is an evolutionary highly conserved bioconvertase. The genetic code suggests that it has genetic polymorphism. Therefore, the *EPHX1* gene has a variety of single nucleotide polymorphism(SNP), which there are two common SNP(*rs1051740* and *rs2234922*) and lead to changes in enzyme activity. *EPHX1* also has a wide range of substrate selectivity in function. It can biologically activate a variety of substrates, such as cholesterol, and participate in the metabolism of heterologous substances to achieve detoxification. It can also activate the carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons through catalysis to induce cancer. Therefore, *EPHX1* gene structure, distribution, polymorphism, and physiological function are related to multiple human diseases. This article will summarize the key points of *EPHX1* gene and related diseases, then provide reference for further research of *EPHX1* gene.

KEYWORDS: microsomal epoxyhydrolase; gene; SNP; physiological function; disease

微粒体环氧化物水解酶(microsomal epoxide hydrolase, EPHX1)又称为 mEH、EPHX、EPOX 或 HYL1;是 α/β -水解酶折叠环氧 EH 家族成员^[1], 哺乳动物的环氧水解酶(EH)可分为 2 类, 为 EPHX1 和可溶性环氧水解酶(soluble epoxy hydrolase, EPHX2), 免疫反应对应分子量分别为 50 kDa 和 62.5 kDa 的蛋白质。

EPHX1 是进化上高度保守的代谢酶, 具有广泛的底物选择性, 可在代谢过程中参与内源性和外源性环氧化物以及中间产物的水解。环氧化物

一直被认为是药物或环境化学物质中最具毒理学活性的形式, EPHX1 可促进环氧化物水解成反式二氢二醇^[2], 进而从体内消除, 在维持细胞^[3]的内部环境和正常功能方面发挥着关键作用。EPHX1 在体内分布广泛, 但在各组织细胞中分布不均。由于其分布、表达活性和遗传变异的非一致性, 使得 EPHX1 可能与人类的多种病理、生理活动密切相关。因此明确 EPHX1 在人类健康和疾病发展中发挥的作用十分重要。本文在肝脏疾病、心脑血管疾病及肿瘤 3 方面较系统地将 *EPHX1* 基因的结构、生

基金项目: 国家自然科学基金项目(81803930)

作者简介: 陈希西, 女, 硕士生 Tel: (022)60637919 E-mail: chenc920202@163.com *通信作者: 黄宇虹, 女, 博士, 教授, 博导 Tel: (022)60637918 E-mail: hyh101@126.com 吕春晓, 女, 博士, 助理研究员 Tel: (022)60637919 E-mail: lvchunxiao1989@163.com

理功能及该基因与疾病关系的研究现状进行归纳和总结, 以期为 EPHX1 的后续研究提供参考。

1 基因调控

人 *EPHX1* (ID:2052) 位于 1 号染色体(1q42.12) 上, 由 9 个外显子组成, 跨度约 35 kb^[3]。 *EPHX1* 编码 455 个残基的蛋白质, 其活性位点由“催化三联体”组成, 包括 Asp226、Glu404 和 His431^[4]。虽然 EPHX1 的三维(3D)蛋白质结构仍然不明确, 但从真菌黑曲霉中确定了一种密切同源酶的四级结构^[2]。Waterhouse 等^[5]通过 SWISS-MODEL 存储库明确了 Thr333 的位置(图 1A)。其中错义的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) 导致关键的氨基酸取代, 从而形成基因多态性, *EPHX1* 基因编码提示其具有遗传多态性, 例如 SNP *rs2854451*、*rs3738047*、*rs2234922* 和 *rs1051741*。目前已知 *EPHX1* 基因有多种 SNP, 其中 2 种较常见, 可以导致酶活性发生变化, 进而影响其在人体的生理功能的多态性: 一种为 SNP *rs1051740*(T>C Tyr113His), 位于基因的外显子 3, 使酶活性降低约 50%(慢等位基因); 另一种为 SNP *rs2234922*(A>G His139Arg), 位于外显子 4, 导致酶活性增加了 25%(快速等位基因)^[6]。

EPHX1 基因的调控机制十分复杂, 取决于近端启动子及与其结合的转录因子。近侧 E1 启动子是首先在肝脏中可以驱动选择性调控表达 EPHX1 的启动子^[7]。为了评估其可能存在的其他调控机制, 1988 年首次分离出人类 EPHX1 的互补脱氧核糖核酸(complementary DNA, cDNA), 后有学者用 5'-DNA 末端快速扩增(5'-Rapid Amplification of cDNA Ends, 5'-RACE)方法^[8], 鉴定出另一种启动子——位于 E1 外显子的 15 kb 的上游启动子 E1b(图 1B), 证实 EPHX1 转录体的表达受到不同的组织特异性调控, 而 E1 为主要驱动因子, E1b 可作为替代的启动子区域; 同时发现 E1 启动子仅在肝脏中表达, 而 E1b 的启动子在其他组织中(除外周血白细胞外)都表达。对转录因子的研究发现, GATA-4、C/EBP α -NF/Y、HNF-4 α /CAR/RXR/PSF 组成的复合物和聚合酶-1(PARP-1)主要介导了 EPHX1 中的 E1 启动子的转录调控^[9](图 1C)。而对于 E1b 启动子的转录调控, Su 等^[10]发现 Sp1/Sp3 位点可能是影响 E1b 启动子转录调控的关键位点。

