

## · 综 述 ·

芳香烃受体在肠道黏膜免疫中的  
功能以及中药干预进展

周 联 李雁扬 罗 霞

芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 是一种配体依赖性细胞质受体, 在胞内通过特异性识别配体, 并与之结合激活后传递生物信息, 最初因其在减轻环境污染物毒性方面的作用而受到关注。近年来研究发现, AhR 可被来自饮食、宿主以及肠道微生物代谢产物等多种外源和内源信号激活<sup>[1]</sup>。AhR 与配体结合激活后, 进入细胞核结合启动子, 在特定 DNA 区域招募共刺激和共抑制分子调节信号转导, 从而发挥促进上皮修复和炎症抑制的生物学效应。炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是由于肠黏膜屏障破坏引起的以黏膜炎症和损伤为主的自身免疫性疾病, AhR 在其发生、发展及疾病预后中均扮演着重要角色<sup>[2]</sup>。

1 AhR 及其活化 AhR 属于基本螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix domain, bHLH) PAS 结构域转录因子家族, 由 3 部分组成: 与 DNA 结合的 bHLH 结构域、与配体结合的 PER-ARNT-SIM (PAS) 结构域和脯氨酸富集域<sup>[3]</sup>。AhR 广泛表达于多种不同类型的细胞<sup>[4]</sup>, 在细胞质中, AhR 与 90 kDa 热休克蛋白、AhR 结合蛋白 (AhR-interacting protein)、伴侣分子 p23 (co-chaperone p23) 和蛋白激酶 SRC (protein kinase SRC) 形成分子复合体, 该复合物既能维持 AhR 的失活状态, 也可以防止其被蛋白酶降解, 同时还使其对配体保持高亲和力。当 AhR 与相应配体结合后, AhR 复合物发生构象改变, 并转移至细胞核中。进入细胞核后, AhR 及其配体从复合体中脱离出来<sup>[5]</sup>, 与芳香烃受体核转运体 (AhR nuclear translocator, ARNT) 结合形成 AhR-配体-ARNT 异二聚体。AhR-配体-ARNT 最终结合到包含其特定 DNA 识别位点的基因组区域一二噁英

反应元件 (dioxin response element, DRE), 由于该元件位于细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 1A1 和 AhR 阻遏蛋白 (aryl hydrocarbon receptor repressor, AhRR) 基因的上游<sup>[6]</sup>, 所以, AhR 在活化过程中会同时促进 CYP1A1、CYP1A2 等细胞色素酶基因的表达, 它们可代谢掉多余的 AhR 配体, 对 AhR 信号起着负反馈调节作用<sup>[7]</sup>。

2 AhR 在肠道黏膜免疫中的功能 肠道黏膜巨大的表面积及其所富含的免疫细胞, 使其不仅仅是宿主与外部环境 (以食物和肠道菌群为代表) 隔离的屏障, 而且也是机体重要的免疫部位。在肠黏膜上皮细胞下方的固有层 (lamina propria, LP) 存在 B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、T 细胞和固有淋巴细胞 (innate lymphoid cells, ILCs) 等多种免疫细胞, 它们与黏膜上皮细胞共同维护肠黏膜免受损伤<sup>[3]</sup>。不论是上皮细胞还是各种免疫细胞, 大多都有 AhR, 不同细胞的 AhR 与配体结合后产生不同的生物学效应。

2.1 AhR 与肠上皮细胞 肠黏膜上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC) 因其所处的环境使其具有旺盛的新陈代谢和自我修复能力, 以保证肠道物理屏障的完整性, 这个屏障也是肠道菌群和黏膜免疫系统之间的“隔离带”<sup>[8]</sup>, IEC 中的 AhR 在维持自身的完整性和肠黏膜的保护和修复中起重要作用。

与野生型 (wide type, WT) 小鼠比较, IEC 中缺乏 AhR 的小鼠对右旋葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 诱导的肠道炎症更敏感<sup>[9]</sup>。相反, 用 AhR 激动剂 6-甲酰基吲哚并 [3, 2-b] 咪唑 (6-formylindolo [3, 2-b] carbazole, FICZ) 直接激活 IEC 中的 AhR, 便可抑制分裂缺陷蛋白 (partitioning-defective protein, Par) 复合体中 Par-6 的表达, 进而通过降低肠道通透性发挥保护上皮的作用<sup>[10]</sup>。此外还发现, IEC 中 CYP1 酶可通过代谢清除多余的 AhR 配体, 起到负反馈作用, 调节 AhR 配体在体内的可利用性, 并缩短 AhR 信号传递的持续时间<sup>[11]</sup>, 有助于肠道免疫细胞对 AhR 配体的

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81673668); 国家自然科学基金资助项目 (No. 81703785); 广东省自然科学基金资助项目 (No. 2017A030313657)

作者单位: 广州中医药大学中药学院 (广州 510006)

