

miRNA 影响苯并[a]芘诱发毒性的机制研究进展

袁莉^{1,2}, 贾颖宇^{1,2}, 骆莹^{1,2}

(1. 陕西师范大学 西部果品资源高值利用教育部工程中心, 陕西 西安 710119; 2. 陕西师范大学 食品工程与营养科学学院, 陕西 西安 710119)

摘要: 苯并[a]芘(B[a]P)作为多环芳烃类化合物(PAHs)中毒性最大的一种强致癌物,广泛存在于高温加工食品中。流行病学研究表明,B[a]P与许多疾病的发生发展密切相关。微小RNA(miRNA)是短的(17~25个核苷酸)非编码RNA,通过mRNA降解或翻译抑制负调控特定的靶基因。miRNA在B[a]P诱发致癌性、生殖毒性、神经毒性等过程中发挥重要作用。作者根据现有的研究对miRNA在B[a]P毒性过程中的作用机制进行综述,旨在深入揭示B[a]P的毒理机制并为其食品安全控制提供新的研究思路。

关键词: 苯并[a]芘;miRNA;食品安全;作用机制

中图分类号:TS 201 文章编号:1673-1689(2023)06-0001-06 DOI:10.3969/j.issn. 1673-1689.2023.06.001

Advances in Mechanism Study of miRNA on Toxicity Induced by Benzo[a]Pyrene

YUAN Li^{1,2}, JIA Yingyu^{1,2}, LUO Ying^{1,2}

(1. Center of High Value Utilization of Western Fruit Resources, Ministry of Education, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China; 2. College of Food Engineering and Nutrition Science Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China)

Abstract: Benzo[a]Pyrene (B[a]P), as a polycyclic aromatic hydrocarbon (PAHs) with the highest toxicity and a potent carcinogen, widely exists in the high-temperature processed food. A large number of epidemiological studies have shown that B[a]P is closely related to the occurrence and development of many diseases. MicroRNA (miRNA) is a short (17~25 nucleotides) non-coding RNAs, which negatively regulates specific target genes through mRNA degradation or translation inhibition. MiRNA plays an important role in the process of B[a]P-induced carcinogenicity, reproductive toxicity, neurotoxicity, and other processes. Based on the existing findings, this study reviews the mechanism of miRNA in the toxicity process induced by B[a]P, aiming to further reveal the toxicological mechanism of B[a]P and to provide new research directions and ideas for the disease prevention and food safety control.

Keywords: Benzo[a]Pyrene, miRNA, food safety, mechanism of action

苯并[a]芘(B[a]P)是由芘和苯稠合而成的一类多环芳香烃类化合物(PAHs),主要包括1,2-B[a]P、3,4-B[a]P。它广泛存在于水、空气、土壤以及煤、石油等能源物质燃烧所产生的各种烟气中^[1]。此外,食

收稿日期: 2021-09-07

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31972183);西安市青年人才托举计划(095920201311);中央高校基本科研业务费专项资金资助(GK202002006);西部果品资源高值利用教育部工程中心开放课题(XGZX2021-G10);陕西省技术创新引导专项项目(2022QFY09-03)。

作者简介: 袁莉(1986—),女,工学博士,教授,硕士研究生导师,主要从事食品安全与毒理学研究。E-mail:yuanli112086@snnu.edu.cn

物在熏制、烘烤和煎炸等高温加工过程中,脂肪、胆固醇、蛋白质和碳水化合物等经过一系列反应产生包括 B[a]P 在内的 PHAs 类物质。B[a]P 不仅会污染食品、气体、水体,且具有极强的生物毒性,如致癌性、致突变性及间接致畸性。它是世界上公认的致癌物之一,也是研究较深入的致癌 PHAs 之一。

