

庞硕,吕丹,张连峰. 二烯丙基硫醚通过靶向抑制 CYP2E1 对相关疾病治疗的潜在作用[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(8): 117-121.

Pang S, Lyu D, Zhang LF. Potential effects of diallyl sulfide in treating diseases via targeted inhibition of CYP2E1 [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(8): 117-121.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.08.019

二烯丙基硫醚通过靶向抑制 CYP2E1 对相关疾病治疗的潜在作用

庞 硕¹, 吕 丹^{1,2}, 张连峰^{1,3*}

(1.中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,北京 100021; 2.中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,北京 100021; 3.中国医学科学院神经科学中心,北京 100730)

【摘要】 细胞色素 P450 2E1 (cytochrome P450 2E1, CYP2E1) 是一种能够代谢内源性或外源性物质的细胞色素 P450 酶,主要位于内质网上,参与类固醇、脂肪酸、前列腺素和药物、致癌物质和环境污染物的外源性化学物质的氧化代谢。在酒精性肝病、非酒精性肝病、心血管疾病、艾滋病、糖尿病、帕金森综合征等疾病的病理进程中, CYP2E1 的表达水平升高,产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS),引起氧化应激、DNA、蛋白质和脂质的失活,进而造成体内重要器官损伤,因此可以通过靶向抑制 CYP2E1 进而治疗多种疾病的。二烯丙基硫醚 (diallyl sulfide, DAS) 是大蒜中的一种有效成分,后发现可作为 CYP2E1 的选择性抑制剂,可以通过抑制 CYP2E1,降低 ROS、氧化应激的产生,细胞的凋亡。本文主要综述 DAS 靶向抑制 CYP2E1 对相关疾病治疗的潜在作用。

【关键词】 二烯丙基硫醚;CYP2E1;活性氧;氧化应激

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856(2019) 08-0117-05

Potential effects of diallyl sulfide in treating diseases via targeted inhibition of CYP2E1

PANG Shuo¹, LYU Dan^{1,2}, ZHANG Lianfeng^{1,3*}

(1. Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health Commission of China (NHC), Institute of Laboratory Animal Science, Peking Union Medicine College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China.

2. Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Diseases, Institute of Laboratory Animal Science, Peking Union Medicine College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021.

3. Neuroscience center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730)

【Abstract】 Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) is an enzyme that can metabolize endogenous or exogenous substances, mainly in the endoplasmic reticulum. CYP2E1 is involved in the oxidative metabolism of exogenous chemicals such as steroids, fatty acids, prostaglandins, drugs, carcinogens and environmental pollutants. In alcoholic liver disease, nonalcoholic liver disease, cardiovascular diseases, and AIDS, and in the pathological process of diseases such as diabetes and Parkinson's disease, the CYP2E1 expression levels rise, produce reactive oxygen species and reactive metabolites,

[基金项目] 国家自然科学基金(31872314)。

[作者简介] 庞硕(1994—),男,硕士,主要从事心血管系统疾病动物模型的研究。E-mail: pangshuo@cnilas.org

[通信作者] 张连峰,男,博士,教授,研究员,博士生导师,主要从事转基因动物模型的研制及心血管疾病动物模型的研究。

E-mail: zhanglf@cnilas.org

cause oxidative stress, and deactivate DNA, protein and lipids, causing organ damage in the body. Therefore, targeted inhibition of CYP2E1 can be used to treat various diseases. Diallyl sulfide (DAS), an effective component in garlic, is a selective inhibitor of CYP2E1 and can reduce ROS, oxidative stress and apoptosis by inhibiting CYP2E1. This article reviews the potential role of DAS in targeted inhibition of CYP2E1 for treating related diseases.

[Keywords] diallyl sulfide; CYP2E1; reactive oxygen species; oxidative stress

CYP2E1 是由细胞色素 P-450 基因超家族编码的一种血红素蛋白,这类血红素蛋白主要参与类固醇、脂肪酸、前列腺素和外源性化学物质(包括药物、致癌物质和环境污染物)的氧化代谢,并且催化许多化学反应,如过氧化、脱烷基化、单氧化、还原、环氧化和脱卤反应。生理情况下,CYP2E1 主要在人的肝脏中表达,在肺、小肠、大脑、心脏和血管中也有一定程度的表达。在细胞内其主要位于内质网、质膜、高尔基体上,在内源性以及外源性物质的代谢中起重要作用。