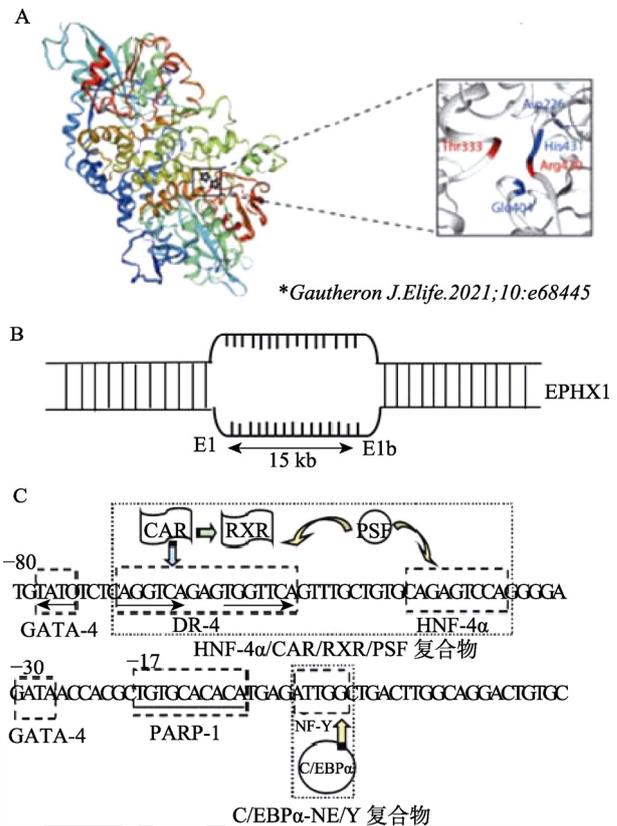


图 1 人 *EPHX1* 基因的 3D 结构、基因启动子 E1 与 E1b 位置示意图和近端启动子的核苷酸序列图

A—人 *EPHX1* 基因的 3D 结构(同源酶四级结构); B—*EPHX1* 基因启动子 E1 与 E1b 位置示意图; C—*EPHX1* 近端启动子的核苷酸序列(-80/+20)。

Fig. 1 Diagrams of 3D structure of human *EPHX1* gene, promoter E1 and E1b position, and nucleotide sequence of proximal promoter

A—3D structure of human *EPHX1* gene (quaternary structure of homologous enzyme); B—*EPHX1* gene promoter E1 and E1b position diagram; C—nucleotide sequence of *EPHX1* proximal promoter (-80/+20).

2 分布

人 EPHX1 的活性水平在个体和组织之间存在很大差异。Morisseau 等^[11]比较各组织提取物中的 EPHX1 浓度, 发现在肝脏、肾上腺、肺、胰腺和睾丸中浓度较高。EPHX1 的表达几乎在所有组织中均可检测到, 但表达水平却有显著的组织选择性, 例如在肝细胞、卵巢和睾丸中可检测到高表达的酶活性^[3], 而在包括心脏在内的其他组织中均以较低水平表达。此外, 在特定的组织中, *EPHX1* 的表达也因细胞类型不同而有所差异。例如, 在肝脏中, *EPHX1* 在肝细胞中高表达, 但在内皮细胞中以低水平表达。

3 肝病

3.1 生理功能

由于 EPHX1 在人体内分布广泛, 决定了它广

泛的底物选择性。EPHX1 最先是1970 年从兔肝脏中纯化得出, 随后人肝脏中表征出人 EPHX1, 发现该酶在肝脏中发挥着重要作用^[2]。EPHX1 是一种双功能蛋白, 在肝脏中, EPHX1 参与许多生理过程, 包括内源性脂质代谢的调节和异源物质的排毒作用。EPHX1 还可以代谢多种内源性脂肪酸环氧化物, 将其代谢为具有生物活性的环氧脂肪酸(epoxy fatty acid, EpFA)^[12]。并通过代谢 EpFA, 在细胞稳态的关键信号通路中发挥关键作用^[13]。有研究发现 EPHX1 可以通过调节肝细胞的钠依赖性转运体或平滑内质网(smooth endoplasmic reticulum, SER)囊泡系统来介导胆汁酸向肝细胞转运^[14]。另外 EPHX1 可以催化环氧化物水解, 使其产生具有较低反应性和较高水溶性的二氢二醇, 从而发挥其关键的解毒功能。同时 EPHX1 是一种多蛋白还原酶复合物的主要功能成分, 负责维生素 K1 的氧化还原活性^[2]。