微小 RNA(miRNA)是短的(17~25 个核苷酸)非编码 RNA,通过 mRNA 降解或翻译抑制负调控特定的靶基因^[2]。miRNA 是由 RNA 聚合酶 II 在细胞核中转录的一种转录产物 pri-miRNA^[3],然后在核酸酶 Drosha 和辅因子 DGCR8/Pasha 组成的微处理器复合体中被剪切成具有 60~70 个核苷酸 5'磷酸基团和 3'末端二核苷酸茎环结构的 miRNA 前体(per-miRNA)^[4]。miRNA 参与调控细胞增殖、分化、凋亡、稳态和应激反应等多种生命活动^[5]。其作用机制主要为以下两种情况:第一种是 miRNA 与靶 mRNA 完全互补结合,降解 mRNA 并抑制其翻译;第二种是成熟的 miRNA 不与靶 mRNA 非翻译区完全互补结合,在 mRNA 结构不被破坏的前提下抑制其翻译。根据转录机制可将 miRNA 分为独立转录 miRNA、寄生转录 miRNA 及共转录 miRNA^[6]。

近年来,miRNA 被广泛研究,发现和鉴定的 miRNA 也越来越多。截至 2021 年,已报道人类有 2 693 个成熟的 miRNA(miRBase v22.1)^[7-8]。诸多研究表明,一些 miRNA 表达的改变与 B[a]P 的毒性作用密切相关。因此,作者以 miRNA 在 B[a]P 诱发毒性过程中的表达和功能展开综述。

1 miRNA 在 B[a]P 诱发癌变过程中的作用

miRNA 是一种新的肿瘤发生发展调控因子,既可下调原癌基因表达,也可下调抑癌基因的表达。miRNA 在多种组织中表达稳定,具有较高的敏感性和特异性,且具有检测简单、快捷及价格低等多种优势,使 miRNA 成为肿瘤的特异性检测标志物,有助于肿瘤的诊断和治疗^[9]。miRNA 在 B[a]P 诱发毒性过程中的作用见表 1。

1.1 肺癌

miRNA 与肺癌的相关性备受关注。Halappanavar 等人^[10]对口服 B[a]P 的小鼠肺部 DNA 加合物、基因和 miRNA 表达进行定量测定,发现高剂量组(300 mg/kg)和低剂量组(150 mg/kg)中分别有 13 个和 9 个 miRNA 表达异常,其中,miR-34c、

miR-34b-5p、miR-29b、miR-141、miR199a-5p、miR-125a-5p 和 miR-200c 均上调,miR-122、miR-142-3p、miR-144 和 miR-142-5p、miR-150 和 miR-451 均下调。这表明 miRNA 与 B[a]P 导致的肺毒性密切相关。

肺癌多发于上皮细胞。最近的研究发现,B[a]P 在诱导人支气管上皮细胞恶性转化过程中,miR-17-5p、miR-22、miR-106a、miR-320、miR-494、miR-638、miR-506 和 miR-34c 等多个 miRNA 表达异常。吴延等人发现,在 anti-BPDE 恶性转化细胞中 miR-160a 和 miR-17-5p 的高表达能够影响 16HBE-T 人气道上皮细胞的增殖能力、细胞周期和细胞凋亡率^[11],表明 miR-106a 和 miR-17-5p 在 anti-BPDE 致癌过程中发挥类癌基因的作用。此外,anti-BPDE 恶性转化细胞中 miR-494 和 miR-22 可在转录后水平反向调控靶基因 PTEN 表达,发挥类癌基因作用^[12]。miR-493-5p 表达水平的改变会影响 anti-BPDE 恶性转化细胞的增殖能力,低表达的 miR-493-5p 可能也发挥了类抑癌基因的作用^[13]。Yao 等人^[14]认为 miR-506 对癌基因 N-Ras 具有靶向作用,且作为潜在的肿瘤抑制因子发挥作用。这些研究表明,miRNA 在 B[a]P 致癌过程中可调控癌基因或抑癌基因的表达。Li 等人发现 miR-638 通过靶向 BRCA1 参与 B[a]P 诱导的癌变过程^[15];miR-29a 可能主要在 G1/S 和 S/G2 期修复 DNA 损伤,促进细胞 G1 期向 S 期转变,即 miR-29a 可阻滞癌细胞增殖和扩散,促使癌细胞凋亡,降低 5-脂氧合酶介导 B[a]P 活化致癌作用^[16];抑制 miR-320 表达可削弱 B[a]P 导致的小鼠原代支气管上皮细胞 G1 期阻滞,并通过调控 CDK6 表达的调控影响细胞周期^[17]。同时,miR-494、miR-34c 也可影响 B[a]P 暴露后的细胞周期^[18],从而促进细胞的转化。