CYP2E1 参与多种化合物的代谢过程,包括芳香化合物、N-亚硝基二甲基胺、卤化烷烃、醇、醛、酮和其他对人类具有毒性的低分子化合物。同时它还参与对乙酰氨基酚、异烟肼、氟烷和安氟醚等药物和卤代麻醉药的代谢,并在内源性酮体的糖异生过程中发挥关键作用。由于 CYP2E1 有较强的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶活性,在代谢这些外源性物质时产生 ROS,引起氧化应激,诱导细胞凋亡或死亡,造成体内重要器官的损伤。同时 CYP2E1 在无外源性物质刺激时,也可以与氧气和 NADPH 作用产生 ROS,进而导致氧化应激和细胞凋亡。因此目前认为 CYP2E1 与多种疾病的发展密切相关。

二烯丙基硫醚(diallyl sulfide,DAS)是大蒜中的一种有效成分。大蒜切碎并研磨后诱导产生一种空泡的蒜氨酸酶,这种酶能够迅速将大蒜中最重要的初始硫化物蒜碱转化为蒜素,而这种蒜素极不稳定,极易被转化为油溶性硫化物:二烯丙基二硫醚(diallyl disulfide,DADS)、DAS、二烯丙基三硫化物(diallyl trisulfide,DATS)。其中 DAS 具有抗癌活性并作为一种保护剂得到广泛研究,进一步研究还发现 DAS 可以减轻酒精、药物等外源性物质产生的毒性并选择性抑制 CYP2E1。由于 CYP2E1 参与多种疾病的病理进程,本文简要综述 CYP2E1 的抑制剂 DAS 靶向抑制 CYP2E1,进而治疗相关疾病的潜在作用。

1 CYP2E1 与疾病进程

CYP2E1 除了参与正常生理功能外,在病理条件下,CYP2E1 过表达,并参与多种疾病的病理进程,包括酒精性肝炎、非酒精性肝炎、心血管疾病、帕金森综合征,HIV 等^[9-13]。

CYP2E1 过表达后,主要通过代谢体内外源性物质或者与氧气和 NADPH 作用产生 ROS 以及代谢产物,一方面 ROS 或代谢产物与体内的蛋白质、脂质、DNA 产生共价修饰,使其失去功能,造成人体各部位组织细胞的凋亡或死亡;另一方面产生氧化应激后使体内抗氧化系统的过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等物质降低,体内的内环境稳态被打破,造成器官损伤,加快疾病进程。目前,普遍认为 CYP2E1 在病理情况下的表达增高是氧化应激造成组织损伤的主要机制之一。

2 DAS 靶向抑制 CYP2E1 对相关疾病治疗的潜在作用

既然 CYP2E1 是氧化应激造成组织损伤的主要机制之一,CYP2E1 抑制剂就成为防止氧化应激引起组织损伤的药物研发的关注点。3-氨基-1,2,4-三唑(3-amino-1,2,4-triazole, 3-AT)、二氢辣椒碱(dihydrocapsaicin, DDC)和双硫仑(disulfiram)等 CYP2E1 抑制剂虽然能够抑制 CYP2E1 的活性,但同样会抑制体内其他 P450 酶的活性,并且毒性较高。二烯丙基硫醚(diallyl sulfide, DAS)是大蒜中的一种有效成分。较其他抑制剂而言,DAS 与其主要代谢产物 DASO₂ 毒性较低,特异性较高。因此 DAS 已经广泛的用于多种疾病的治疗研究。

2.1 酒精性肝病

酗酒造成的酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)目前仍然没有有效的治疗措施。酒精在体内的代谢途径主要有两种类型,体内乙醇浓度较低时,乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)、醛脱氢酶、过氧化氢酶和 CYP2E1 共同参与,对酒精进行正常代谢。而当体内乙醇过高或者在长期饮酒的

人体内, CYP2E1 表达增高并成为乙醇代谢的主要途径, 产生乙醛、ROS、羟基自由基。乙醛在其他生物大分子(主要为蛋白质)上形成稳定的共价修饰, 使蛋白功能受损。同时 ROS、羟基自由基能够促进脂质降解和两种中间体丙二醛与 4-羟基-2-壬醛的产生, 丙二醛和 4-羟基-2-壬醛同乙醛一样, 能够与蛋白质、脂质、DNA 等大分子形成稳定的共价修饰。这些反应随后导致肝细胞损伤, 导致酒精性脂肪肝、酒精性纤维化、脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌等疾病的发生。