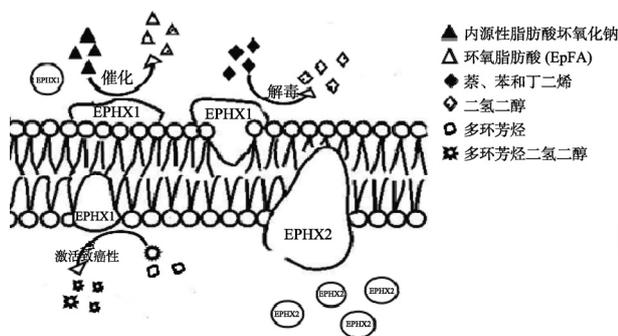


图 2 EPHX1 于体内参与代谢示意图

Fig. 2 EPHX1 participates in metabolism in the body

3.2 对肝脏疾病的影响

结合 EPHX1 的生理功能, 任何影响蛋白质水平和之后 EPHX1 酶活性的异常变化都可能成为与疾病相关的危险因素^[15]。EPHX1 的转录和分布的差异性及其在肝细胞中的功能与肝脏疾病的发生发展密切相关。Wong 等^[16]首次提出 EPHX1 基因型在酒精性肝病风险中的作用, 而后 Bhaskar 等^[17]证实携带 *rs1051740* 和 *rs2234922* SNP 的 EPHX1 低活性双型等位基因与酒精依赖之间存在显著关联。Kim 等^[18]在 EPHX1 *rs1051740* 或 *rs2234922* SNP 状态不同的受试者中观察到人肝脏中苯代谢的改变, 进一步证实了该观点。后期研究发现, 这 2 种 EPHX1 SNP 在接触苯的工人的遗传表达和血液毒性的改变中起重要作用^[19]。接着 Chen 等^[20]发现 EPHX1 特异性结合乙肝剪接蛋白(hepatitis B

splicing protein, HBSP)会增强苯并芘在体外的致癌作用^[20]。

4 心脑血管疾病

4.1 生理功能

EPHX1 在大脑的各个区域分布广泛, 尤其是在脑特异性屏障的结构中大量表达, 如神经元^[7]、脉络丛上皮细胞和脑血管内皮细胞^[21]; 也存在于平滑肌细胞和特定的神经元群中, 如海马锥体神经元、纹状体神经元、中央杏仁核神经元和小脑颗粒细胞以及部分星形胶质细胞。EPHX1 参与大脑药物代谢, 在代谢透过血脑屏障的异种生物中发挥神经保护作用^[12]; 也可以调节神经退行性疾病中的炎症过程。脑损伤后使 EPHX1 的表达明显上调, 如在阿尔茨海默病患者的星形胶质细胞和脑组织 β -淀粉样斑块周围发现了高水平的 EPHX1。而在鼠的脑皮质星形胶质细胞中检测到的 EPHX1 和 EPHX2 的亚细胞定位差异, 可以证明它们参与脑血管功能^[21]。

EPHX1 通过水解几种类固醇环氧化物来调节内源性类固醇代谢, 以发挥其在能量代谢、应激反应(即糖皮质激素)及性发育和功能(即雄激素和雌激素)中的作用^[1]。有学者发现使用 EPHX1 抑制剂治疗后, 人卵巢中雌二醇的形成减少^[1]。Nithipatikom 等^[22]发现 EPHX1 可将内源性大麻素 2-花生四烯酰甘油(2-arachidonic glycerol, 2-AG)代谢为花生四烯酸(arachidonic acid, AA)和甘油, 在内源性大麻素的信号通路中发挥重要作用。Bosetti 等^[23]认为游离 AA 可以被环加氧酶、脂氧化酶和细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)进一步代谢为具有生物活性的类花生酸, 可能与炎症、血管舒张、血管收缩、细胞生长和迁移等生理病理过程相关。Shin 在用甲基苯丙胺治疗的小鼠中发现 EPHX1 的基因消融导致纹状体中突触体多巴胺(dopamine, DA)摄取减少, 同时与野生型小鼠相比, 伏隔核中的细胞外 DA 水平增加, 表明 mEH 是药物成瘾治疗的潜在治疗靶点^[24]。对小鼠大脑的详细研究还显示, EPHX1 有助于环氧二十碳三烯酸(epoxy eicosatrienoic acid, EET)的脑代谢, 这可能会干扰神经元信号的传递^[25]、血管舒张、心血管稳态和炎症。

4.2 对心脑血管疾病的影响

EPHX1 在心脑血管疾病中的作用是目前与其相关的病理生理学领域中最新出现的问题之一。在神经胶质瘤细胞中检测到 EPHX1 的表达证实了

其在病理性脑病中的作用,也使 EPHX1 可以作为潜在的脑肿瘤标志物^[12]。有学者发现 EPHX1 表达失调与退行性疾病(如阿尔茨海默氏病)或药物依赖等神经病理学疾病之间存在紧密联系。Liu 等^[26]发现阿尔茨海默病患者中 EPHX1 的表达有差异。Can 等^[6]首次分析 EPHX1 基因多态性与缺血性卒中风险的关系,认为至少一个等位基因的存在降低了高血压或糖尿病相关的缺血性卒中风险。Devyatkin 等^[27]通过分析 OXYS 大鼠的转录组序列数据,发现 EPHX1 与高血压有关,同时发现 EPHX1 也可能与神经退行性疾病和精神障碍相关。该团队认为 EPHX1 有可能是研究高血压与神经退行性疾病之间关系的候选基因之一,见图 3。