1.2 肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是发病率和致死率较高的一种肿瘤疾病,多由慢性肝硬化、病毒感染(HBV、HCV)等慢性肝脏疾病导致。miRNA 的异常表达在 HCC 的发生、发展过程中发挥重要作用。

miR-181 家族的成员(miR-181a-1-5p、miR-181a-2-5p、miR-181b-1-5p 和 3p 以及 miR-181b-1)已经被证明参与了肝癌发生^[19]。Florian 等人^[20]对暴露 B[a]P 后的小鼠肝脏基因表达谱进行分析发现,

miR-181 家族的两个成员 miR-181a 和 miR-181b 表达上调,且 miR-181a-1-3p 持续高表达,可能通过抑制 MGMT DNA 修复酶从而引发癌变。B[a]P 暴露会导致肝脏 DNA 加合物的形成和突变分子中 lacZ 转基因的突变。但是,B[a]P 暴露 28 d 后,小鼠肝脏 miRNA 的变化很小,仅有 miR-34a 发生了显著改变,即使在最低剂量(25 mg/kg)的 B[a]P 中,miR-34a 的表达也显著升高,因此认为 miR-34a 可能是肝脏 DNA 损伤反应的敏感指标^[21]。

长期暴露于高诱变剂量的 B[a]P 会引起肝毒性

和肺毒性,并干扰 miRNA 的表达。相比之下,B[a]P 对肺部 miRNA 的影响更强烈。诸多研究表明,miRNA 在 B[a]P 诱发肺癌过程中起着重要的调节作用,其有望作为 B[a]P 诱导肺癌的生物标志物,可用于肿瘤的早期筛查。可能由于 miRNA 在肝脏中稳定性较高,所以对于 miRNA 在 B[a]P 诱导肝癌的研究相对较少。也有研究表明 B[a]P 可诱导小鼠肝癌和结肠癌^[22-23],但有关 miRNA 在 B[a]P 诱导其他癌症中的研究很少,因此未来的研究可以更多集中在暴露 B[a]P 后其他癌症组织中早期 miRNA 的反应。

表 1 miRNA 在 B[a]P 诱发毒性过程中的作用

Table 1 Effect of miRNA on toxicity induced by B[a]P

miRNA 种类	来源	作用	参考文献
miR-320 ↑	小鼠原代支气管上皮细胞	诱导细胞周期阻滞	[17]
miR-638 ↑	人支气管上皮细胞	抑制细胞的增殖和克隆形成能力	[15]
miR-506 ↓	人支气管上皮细胞	促进细胞增殖、降低细胞恶化程度	[14]
miR-160a ↑、miR-17-5p ↑	人支气管上皮细胞	促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、提高克隆形成率	[11]
miR-493-5p ↓	人支气管上皮细胞	抑制细胞的增殖	[13]
miR-494 ↑、miR-22 ↑	人支气管上皮细胞	抑制细胞凋亡、促进细胞恶化	[12]
miR-34c ↑	人支气管上皮细胞	抑制细胞恶性转化	[18]
miR-29a ↑	人支气管上皮细胞	可阻滞癌细胞增殖和扩散,促使癌细胞凋亡	[16]
miR-181a(miR-181a1-3p) ↑、miR-181b ↑	人肝癌细胞	抑制 MGMT DNA 修复酶,促进癌变	[20]
miR-34a ↑	小鼠肝脏组织	DNA 损伤反应的敏感指标	[21]
miR10b ↑、miR124 ↑、miR134 ↑	小鼠大脑皮质组织	与大脑皮质神经细胞凋亡呈明显正相关	[25]
miR-155 ↑	小鼠大脑皮质组织	促进炎症	[26]
miR-210 ↑、miR-294 ↑、miR-466f-5p ↑	小鼠胚胎	威胁胚胎早期发育	[28]