细胞以及动物实验发现, DAS 可通过以 CYP2E1 为靶点治疗 CYP2E1 表达上调所导致的氧化应激和细胞凋亡。有文献报道, 先用 DAS 预处理细胞, 然后乙醇孵育, 观察其对氧化应激及细胞毒性的影响。乙醇可上调 CYP2E1 的表达和 ROS 的产生, 但是 DAS 可抑制或阻断乙醇介导的 ROS 和半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(caspase-3)的活化, DAS 还能抑制乙醇诱导的 DNA 片段化和细胞毒性。这表明 DAS 可能通过抑制 CYP2E1 介导的乙醇代谢和氧化应激来抑制乙醇代谢过程中产生的肝损伤。进一步研究发现, 大鼠灌胃 DAS 一个月后, DAS 降低 CYP2E1 mRNA 水平以及 CYP2E1 蛋白在肝脏中的分布, 提示 DAS 参与 CYP2E1 转录及其定位。此外, 乙醇摄入还参与 CYP2E1 依赖的脂肪酸代谢和脂质过氧化的过程。以 DAS 喂养小鼠, 部分恢复了乙醇引起的肝脏脂肪酸组成和组分的异常变化^[23]。

2.2 非酒精性脂肪肝病

随着肥胖症和相关代谢紊乱的发病率越来越高, 非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver diseases, NAFLD)成为慢性肝病最常见的病因之一, 大约 10%~20% 的单纯性脂肪肝可发展成非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。部分 NASH 可以进一步发展为肝硬化和肝细胞癌。氧化应激、线粒体功能障碍、脂毒性和细胞因子等不同因素参与了脂肪肝向 NAFLD 转化。体外实验发现棕榈酸和油酸等脂类能够增加人 HepaRG 肝癌细胞的 CYP2E1 mRNA 或蛋白水平, 高脂饮食可提高大鼠肝脏 CYP2E1 的表达和活性, 在小鼠, 敲除 CYP2E1 基因可改善动物的血脂, 抑制与高脂肪饮食相关的肥胖。以上研究揭示, 脂类促进 CYP2E1 的表达是触发氧化应激、诱导细胞凋亡或死亡, 并造成肝损伤的主要机制, 而抑制其活性可以改善脂代谢。

2.3 心血管疾病

除了肝脏外, CYP 在肝外组织中也有表达, 包括心脏和血管。越来越多的证据表明, 这些酶在许多心血管疾病的发病机制中起着重要作用。扩张型心肌病、糖尿病诱发的心肌功能紊乱的动物模型和患者体内均可观察到 CYP2E1 表达上调。将遗传型扩心病模型 cTnT^{R141 W} 小鼠和用阿霉素诱导型扩心病小鼠的 CYP2E1 基因敲低后发现扩心病导致的左心室扩张、室壁变薄、间质纤维化、肌原纤维聚集、线粒体肿胀并伴随脊丢失等问题得到了显著的改善, 并且实验发现 CYP2E1 基因敲除小鼠体内细胞凋亡与 ROS、氧化应激对比正常小鼠也有显著的降低。在乙醇刺激产生的心肌病小鼠模型中, 给予 DAS 治疗后, 观察其对乙醇刺激的酒精性心肌病的影响以及凋亡应激信号的变化。发现 DAS 还可预防或改善乙醇引起的心肌收缩功能障碍、细胞内钙离子的改变、自由基产生和凋亡蛋白的产生等, 表明 DAS 作为一种潜在的 CYP2E1 抑制剂在心肌病方面具有潜在的作用。

糖尿病患者和动物模型常伴随有心肌收缩功能紊乱等并发症, 体内 CYP2E1 表达升高, 进而引起氧化应激、ROS 的增加, 内皮功能障碍等。最近文献报道, 在胰岛素抵抗模型中出现细胞内 Ca^{2+} 功能受损、线粒体超微结构损伤、 O_2^- 生成升高、自噬和有丝分裂抑制, NLRP3(pyrin domain-containing 3)炎症小体和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)水平升高等现象, 造成心肌收缩功能紊乱并且细胞大量凋亡。CYP2E1 的选择性抑制剂 DAS(100 mg/(kg·d))治疗 4 周后, 模型小鼠心肌收缩功能以及线粒体损伤等问题有显著的改善。这提示通过阻断 CYP2E1 的作用, 可减少糖尿病心肌收缩功能紊乱等相关并发症, 有望改善糖尿病患者的生活质量。

2.4 艾滋病

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的由 env 基因编码的结构蛋白包膜糖蛋白 GP120(envelope glycoprotein 120, GP 120)是病毒在宿主体内生存所必需的。越来越多的证据表明, 这些病毒蛋白诱导产生各种自由基, 随后导致 HIV 阳性人群的慢性氧化应激, 而 CYP2E1 表达升高是产生 ROS 的主要途径。