目前临床研究得出,EPHX1 的生化功能中对药理学的干预可以明显影响临床。卡马西平(carbamazepine, CBZ)是一种治疗癫痫和神经性疼痛的药物。El-Sherbeni 等^[28]认为 CBZ 是 EPHX1 底物之一。Daci 等^[29]通过检测 CBZ 血浆浓度发现 EPHX1 *rs1051740* 和 *s2234922* 可能影响 EPHX1 酶活性和血浆 CBZ 水平。EPHX1 *rs1051740* 会影响 CBZ 的血浆水平和治疗效果;*rs2234922* 通过增加酶的活性使血浆卡马西平-二醇/卡马西平-环氧比率(carbamazepine-diol/carbamazepine-epoxy ratio, CBZD:CBZE)增加,使卡马西平代谢加快^[30]。以上研究证实了 EPHX1 基因对 CBZ 的药动学和药效学的重要影响,有助于改善癫痫患者的个体化治疗。

5 癌症

5.1 生理功能

EPHX1 在解毒致癌化合物中的催化作用,提示了 EPHX1 在癌症发展中有一定的潜在作用。EPHX1 的催化功能是双向的,一方面可以解毒许多具有遗传毒性和致癌性的化合物,例如萘、苯和丁二烯等;另一方面 EPHX1 的催化作用激活了一些多环芳烃的致癌性,包括苯并芘或二甲基苯并蒽(dimethylbenzanthracene, DMBA)等^[12](图 3)。在体内,CYP450 先将高度亲电性环氧化物——多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH)水解为环氧化物,然后由 EPHX1 进一步水解形成多环芳烃二氢二醇^[6],这些二氢二醇可进一步氧化以产生比原始环氧化物更具有极性的二醇环氧化物,可以与细胞 DNA 和其他大分子发生共价反应,从而发生诱变和致癌作用。例如,苯并芘就是在

CYP450 和 EPHX1 的催化后与 DNA 发生反应,从而诱发癌变^[31]。因此 EPHX1 生物催化功能的平衡对于预防许多化学引发的疾病(如癌症)十分重要。

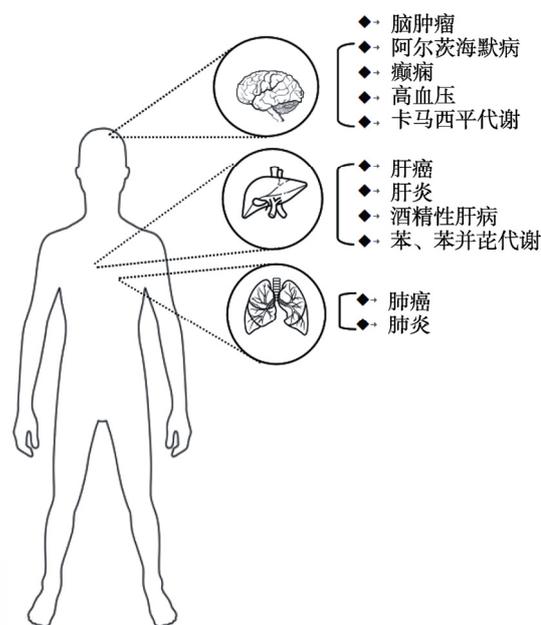


图 3 EPHX1 在体内的分布及其相关的疾病

Fig. 3 Relationship of disease and EPHX1 distribution *in vivo*

5.2 对相关癌症的影响

5.2.1 肝癌 在肿瘤的形成或肝炎感染等肝病发病过程中,EPHX1 在膜中的定位会发生变化^[32]。EPHX1 位于真核细胞的内质网(endoplasmic reticulum, ER)中,可以脱离 ER,离开细胞并出现在血液中,作为肝癌和肝炎的标志物被称为肿瘤前抗原^[33]。在感染丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的患者血清中检测到对 EPHX1 的自身抗体反应,可能是由于 HCV 的复制使 EPHX1 易位到受感染肝细胞的细胞表面和培养液中^[14],使酶活性改变,提示其具有致病性。在肝癌进展中 EPHX1 可能发挥作用,Sun 等发现正常肝细胞和肝癌组织中 EPHX1 表达为阳性,在其他肿瘤和肝转移细胞中 EPHX1 表达较少或为阴性^[34]。研究发现,人类各种癌症(包括肝癌)与 EPHX1 的低表达密切相关。Long 等^[35]验证了微核糖核酸(microribonucleic acid, miR)184 为 EPHX1 的调控因子,表达水平与原发性肿瘤中 EPHX1 的信使 RNA(messenger RNA, mRNA)水平呈负相关。EPHX1 表达降低在肝癌发病中很常见,说明 EPHX1 可能对肝癌的进展起关键作用。Sun 等^[34]认为对 EPHX1 的免疫组化可以作为肝癌的诊断工

具, 然后验证得出 EPHX1 可降低 Bel/5Fu 细胞的化疗耐药性, 可作为改善肝癌患者临床预后的新靶点。Akatsuka 等^[14]发现几个 SNP 序列与多种疾病和癌症的发病有关, 例如黄曲霉毒素 B1 相关的肝细胞癌、慢性丙型肝炎和 HCV 相关肝细胞癌。Yamashita 等^[33]发现在肝细胞质膜上的 EPHX1 对胆汁酸转运起调节作用, 且胆汁酸调节肝肿瘤的发展。