2 miRNA 在 B[a]P 诱发神经毒性中的作用

B[a]P 具有高度亲脂性,可透过血脑屏障进而威胁神经系统。有研究发现,腹腔注射 B[a]P 可使小鼠表现出学习和记忆功能障碍、自发活动减少和抑郁样行为增加^[24],说明 B[a]P 能诱发小鼠神经毒性效应。在 B[a]P 致小鼠抑郁样行为中,小鼠皮质组织中 miR10b、miR124、miR134 及 miR155 的高表达可能是 B[a]P 致神经细胞损伤的原因。其中,miR-124 和 miR-134 的表达上调最显著,可能是主要机制^[25]。miR-10 有 miR-10a 和 miR-10b 两种成熟序列,与结肠癌、肺癌及胰腺癌等癌症的发生、发展有着紧密联系。研究表明,B[a]P 染毒组小鼠大脑皮质 miR-10b 表达上调,且与大脑皮质神经细胞凋亡呈明显

正相关;miR-124 是神经系统中表达最丰富的 miRNA,miR-134 是神经系统中高度特异表达的 miRNA,在神经系统发育的过程中,这两种 miRNA 在促进神经干细胞向神经元分化方面发挥作用。B[a]P 染毒后,miR-124 和 miR-134 表达上调最显著,且与大脑皮质神经细胞凋亡呈正相关,这表明它们与神经细胞凋亡密切相关,该实验还验证了 BDNF 为 miR-134 的靶基因,BDNF/TrkB/CREB 信号通路被抑制是 B[a]P 导致神经细胞损伤的主要原因。炎症模型小鼠神经细胞中 miR-155 水平显著升高,miR-155 被敲除后可减轻炎症反应。同时,B[a]P 高剂量组(10 mg/kg)的小鼠大脑皮质组织 miR-155 表达上调,且小鼠有明显炎症反应,表现为肛门和眼部黏膜红肿,这表明高表达 miR-155 在 B[a]P 诱发神经毒性过程中可能发挥了促炎作用^[26]。

3 miRNA 在 B[a]P 诱发生殖毒性中的作用

据报道,长期接触亚致命剂量(10 $\mu\text{g/kg}$)的 B[a]P 会影响类固醇生成和精子生成,导致成年雄性大鼠的生育能力下降^[27]。Brevik 等人研究了雄鼠暴露于 B[a]P 对发育中的小鼠胚胎 miRNA 表达的影响^[28],结果发现小鼠胚胎中的几种 miRNA 表达异常,一些失调的 miRNA 的靶基因在许多不同的途径中富集,这些途径可能与发育中的小鼠胚胎有关,在某种程度上可能对胚胎的发育有害,基于公开可用的数据库鉴定了一些可能作为 B[a]P 介导的遗传毒性应激的全局标记的 miRNA 靶基因,发现 miR-210、miR-294 和 miR-466f-5p 在组织中高度表达,但相关作用机制尚不明确,需要进一步研究来解释早期胚胎 miRNA 的表达失调。