HIV-1 病毒蛋白可能是通过诱导 CYP2E1 产生 ROS 和反应性代谢物的增加, 进而增加病毒的复

制。研究发现,GP 120 对 CYP2E1 有明显的诱导作用,DAS 通过抑制 GP 120 诱导的 ROS 作用,对诱导损伤的细胞凋亡起到保护作用。同时 DAS 还可降低 HIV 感染者的病毒载量^[34-35],进而对于 HIV 患者发病有一定的抑制作用。

2.5 帕金森综合征

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是继阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)之后第二常见的神经退行性疾病,帕金森病主要临床表现包括:震颤、运动缓慢和肌肉僵硬。PD 病理表现为黑质致密部多巴胺能神经元的逐渐丧失,导致基底神经节继发性功能障碍^[36]。

研究发现,CYP2E1 蛋白在黑质神经元(neurons of the substantia nigra)表达,而胶质细胞不表达 CYP2E1。PD 患者脑组织内 CYP2E1 甲基化程度降低,CYP2E1 表达(mRNA 水平)升高,提示 CYP2E1 表观遗传学调控可能在 PD 易感性中发挥相关作用^[13]。此外,早前的一份报告显示,在瑞典人群中,CYP2E1 的单核苷酸多态性与 PD 的发生具有显著的相关性,进一步提示了 CYP2E1 在 PD 中假定的作用。因此,一种新的选择性 CYP2E1 抑制剂,如 DAS,将有助于检测 CYP2E1 在 PD 发展中的作用,以及作为 PD 患者潜在的药物候选^[30]。

3 结语

CYP2E1 是体内主要位于内质网上能够代谢内源性或外源性物质的细胞色素 P450 酶,参与多种内源性和外源性物质的氧化代谢。在病理状况下 CYP2E1 的表达水平升高,并产生 ROS 和氧化应激,进而造成组织损伤。因此在多种疾病的进程中,DAS 通过靶向抑制 CYP2E1 具有潜在的治疗作用。

参考文献:

- [1] Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature [J]. DNA Cell Biol, 1993, 12(1): 1-51.
- [2] Aubert J, Begrich K, Knockaert L, et al. Increased expression of cytochrome P450 2E1 in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and pathophysiological role [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2011, 35(10): 630-637.
- [3] Roberts BJ, Shoaf SE, Jeong KS, et al. Induction of CYP2E1 in liver, kidney, brain and intestine during chronic ethanol administration and withdrawal: evidence that CYP2E1 possesses a rapid phase half-life of 6 hours or less [J]. Biochem Biophys

- Res Commun, 1994, 205(2): 1064-1071.
- [4] Vieira I, Sonnier M, Cresteil T. Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period [J]. Eur J Biochem, 1996, 238(2): 476-483.
- [5] Das J, Ghosh J, Manna P, et al. Taurine protects acetaminophen-induced oxidative damage in mice kidney through APAP urinary excretion and CYP2E1 inactivation [J]. Toxicology, 2010, 269(1): 24-34.
- [6] Cederbaum AI, Wu D, Mari M, et al. CYP2E1-dependent toxicity and oxidative stress in HepG2 cells [J]. Free Radic Biol Med, 2001, 31(12): 1539-1543.
- [7] Freeman F, Kodera Y. Garlic chemistry: stability of S-(2-Propenyl)-2-Propene-1-sulfinothioate (Allicin) in blood, solvents, and simulated physiological fluids [J]. J Agric Food Chem, 1997, 43(9): 2332-2338.
- [8] Brady JF, Ishizaki H, Fukuto JM, et al. Inhibition of cytochrome P-450 2E1 by diallyl sulfide and its metabolites [J]. Chem Res Toxicol, 1991, 4(6): 642-647.
- [9] Doody EE, Groebner JL, Walker JR, et al. Ethanol metabolism by alcohol dehydrogenase or cytochrome P450-2E1 differentially impairs hepatic protein trafficking and growth hormone signaling [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2017, 313(6): G558-G569.
- [10] Song BJ, Akbar M, Jo I, et al. Translational implications of the alcohol-metabolizing enzymes, including cytochrome P450-2E1, in alcoholic and nonalcoholic liver disease [J]. Adv Pharmacol, 2015, 74: 303-372.
- [11] Zong H, Armoni M, Harel C, et al. CytochromeP-450 CYP2E1 knockout mice are protected against high-fat diet-induced obesity and insulin resistance [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(5): E532-E539.
- [12] Price TO, Ercal N, Nakaoke R, et al. HIV-1 viral proteins gp120 and Tat induce oxidative stress in brain endothelial cells [J]. Brain Res, 2005, 1045(1-2): 57-63.
- [13] Navarro-Mabarak C, Camacho-Carranza R, Espinosa-Aguirre JJ. Cytochrome P450 in the central nervous system as a therapeutic target in neurodegenerative diseases [J]. Drug Metab Rev, 2018, 50(2): 95-108.
- [14] Ahmad I, Shukla S, Singh D, et al. CYP2E1-mediated oxidative stress regulates HO-1 and GST expression in maneb- and paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 393(1-2): 209-222.
- [15] Hassan HM, Yousef BA, Guo H, et al. Investigating the CYP2E1 potential role in the mechanisms behind INH/LPS-induced hepatotoxicity [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 198.
- [16] Sun Q, Wang G, Gao L, et al. Roles of CYP2e1 in 1, 2-dichloroethane-induced liver damage in mice [J]. Environ Toxicol, 2016, 31(11): 1430-1438.
- [17] Chang TK, Gonzalez FJ, Waxman DJ. Evaluation of triacetyloleandomycin, α -naphthoflavone and diethyldithiocarbamate as selective chemical probes for inhibition of human