通讯作者: 周 联, Tel: 020-39358252, E-mail: zl@gzucm.edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210126. 164

利用进而调节肠道黏膜免疫。

**2.2 AhR 与固有淋巴细胞** 肠黏膜固有层的 ILCs 是维持肠道黏膜免疫, 保护肠道免受微生物感染的重要免疫细胞。AhR 在 ILCs 中起着重要作用, 尤其是直接影响 ILC3 的发育和功能<sup>[12]</sup>。

AhR 可以调控 ILC3 的发育、IL-22 的产生和肠道淋巴滤泡的形成<sup>[13]</sup>。ILC3 是 IL-22 的主要来源, 在 AhR<sup>-/-</sup> 小鼠中, IL-22 和产生 IL-22 的 ILC3 明显减少, 以至于对小鼠念珠菌感染的保护作用减弱<sup>[14]</sup>。不仅如此, IL-22 还可诱导 IEC 的存活和增殖, 并促进其产生抗菌肽和黏蛋白, 也有利于自身的岩藻糖基化。目前认为, ILC3 依赖 AhR 的这些功能不仅有助于黏膜免疫的稳定和使肠道免受感染, 而且对维持肠道菌群的相对稳定也至关重要<sup>[15, 16]</sup>。

**2.3 AhR 与适应性 T 细胞** AhR 在 T 细胞中的表达参与协调适应性免疫应答, 而且 AhR 在辅助性 T 细胞不同亚群中的表达水平也存在差异, 如: Th17 细胞和调节性 T 细胞 [包括 Treg 细胞和 T 调节性 1 型细胞 (Tr1 细胞)] 中 AhR 表达水平较高, 而未分化 CD4<sup>+</sup> T 细胞 (naïve CD4<sup>+</sup> T cells)、Th1 细胞和 Th2 细胞 AhR 表达水平较低<sup>[3, 17]</sup>, 所发挥的功能也不尽相同。就 Th17 细胞而言, AhR 可从多个层面影响其分化, 包括激活信号转导激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription, STAT1) 调节 Th17 细胞的分化<sup>[18]</sup>, 以及通过上调 Aiolos 基因的表达削弱 IL-2 对 Th17 的分化抑制作用<sup>[19]</sup>; 此外, AhR 可以影响 Th17 细胞因子的分泌, 例如, AhR 在转录因子维甲酸受体相关孤儿受体  $\gamma$ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR  $\gamma$ t) 的作用下募集到 IL-22 基因座, 促进 IL-22 的表达<sup>[20]</sup>。对于 Treg 细胞, AhR 可以调节 Treg 细胞的生成和参与肠道黏膜免疫的稳定, 正常情况下, 肠道 Treg 细胞中会表达大量 AhR<sup>[21]</sup>, 而在 AhR<sup>-/-</sup> 小鼠中, 由于驱动 Treg 细胞分化和功能的叉头样转录因子 3 (forkhead box P3, Foxp3) 的表达降低<sup>[22]</sup>, 使 Treg 细胞功能受损。不仅如此, AhR 激动剂四氯二苯-p-二噁英 (tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD) 活化 AhR 可诱导位于 Foxp3 启动子上的 CpG 岛的去甲基化, 促进 Foxp3 表达进而诱导 Treg 细胞分化; 而 AhR 抑制剂也的确抑制 Treg 细胞的分化, 进一步说明 Treg 细胞中的 AhR 直接影响其分化<sup>[23-25]</sup>。

由此可见, AhR 信号是肠上皮屏障和肠道黏膜免疫反应的关键组成部分。来自药物、食物或经肠道菌群代谢产生的 AhR 配体均可活化 IECs 或肠道免疫

细胞中的 AhR, 以促进 IECs 自我修复或调控细胞因子 IL-10、IL-22、IL-17 等的分泌共同作用于黏膜上皮, 从而调节肠道黏膜免疫稳态 (图 1)。

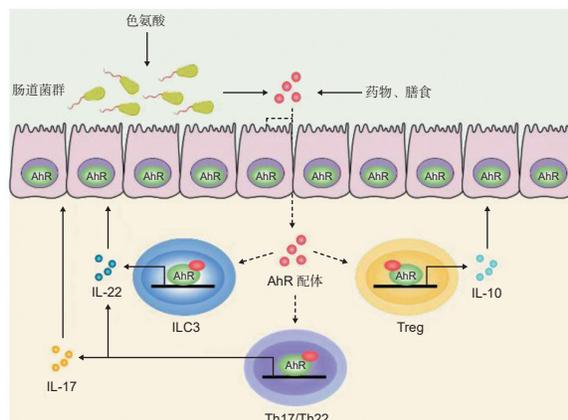


图 1 AhR 调节肠道黏膜免疫

**3 AhR 与炎症性肠病** IBD 是一种胃肠道慢性炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD), 主要是由于肠腔微生物与肠道黏膜免疫系统相互作用引起的过度免疫反应, 肠道黏膜损伤是其基本的病理改变之一<sup>[26]</sup>。越来越多的证据表明, AhR 与 IBD 有密切关系, 主要表现为 IBD 患者派氏结中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup> 和 CD25<sup>+</sup> 细胞以及肠组织中 NKp44<sup>+</sup> ILC3 细胞 AhR 的活化水平低于正常组织<sup>[27, 28]</sup>, 而激活 AhR 可以有效治疗结肠炎。