4 miRNA 与多环芳烃受体

4.1 多环芳烃受体简介

多环芳烃受体 (AhR) 是碱性螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH) 转录因子超家族中 PAS (periodicity /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator /single-minded, PAS) 的亚家族成员之一,是一种配体激活转录因子^[29]。AhR 具有多种配体,除了 PAHs、PCBs、卤代芳烃等外源性配体还有大量内源性植物化学物质^[30]。当无配体结合时,大多数 AhR 位于细胞质中,与热激蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 二聚体及乙型肝炎病毒 X 蛋白结合蛋白 2 (hepatitis B virus X protein-associated protein 2, XAP2) 结合,形成复合物。除了 HSP90 和 XAP2, AhR 复合物中还包括其他的蛋白因子如 p23, p23 可促进 AhR 与 DNA 的结合能力,也能促进基因的转录。ARNT 是 AhR 核转位蛋白,存在于许多动物、植物以及原核生物中,它位于细胞核内,并在体内大量表达。

AhR 与配体结合并被其激活后, AhR 与 ARNT 形成二聚体,之后进入细胞核发挥作用。AhR 直接或间接调控大量基因,这些基因参与多种生化途径,包括能量代谢、脂质和胆固醇合成、异生素代谢等^[31]。AhR 还参与了对细胞正常稳态至关重要的各种信号通路,这些信号通路涵盖了生理学的多个方面,如细胞增殖和分化、细胞运动和迁移、炎症等,

而这些生理过程的失调会引起机体相应疾病的发生^[32]。

4.2 多环芳烃受体的作用机制

在缺乏配体的情况下, AhR 与 HSP90、XAP2 以复合物的形式存在于细胞质中,而当配体与 AhR 结合后,复合物中的其他成分分离出来,游离的 AhR 进入细胞核中与 ARNT 结合^[33]。AhR 与 ARNT 形成的二聚体转位至核内,与外源性化学物质调节元件 (xenobiotic regulative element, XRE) 结合,介导一系列外源性代谢酶的表达,包括 I 相代谢酶 (主要是细胞色素 P450 超家族成员,如 CYP1A1、CYP1B1 等) 和 II 相代谢酶 (谷胱甘肽转移酶、葡萄糖醛酸转移酶等) 的表达,从而使机体对外源性化合物产生毒性反应^[34]。

4.3 miRNA 对 B[a]P 诱发 AhR 激活的影响

有研究表明, AhR 与 miRNA 之间存在一定联系, AhR 的表达对于细胞 miRNA 水平的生理调节是必不可少的,阐明 AhR 和 miRNA 之间的功能关系可能会发现 AhR 的其他新的非配体依赖性作用。

AhR 配体 B[a]P 可以改变 miRNA 表达,但是对于 AhR 是否能独立影响 miRNA 表达尚不清楚。Hecht 等人对 AhR 的存在是否影响 miRNA 表达水平进行了研究^[35],分析了 AhR^{-/-}和 AhR^{+/+}小鼠的肺成纤维细胞 (即没有外源性配体) 中 miRNA 表达。结果发现,与 AhR^{+/+}细胞相比,许多 miRNA 在 AhR^{-/-}中的表达差异超过 3 倍,其中, miR-196a 和 miR-146a 表达下调, miR-134 表达上调。进一步通过 RT-qPCR 验证 miR-134、miR-146a 和 miR-196a 的表达水平后发现, AhR 可以促进暴露于 1 $\mu\text{mol/L}$ B[a]P 的 AhR^{+/+}细胞中 miR-196a 的表达;将 AhR^{-/-}和 AhR^{+/+}成纤维细胞与未处理细胞相比,发现 B[a]P 作用 24 h 后 miR-196a 表达显著降低。AhR 配体 B[a]P 使得 miR-196a 表达减少的同时, AhR 蛋白质水平也减少,表明 AhR 表达对提高肺纤维细胞中 miR-196a 的基础水平至关重要。研究发现由 TCDD (2,3,7,8-四氯二苯-p-二噁英) 和 DIM (3,3'-二吡啶甲烷) 激活的 AhR 参与了乳腺癌细胞中 miR-212/132 的上调,且 AhR 通过与 miR-212/132 启动子结合进而调节 miR-212/132 的转录^[36]。此外,如图 1 所示, miR-125b 作为 AhRR 的抑制剂可控制 AhR 活性和细胞存活,用 miR-125b 模拟物转染 NRK52E 细胞可以降低 AhRR 水平,转染 miR-125b