5.2.2 乳腺癌 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一^[36]。EPHX1 表达的失调与乳腺癌等多种疾病有关。国内外学者通过比较肿瘤组织中 EPHX1 的表达与疾病进展及患者预后的联系, 进一步明确了 EPHX1 在癌症发生和发展中的重要性。Coller 等^[37]发现 EPHX1 蛋白在乳腺癌等恶性肿瘤中表达, 提示了 EPHX1 与这些癌症的潜在生物学相关性。通过 200 多个与 EPHX1 在致癌物代谢中的作用及其调控的复杂性相关的研究, 明确了 EPHX1 基因变异与癌症易感性的相关联系^[12]。研究表明, EPHX1 多种 SNP 的存在可能会增加患乳腺癌的风险。同样鉴于 EPHX1 在外源毒素反应中的作用, 有学者认为 EPHX1 基因的多态性与卵巢癌的发病机制相关^[38]。Meta 分析^[25]发现 EPHX1 SNP *rs1051740* 与乳腺癌之间的关系密切。Sun 等^[34]证实了 EPHX1 蛋白在 89% 的乳腺癌患者肿瘤组织中表达, 其表达与患者预后不良密切相关。

5.2.3 肺癌 肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一。环境因素、遗传背景对肺癌患病的影响不容忽视, 例如环境暴露、致癌物代谢、基因的多态性变异都可能影响肺癌的发生发展^[25]。Taha 等^[39]在暴露于木材环境的工人中发现, EPHX1 基因中慢速(*Tyr113His*)和快速(*His139Arg*)等位基因因工人的抗氧化状态, 与超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)变化及巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)释放相关。专家发现 *Tyr113His* 慢基因降低 EPHX1 酶活性, 使肺癌等癌症的患病率增加^[15]。Fathy 等^[40]研究发现暴露于烟草烟雾环境中且携带 *Tyr113His* 慢等位基因的受试者患肺癌的风险显著增加。一项对 *rs1051740* SNP 进行的 meta 分析^[41]发现, 该 SNP 在亚洲人群中肺癌风险增加, 在白种人中却没有增加的趋势。另一 meta 分析^[6]也发现, *rs1051740* SNP 等位基因对亚洲人患肺癌的影响较大。因此, 有关烟

草暴露、EPHX1 基因变异、遗传损害和肺癌风险之间联系的证据更明确。

5.2.4 结直肠癌 结直肠癌是全球第三大常见癌症, 其发生发展可能与致癌物代谢改变有关。由于基因表达异常可能参与肿瘤的发生^[42], 因此 EPHX1 不同 SNP 对结直肠癌的影响可能有所差别。研究发现, EPHX1 *rs2234922(His139Arg)* 是引起直肠癌的危险因素; 同时 *rs1051740(Tyr113His)* 多态性也与结直肠癌的发病关系密切^[25]。Qian 等发现, 患有散发性结直肠癌的个体多为 EPHX1 *Tyr113His* 和 EPHX1 *His139Arg* 多态性患者和吸烟人群^[43]。

Liu 等^[44]经过 meta 分析得出, EPHX1 *Tyr113His* 多态性与散发性结直肠癌(sporadic colorectal cancer, SCRC)风险无关, 而 EPHX1 *His139Arg* 多态性与 SCRC 患病风险降低相关。Fernandes 等^[45]却发现 EPHX1 *Tyr113His* 和 EPHX1 *His139Arg* 多态性与 SCRC 风险无关; 由于实验结论的差异性, Fernandes 进一步研究发现 EPHX1 的基因多态性对癌症风险的影响因研究人种而异。由于观察分析不同的种族构成、纳入标准、原始研究的质量、选择偏倚和研究样本量可能导致差异。

6 其他疾病

EPHX1 的基因多态性导致其在人体组织内表达的特异性, 特别是在全身激素调节方面, 在肝细胞中发现胰岛素正调节 EPHX1 表达, 胰高血糖素负调节 EPHX1 表达。研究发现, 2 型糖尿病和胰岛素抵抗患者的 EPHX1 SNP *rs1051740*, 则患病风险增加^[1]。EPHX1 在生殖生理学中也发挥重要作用: EPHX1 在卵泡细胞中表达, 在月经周期中受孕激素的调节, 同时保护细胞免受输卵管中的氧化应激^[1]; EPHX1 *rs1051740* 和 *rs2234922* SNP 的调节, 可导致胎盘异常和先兆子痫发育的胎盘氧化应激^[46]。

华法林是临床常用抗凝剂, 近年来, 药物基因组学的研究明确了基因多态性对华法林剂量差异的影响^[47]。Lin 等^[48]研究发现中国汉族人群中 EPHX1 *rs2260863* SNP 患者与白种人相比, 需要低剂量的华法林。Luo 等^[49]比较慢性阻塞性肺疾病不同 EPHX1 基因多态性患者的外周血淋巴细胞 mRNA、蛋白表达水平及外周血抗氧化能力指标的差异, 发现 EPHX1 基因多态性对微粒体环氧化物

水解酶的影响与患者的抗氧化能力相关，与 EPHX1 mRNA 和蛋白表达水平无关。Yan 等^[50]比较多种遗传多态性酶对小胎龄婴儿的影响，发现 EPHX1(rs1051740)可能会增加小胎龄婴儿的风险。