- cytochromes P450 [J]. Arch Biochem Biophys, 1994, 311(2): 437-442.
- [18] Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(4): 231-242.
- [19] Singal AK, Kamath PS, Gores GJ, et al. Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(4): 555-564; quiz e531-552.
- [20] Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role [J]. Physiol Rev, 1997, 77(2): 517-544.
- [21] Miller AM, Horiguchi N, Jeong WI, et al. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2011, 35(5): 787-793.
- [22] Jin M, Ande A, Kumar A, et al. Regulation of cytochrome P450 2e1 expression by ethanol: role of oxidative stress-mediated pkc/jnk/sp1 pathway [J]. Cell Death Dis, 2013, 4: e554.
- [23] Morimoto M, Hagbjörk AL, Wan YJ, et al. Modulation of experimental alcohol-induced liver disease by cytochrome P450 2E1 inhibitors [J]. Hepatology, 1995, 21(6): 1610-1617.
- [24] Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection [J]. Hepatology, 2010, 51(5): 1820-1832.
- [25] Wieckowska A, Mccullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future [J]. Hepatology, 2007, 46(2): 582-589.
- [26] Antherieu S, Rogue A, Fromenty B, et al. Induction of vesicular steatosis by amiodarone and tetracycline is associated with up-regulation of lipogenic genes in HepaRG cells [J]. Hepatology, 2011, 53(6): 1895-1905.
- [27] Raucy JL, Lasker J, Ozaki K, et al. Regulation of CYP2E1 by ethanol and palmitic acid and CYP4A11 by clofibrate in primary cultures of human hepatocytes [J]. Toxicol Sci, 2004, 79(2): 233-241.
- [28] Salomone F, Godos J, Zelber-Sagi S. Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: molecular targets and clinical perspectives [J]. Liver Int, 2016, 36(1): 5-20.
- [29] Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, et al. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(39): 14205-14218.
- [30] Rao PS, Midde NM, Miller DD, et al. Diallyl sulfide: potential use in novel therapeutic interventions in alcohol, drugs, and disease mediated cellular toxicity by targeting cytochrome P450 2E1 [J]. Curr Drug Metab, 2015, 16(6): 486-503.
- [31] Begriche K, Knockaert L, Massart J, et al. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): Are there drugs able to improve it? [J]. Drug Discovery Today, 2012, 6(1): e11-e23.
- [32] Zhang W, Lu D, Dong W, et al. Expression of CYP2E1 increases oxidative stress and induces apoptosis of cardiomyocytes in transgenic mice [J]. FEBS J, 2011, 278(9): 1484-1492.
- [33] Ren J, Pei Z, Chen X, et al. Inhibition of CYP2E1 attenuates myocardial dysfunction in a murine model of insulin resistance through NLRP3-mediated regulation of mitophagy [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(1): 206-217.
- [34] Isaguliantis M, Smirnova O, Ivanov AV, et al. Oxidative stress induced by HIV-1 reverse transcriptase modulates the enzyme's performance in gene immunization [J]. Hum Vaccin Immunother, 2013, 9(10): 2111-2119.
- [35] Kumar S, Rao P, Earla R, et al. Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(3): 343-355.
- [36] Baltazar MT, Dinis-Oliveira RJ, de Lourdes Bastos M, et al. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-A mechanistic approach [J]. Toxicol Lett, 2014, 230(2): 85-103.

[收稿日期]2019-03-04