(miR-125b-ASO)的反义寡核苷酸(ASO)可延缓顺铂降低细胞活力,促进了 AhRR 的表达,表明 miR-125b 可抑制 AhRR mRNA 翻译,降低顺铂引起的肾脏毒性^[37]。由此可推测,miR-125b 通过抑制 AhRR 激活 AhR 对 mdm2 的诱导作用,并通过 AHR 抑制

TGF- β 1(转化生长因子 β 1 蛋白,它可降低 AhR 的转录能力以及 miR-196a 的表达),这表明促进 miR-196a 的表达可能是 miRNA 影响 B[a]P 激活 AhR 的重要作用方式。

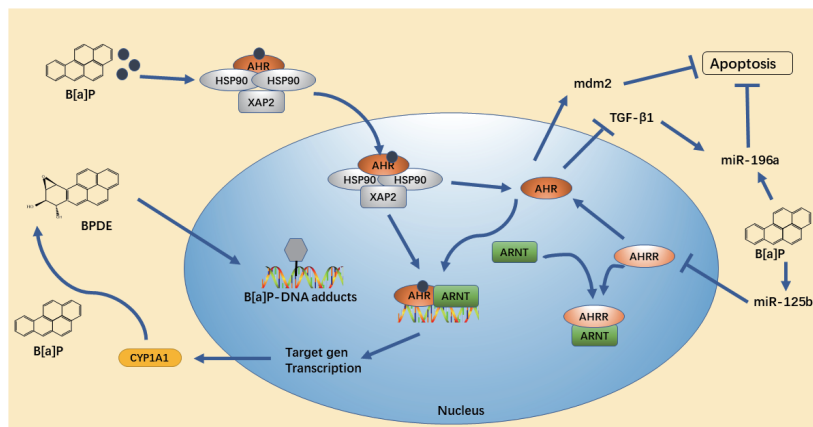


图1 B[a]P 介导的 AhR-miRNA 信号通路

Fig. 1 Signaling pathway of AhR-miRNA mediated by B[a]P

5 展望

非编码 RNA 是重要的表观遗传学机制,近年来对非编码 RNA 的研究越来越深入,从 miRNA 到 lncRNA 再到 circRNA 的研究逐渐扩大了表观遗传学的领域。非编码 RNA 的功能也越来越完善,其可以在转录调控、RNA 修饰、甚至 mRNA 翻译等方面发挥重要作用。众多对 miRNA 的研究揭示了它们的多种生物学功能,包括控制细胞增殖、细胞周期、细胞凋亡、关键转录后调节因子等。它们的失调可能导致基因表达异常,从而威胁人体健康。我们已经了解 miRNA 表达异常在 B[a]P 诱导的毒性效应中

起着重要作用,miRNA 与 B[a]P 的致癌性有着密切的关系,miRNA 将有望成为肿瘤新的诊断标志物及基因治疗的有效靶点。近年来,与 AhR 有关的治疗肿瘤的药物也受到了广泛关注,随着对 AhR 相关信号通路的进一步研究,有助于深入了解 B[a]P 的致癌机制,更重要的是可从 AhR 信号通路入手,结合 miRNA 的作用为 B[a]P 毒性的防治提供新的途径。但是,有关 miRNA 参与调节 B[a]P 毒性过程的作用机制尚不完全明了,充分发掘和揭示 miRNA 的异常表达和功能作用可对 B[a]P 危害诊断和制定控制策略提供方向。

参考文献:

- [1] 袁莉,高春霞,邓红,等. 食品有害物苯并(a)芘及其诱导细胞死亡的研究进展[J]. 食品与生物技术学报,2017,36(6): 561-568.
- [2] LIN H,GREGORY J,HANNON. MicroRNAs:small RNAs with a bigrole in gene regulation[J]. **Nature Reviews Genetics**, 2004,5(7):522-531.
- [3] LEE Y,ANN C,J HAN,et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing[J]. **Nature**,2003,425(6956):415-419.
- [4] 王方平,郑洁. 微小 RNA 与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 安徽医药,2016,20(11):2016-2019.
- [5] LEUNGA,SHARP P A. MicroRNA functions in stress responses[J]. **Molecular Cell**,2010,40(2):280-293.
- [6] 邱历伟,姚壁福. microRNA 在肝癌发生和发展中的作用及其机制[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(12):958-960.
- [7] 谭琴文,王进. miRNAs 在锰神经毒性中调控机制的研究进展[J]. 工业卫生与职业病,2020,46(2):80-84.
- [8] 代娇,谷仕艳. 非编码 RNA 在镉毒性调控中的研究进展[J]. 现代预防医学,2019,46(7):1267-1270.
- [9] 康慧君,苗玉发,霍艳,等. 肝毒性 microRNA 生物标志物研究进展[J]. 医学研究杂志,2014,43(9):10-13.