7 讨论

EPHX1 属于 α/β 水解折叠酶超家族，同时是环氧水解酶(epoxyhydrolase, EHs)家族的关键一员。EHs 家族包含 5 种蛋白质和 2 个尚未鉴定相应基因的候选成员，其中最著名的 2 个蛋白是 EPHX1(mEH)和 EPHX2(sEH)。最近又新发现了另外 2 种环氧水解酶 EPHX3 和 EPHX4。EPHX1 作为 EHs 重要成员有多种功能，主要负责环氧化物的生物转化，因此在细胞代谢和体内平衡中起关键作用。EPHX1 基因的复杂调控机制，多样的表达模式以及广泛的功能差异性，表明个体在 EPHX1 代谢多种底物的能力上可能存在很大区别，对疾病病理生理学具有潜在的影响。总结发现其中研究最多的与疾病相关的 SNP 为 *rs2234922(His139Arg)* 和 *rs1051740(Tyr113His)*，见表 1。

表 1 近年 EPHX1-SNP 研究方向

Tab. 1 Research direction of EPHX1-SNP in recent years

研究方向	参考文献
SNP <i>rs1051740</i> (T>C Tyr113His)	
<i>rs1051740</i> 影响卡马西平的血浆水平和卡马西平的治疗效果	[32]
<i>rs1051740</i> 慢基因降低 EPHX1 酶活性，增加肺癌等癌症的患病率	[15]
<i>rs1051740</i> 的受试者暴露于烟草烟雾环境中患肺癌的风险显著增加	[43]
<i>rs1051740</i> SNP 在亚洲人群中肺癌风险增加	[44]
<i>rs1051740</i> SNP 对亚洲人患肺癌的影响较大	[28]
<i>rs1051740</i> 与散发性结直肠癌风险无关	[47]
<i>rs1051740</i> 与 2 型糖尿病和胰岛素抵抗患者患病风险增加有关	[1]
<i>rs1051740</i> 可能会增加小胎龄婴儿的风险	[53]
SNP <i>rs2234922</i> (A>G His139Arg)	
<i>rs2234922</i> 增加酶的活性使血浆卡马西平-二醇/卡马西平-环氧比率增加	[32]
<i>rs2234922</i> 与散发性结直肠癌患病风险降低相关	[47]
SNP <i>rs1051740</i> (T>C Tyr113His)与 <i>rs2234922</i> (A>G His139Arg)	
<i>rs1051740</i> 和 <i>rs2234922</i> SNP 的 EPHX1 低活性	[17]
<i>rs1051740</i> 或 <i>rs2234922</i> SNP 肝中苯代谢改变	[18]
<i>rs1051740</i> 或 <i>rs2234922</i> SNP 影响接触苯的人体遗传表达和血液毒性	[19]
<i>rs1051740</i> 和 <i>rs2234922</i> SNP 可能影响 EPHX1 酶活性和血浆卡马西平水平	[31]
<i>rs1051740</i> 和 <i>rs2234922</i> SNP 可能影响木屑暴露工人的 SOD、CAT、GPx 及 MIP-2	[42]
<i>rs1051740</i> 和 <i>rs2234922</i> 与结肠直肠癌的发病关系密切	[41]
<i>rs1051740</i> 和 <i>rs2234922</i> 的吸烟人群易患散发性结直肠癌	[46]
<i>rs1051740</i> 和 <i>rs2234922</i> 与散发性结直肠癌患病风险无关	[48]
<i>rs1051740</i> 和 <i>rs2234922</i> 可导致胎盘异常和先兆子痫发育的胎盘氧化应激	[49]

笔者总结了近年来国内外学者关于 EPHX1 的研究，不单从基因的表达调控、与癌症相关的角度综述 EPHX1，而是更加详细地总结了之前文献中对 EPHX1 基因多态性、分布及其在肝、心脑血管以及癌症中发挥作用的机制。作者认为 EPHX1 是分布广、多功能、多态性的代谢酶，一方面它可以通过催化体内物质的代谢参与人体的生理活动；另一方面由于它的催化代谢作用，激活一部分物质的致癌性，诱发癌症的发生。因此研究 EPHX1 的生理病理机制对肝、心脑血管疾病及癌症等的发生发展有重要的意义。但目前涉及 EPHX1 的三维结构、底物的全谱及功能机制的研究较少，且多数研究与在肝脏疾病及癌症中作用相关，对于其如何影响其他系统内药物药效及代谢的研究尚不完善。希望通过总结先前 EPHX1 的研究进展，为后期 EPHX1 的研究提供思路。

REFERENCES

- [1] GAUTHERON J, MORISSEAU C, CHUNG W K, et al. EPHX1 mutations cause a lipotrophic diabetes syndrome due to impaired epoxide hydrolysis and increased cellular senescence[J]. *Elife*, 2021(10): e68445. Doi: 10.7554/ELIFE.68445.
- [2] GAUTHERON J, JÉRU I. The multifaceted role of epoxide hydrolases in human health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 13.
- [3] VÁCLAVÍKOVÁ R, HUGHES D J, SOUČEK P. Microsomal epoxide hydrolase 1 (EPHX1): Gene, structure, function, and role in human disease[J]. *Gene*, 2015, 571(1): 1-8.
- [4] ARAND M, MÜLLER F, MECKY A, et al. Catalytic triad of microsomal epoxide hydrolase: Replacement of Glu404 with Asp leads to a strongly increased turnover rate[J]. *Biochem J*, 1999, 337(Pt 1): 37-43.
- [5] WATERHOUSE A, BERTONI M, BIENERT S, et al. SWISS-MODEL: Homology modelling of protein structures and complexes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(W1): W296-W303.
- [6] CAN DEMIRDÖĞEN B, MIÇOOĞULLARI Y, TÜRKANOĞLU ÖZÇELİK A, et al. Missense genetic polymorphisms of microsomal (EPHX1) and soluble epoxide hydrolase (EPHX2) and their relation to the risk of large artery atherosclerotic ischemic stroke in a Turkish population[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020(16): 3251-3265.
- [7] GAEDIGK A, LEEDER J S, GRANT D M. Tissue-specific expression and alternative splicing of human microsomal epoxide hydrolase[J]. *DNA Cell Biol*, 1997, 16(11): 1257-1266.
- [8] NGUYEN H L, YANG X, OMIECINSKI C J. Expression of a novel mRNA transcript for human microsomal epoxide hydrolase (EPHX1) is regulated by short open reading frames within its 5'-untranslated region[J]. *RNA*, 2013, 19(6): 752-766.

- [9] PENG H, ZHU Q S, ZHONG S, et al. Transcription of the human microsomal epoxide hydrolase gene (EPHX1) is regulated by an HNF-4 α /CAR/RXR/PSF complex[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1829(10): 1000-1009.
- [10] SU S, OMIECINSKI C J. Sp1 and Sp3 transcription factors regulate the basal expression of human microsomal epoxide hydrolase (EPHX1) through interaction with the E1b far upstream promoter[J]. *Gene*, 2014, 536(1): 135-144.
- [11] MORISSEAU C, KODANI S D, KAMITA S G, et al. Relative importance of soluble and microsomal epoxide hydrolases for the hydrolysis of epoxy-fatty acids in human tissues[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4993.
- [12] EDIN M L, ZELDIN D C. Regulation of cardiovascular biology by microsomal epoxide hydrolase[J]. *Toxicol Res*, 2021, 37(3): 285-292.
- [13] MCREYNOLDS C, MORISSEAU C, WAGNER K, et al. Epoxy fatty acids are promising targets for treatment of pain, cardiovascular disease and other indications characterized by mitochondrial dysfunction, endoplasmic stress and inflammation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020(1274): 71-99.
- [14] AKATSUKA T, KOBAYASHI N, ISHIKAWA T, et al. Autoantibody response to microsomal epoxide hydrolase in hepatitis C and A[J]. *J Autoimmun*, 2007, 28(1): 7-18.
- [15] MAROWSKY A, HAENEL K, BOCKAMP E, et al. Genetic enhancement of microsomal epoxide hydrolase improves metabolic detoxification but impairs cerebral blood flow regulation[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(12): 3017-3027.
- [16] WONG N A C S, RAE F, BATHGATE A, et al. Polymorphisms of the gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a Caucasian population[J]. *Toxicol Lett*, 2000, 115(1): 17-22.
- [17] BHASKAR L V, THANGARAJ K, PATEL M, et al. EPHX1 gene polymorphisms in alcohol dependence and their distribution among the Indian populations[J]. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2013, 39(1): 16-22.
- [18] KIM S, LAN Q, WAIDYANATHA S, et al. Genetic polymorphisms and benzene metabolism in humans exposed to a wide range of air concentrations[J]. *Pharmacogenetics Genom*, 2007, 17(10): 789-801.
- [19] XING C H, CHEN Q, LI G L, et al. Microsomal epoxide hydrolase (EPHX1) polymorphisms are associated with aberrant promoter methylation of ERCC₃ and hematotoxicity in benzene-exposed workers[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2013, 54(6): 397-405.
- [20] CHEN J Y, CHEN W N, JIAO B Y, et al. Hepatitis B spliced protein (HBSP) promotes the carcinogenic effects of benzo [alpha] Pyrene by interacting with microsomal epoxide hydrolase and enhancing its hydrolysis activity[J]. *BMC Cancer*, 2014(14): 282.
- [21] RAWAL S, MORISSEAU C, HAMMOCK B D, et al. Differential subcellular distribution and colocalization of the microsomal and soluble epoxide hydrolases in cultured neonatal rat brain cortical astrocytes[J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(1): 218-227.
- [22] NITHIPATIKOM K, ENDSLEY M P, PFEIFFER A W, et al. A novel activity of microsomal epoxide hydrolase: Metabolism of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(10): 2093-2102.
- [23] BOSETTI F. Arachidonic acid metabolism in brain physiology and pathology: Lessons from genetically altered mouse models[J]. *J Neurochem*, 2007, 102(3): 577-586.
- [24] SARPARAST M, DATTMORE D, ALAN J, et al. Cytochrome P450 metabolism of polyunsaturated fatty acids and neurodegeneration[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3523.
- [25] ZHANG P, ZHANG Y, YANG H, et al. Association between EPHX1 rs1051740 and lung cancer susceptibility: A meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 17941-17949.
- [26] LIU M, SUN A Y, SHIN E J, et al. Expression of microsomal epoxide hydrolase is elevated in Alzheimer's Hippocampus and induced by exogenous β -amyloid and trimethyl-tin[J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(8): 2027-2034.
- [27] DEVYATKIN V A, REDINA O E, MURALEVA N A, et al. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) both associated with hypertension and contributing to accelerated-senescence traits in OXYS rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3542. Doi: 10.3390/ijms21103542.
- [28] EL-SHERBENI A A, EL-KADI A O S. The role of epoxide hydrolases in health and disease[J]. *Arch Toxicol*, 2014, 88(11): 2013-2032.
- [29] DACI A, BERETTA G, VLLASALIU D, et al. Polymorphic variants of SCN1A and EPHX1 influence plasma carbamazepine concentration, metabolism and pharmacoresistance in a population of Kosovar Albanian epileptic patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142408.
- [30] ZHAO G X, SHEN M L, ZHANG Z, et al. Association between EPHX1 polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: A meta-analysis[J]. *Int J Clin Pharm*, 2019, 41(6): 1414-1428.
- [31] DRAČÍNSKÁ H, INDRA R, JELÍNKOVÁ S, et al. Benzo[a]Pyrene-induced genotoxicity in rats is affected by Co-exposure to Sudan I by altering the expression of biotransformation enzymes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8062.
- [32] YAMASHITA S, KATO A, AKATSUKA T, et al. Clinical relevance of increased serum preneoplastic antigen in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(13): 1463-1473.
- [33] BARNYCH B, SINGH N, NEGREL S, et al. Development of potent inhibitors of the human microsomal epoxide hydrolase[J]. *Eur J Med Chem*, 2020(193): 112206.
- [34] SUN R, DONG C, LI R, et al. Proteomic analysis reveals that EPHX1 contributes to 5-fluorouracil resistance in a human hepatocellular carcinoma cell line[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2020, 14(4): e1900080.
- [35] LONG X, LI Q, ZHI L J, et al. LINC00205 modulates the expression of EPHX1 through the inhibition of miR-184 in hepatocellular carcinoma as a CeRNA[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 3013-3021.
- [36] ZHOU Y, YAN W, LI Q Y, et al. Effect and mechanism of fucose fluoride analogue suppresses breast cancer cell proliferation and migration[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2020, 37(2): 143-148.