- [10] HALAPPANAVAR S, WU D, WILLIAMS A, et al. Pulmonary gene and microRNA expression changes in mice exposed to benzo(a)pyrene by oral gavage[J]. **Toxicology**, 2011, 285(3): 133-141.
- [11] 吴延. miR-106a 和 miR-17-5p 在反式二羟环氧苯并芘诱导细胞恶变中的作用[D]. 广州: 广州医学院, 2010.
- [12] 刘林华, 蒋义国. 反式 -7,8- 二羟 -9,10- 环氧苯并芘诱导恶变细胞中 miR-494 和 miR-22 的功能及 PTEN 的表达[J]. 环境与健康杂志, 2010, 27(5): 379-382.
- [13] 赵焱. miR-493-5p 在反式 -7,8- 二羟 -9,10- 环氧苯并芘诱导恶变细胞中的功能研究[J]. 科技信息, 2011(29): 46-47.
- [14] YAO Z, LIU H. The role of miR-506 in transformed 16HBE cells induced by anti-benzo[a]pyrene-trans -7,8-dihydrodiol- 9,10-epoxide[J]. **Toxicology Letters**, 2011, 205(3): 320-326.
- [15] LI D, WANG Q, LIU C, et al. Aberrant expression of miR-638 contributes to benzo(a)pyrene-induced human cell transformation. [J]. **Toxicological Sciences**, 2012, 125(2): 382-391.
- [16] 李永懿, 王鲁业, 李平, 等. miR-29 家族及其靶基因与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 生命科学, 2018, 30(8): 840-847.
- [17] 段慧茜, 蒋义国. 苯并[a]芘暴露的小鼠原代支气管上皮细胞中 miR-320 对细胞周期的影响[J]. 环境与健康杂志, 2010, 27(5): 386-389.
- [18] HAN Z, ZHANG Y, Xu Y, et al. Cell cycle changes mediated by the p53/miR-34c axis are involved in the malignant transformation of human bronchial epithelial cells by benzo[a]pyrene[J]. **Toxicology Letters**, 2014, 225(2): 275-284.
- [19] JI J, Y AMASHITA T, BUDHU A, et al. Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in EpCAM-positive hepatic cancer stem cells[J]. **Hepatology**, 2009, 50: 472 – 480.
- [20] FLORIAN C, STAN G, SANDRA C, et al. High-throughput data integration of RNA-miRNA-circRNA reveals novel insights into mechanisms of benzo[a]pyrene-induced carcinogenicity[J]. **Nucleic Acids Research**, 2015, 43(5): 2525-2534.
- [21] AMALI MALIK, ANDREW WILLIAMS. Hepatic mRNA, microRNA, and miR-34a-target responses in mice after 28 days exposure to doses of benzo (a) pyrene that elicit DNA damage and mutation[J]. **Environmental & Molecular Mutagenesis**, 2012, (1): 10-21.
- [22] 王晓, 袁莉, 张忠. 食物黄酮异荛草素及其银纳米颗粒的保肝活性[J]. 食品与生物技术学报, 2023, 42(5): 102-111.
- [23] 袁莉, 王珠琳, 李建科, 等. 食品中有害物苯并[a]芘诱导结肠毒性的研究进展[J]. 食品与生物技术学报, 2021, 40(8): 9-16.
- [24] 程淑群, 夏茵茵, 王应雄, 等. 苯并[a]芘对大鼠海马神经元形态学的影响[J]. 现代预防医学, 2012, 39(5): 1087-1088.
- [25] REDDY K, GIRISH B P, REDDY P. Reproductive and paternal mediated developmental toxicity of benzo(a) pyrene in adult male Wistar rats[J]. **Toxicology Research**, 2015, 4(2): 223-232.
- [26] GAUDET A D, MANDREKAR-COLUCCI S, HALL J C, et al. MiR-155 deletion in mice overcomes neuron-intrinsic and neuron-extrinsic barriers to spinal cord repair[J]. **Journal of Neuroscience**, 2016, 36(32): 8516-8532.
- [27] PRATAP R K, GIRISH B P, SREENIVASULA R P. Reproductive and paternal mediated developmental toxicity of benzo (a) pyrene in adult male Wistar rats[J]. **Toxicology Research**, 2015, 4(2): 223-232.
- [28] BREVIK A, LINDEMAN B, BRUNBROG G, et al. Paternal benzo[a]pyrene exposure modulates microRNA expression patterns in the developing mouse embryo[J]. **International Journal of Cell Biology**, 2012, 2012(25): 407431.
- [29] BERSTEN D C, SULLIVAN A E, PEET D J, et al. bHLH-PAS proteins in cancer[J]. **Nature Reviews Cancer**, 2013, 13(12): 827-841.
- [30] BOCK K W. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) functions: balancing opposing processes including inflammatory reactions[J]. **Biochemical Pharmacology**, 2020, 178: 114093.
- [31] MURRAY I A, PATTERSON A D, PERDEW G H. Aryl hydrocarbon receptor ligands in cancer: friend and foe[J]. **Nature Reviews Cancer**, 2014, 14(12): 801-814.
- [32] FENG S, CAO Z, WANG X. Role of aryl hydrocarbon receptor in cancer[J]. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Reviews on Cancer**, 2013, 1836(2): 197-210.
- [33] 庞朋沙, 过倩萍, 伍会健. 细胞内 AhR 信号转导通路的机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(13): 2567-2570.
- [34] 胡玉霞, 常福厚, 白图雅, 等. 多环芳烃类化合物及芳香烃受体在肿瘤发生发展中的作用[J]. 中国生化药物杂志 2015, 35(6): 185-188.
- [35] HECHT E, ZAGO M, SARILL M, et al. Aryl hydrocarbon receptor-dependent regulation of miR-196a expression controls lung fibroblast apoptosis but not proliferation[J]. **Toxicol Appl Pharmacol**, 2014, 280(3): 511-525.
- [36] HAMZA, HANIEH. Aryl hydrocarbon receptor-microRNA-212/132 axis in human breast cancer suppresses metastasis by targeting SOX4[J]. **Molecular Cancer**, 2015, 14(1): 1-13.
- [37] JOO M S, LEE C G, KOO J H, et al. miR-125b transcriptionally increased by Nrf2 inhibits AhR repressor, which protects kidney from cisplatin-induced injury[J]. **Cell Death & Disease**, 2013, 4(10): 427.