- [37] COLLIER J K, FRITZ P, ZANGER U M, et al. Distribution of microsomal epoxide hydrolase in humans: An immunohistochemical study in normal tissues, and benign and malignant tumours[J]. *Histochem J*, 2001, 33(6): 329-336.
- [38] ALUR V C, RAJU V, VASTRAD B, et al. Mining featured biomarkers linked with epithelial ovarian CancerBased on bioinformatics[J]. *Diagnostics: Basel*, 2019, 9(2). Doi: 10.3390/diagnostics9020039.
- [39] TAHA M M, SHAHY E M, MAHDY-ABDALLAH H. Alteration in antioxidant status in slow and fast alleles of EPHX1 gene polymorphisms among wood workers[J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2021, 28(36): 49678-49684.
- [40] FATHY M, HAMED M, YOUSSEF O, et al. Association between environmental tobacco smoke exposure and lung cancer susceptibility: Modification by antioxidant enzyme genetic polymorphisms[J]. *Mol Diagn Ther*, 2014, 18(1): 55-62.
- [41] MOORTHY B, CHU C, CARLIN D J. Polycyclic aromatic hydrocarbons: From metabolism to lung cancer[J]. *Toxicol Sci*, 2015, 145(1): 5-15.
- [42] GONG W G, CHEN Y Y, WEI H B, et al. Prognostic value and immune infiltration analysis of transcription factor FOXF1/F2/J1/M1/O1/O3/P3 In lung adenocarcinoma[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(4): 397-403.
- [43] QIAN J, SONG Z, LV Y, et al. CYP2E1 T7632A and 9-bp insertion polymorphisms and colorectal cancer risk: A meta-analysis based on 4, 592 cases and 5, 918 controls[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(4): 2225-2231.
- [44] LIU F, YUAN D, WEI Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the relationship between EPHX1 polymorphisms and colorectal cancer risk[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43821.
- [45] FERNANDES G M M, RUSSO A, PROENÇA M A, et al. CYP1A1, CYP2E1 and EPHX1 polymorphisms in sporadic colorectal neoplasms[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(45): 9974.
- [46] ALJUAIID N M, MUHARRAM E I, LOQTUM N N, et al. Association of four missense SNPs with preeclampsia in Saudi women[J]. *Saudi J Med Med Sci*, 2020, 8(3): 174-180.
- [47] PI T, XIANG Y Y, XIA H Y, et al. Influence of VKORC1-1639 G/A, CYP2C9*3 polymorphism on warfarin dose[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(20): 2580-2583.
- [48] LIN X L, CHEN H, NI L, et al. Effects of EPHX1 rs2260863 polymorphisms on warfarin maintenance dose in very elderly, frail Han-Chinese population[J]. *Pharmacogenomics*, 2020, 21(12): 863-870.
- [49] LUO Y, DAI L M, JIA M, et al. Study on the relationship between EPHX1 gene polymorphism and antioxidant capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin J Tubercul Respir Dis(中华结核和呼吸杂志)*, 2019, 42(10): 760-764.
- [50] YAN H N, ZHANG Y L, ZHANG L, et al. Associations of AHR, CYP1A1, EPHX1, and GSTP1 genetic polymorphisms with small-for-gestational-age infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(17): 2807-2815.

收稿日期: 2021-05-11
(本文责编: 陈怡心)