动物实验研究提示, 与 WT 小鼠比较, AhR<sup>-/-</sup> 小鼠 DSS 诱导的结肠炎更严重, 口服 AhR 激动剂  $\beta$ -萘黄酮可降低 WT 小鼠结肠的炎症和促炎性细胞因子 (如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ ) 的产生<sup>[29]</sup>。而且, AhR 激动剂 2, -(1'H-吲哚-3'-羰基)-噻唑-4-羧酸甲酯 [2-(1'H-indole-3'-carbonyl)-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester, ITE] 可通过上调 CD39、颗粒酶 B 表达和分泌 IL-10, 来改善人源性小鼠结肠炎的症状<sup>[25]</sup>。在罗伊氏乳杆菌 D8 缓解 DSS 诱导的肠黏膜损伤研究中发现, D8 代谢产物吲哚-3-甲醇 (indole-3-carbinol, I3C) 正是通过激活 ILC3 中的 AhR 促进 IL-22 产生, 加速肠上皮细胞增殖以修复受损的肠黏膜<sup>[30]</sup>。在 TNBS 和 T 细胞转移性结肠炎模型中, 给予 AhR 激动剂 FICZ 可使模型小鼠 IL-22 的分泌增加, 结肠的炎症损伤减轻<sup>[27]</sup>。补充色氨酸经肠道微生物代谢后可产生 AhR 配体, 从而激活 AhR, 因此, 给予色氨酸能改善 DSS 诱导的 WT 小鼠结肠炎, 而对 AhR 敲除小鼠的结肠炎无效<sup>[31]</sup>。

近年来兴起的粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 技术, 即将健康供者粪便微生物群转移到受者体内, 恢复患者肠道微生物群的组成和功能的技术, 是治疗 IBD 切实有效的方法<sup>[32]</sup>。利用 FMT 调节猪结肠微生物群的多样性和组成的研究发现, 色氨酸代谢产物吲哚-3-乙酸 (indole-3-acetic acid, IAA) 水平显著增加, 进而通过激活 AhR 促进 IL-22 的生成, 减轻脂多糖对肠上皮的破坏<sup>[33]</sup>。

由此不难看出, AhR 与 IBD 的发生和转归密切相关, 提示 AhR 可能成为干预 IBD 的关键靶点。

4 中药活性成分与 AhR AhR 配体主要有外源性和内源性两个来源, 内源性配体主要是色氨酸的代谢产物等; 外源性配体主要是天然产物中的黄酮类、吲哚类和芪类物质等<sup>[1]</sup>, 它们广泛存在于多种中药材中, 有些中药活性成分本身可能就是 AhR 的配体, 已被初步证明可以激活 AhR, 另一些成分则通过作用于色氨酸代谢环节影响 AhR 配体的产生。

4.1 直接作用于 AhR 的中药成分 目前发现的 AhR 外源性配体多为黄酮类化合物, 这些黄酮化合物广泛存在于多种中药材中。顶羽菊中的有效成分  $\alpha$ -萘黄酮 ( $\alpha$ -Naphthoflavone,  $\alpha$ -NF) 诱导 HT-22 细胞 DRE 荧光素酶活性的效应与 AhR 激活有关, 利用 AhR 抑制剂 CH223191 或 ARNT-siRNAs 转染均可阻止荧光素酶的活化<sup>[34]</sup>。黄连素 (berberine) 和山柰酚 (kaempferol) 可以通过激活 AhR, 上调 CYP1A1 的表达<sup>[35,36]</sup>; 木蝴蝶中的白杨素 (chrysin) 活化 AhR 后可调节肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) - $\alpha$ 、 $\beta$  基因的表达及其介导 SRE 细胞凋亡途径<sup>[37]</sup>; 槲皮素 (quercetin)、柚皮素 (naringenin)、儿茶素 (catechin) 等 8 种植物化学成分可有效诱导 NIH3T3 细胞 AhR 活化<sup>[38]</sup>; 黄芩素 (baicalein) 可表现出类似 AhR 激动剂的效应, 并呈剂量依赖关系<sup>[39]</sup>。

此外, 在萜类化合物和生物碱中也陆续发现可能存在 AhR 的配体, 如利用 DNA 结合、分子对接以及报告基因分析等技术, 证实了人参皂苷能够激活豚鼠细胞的 AhR, 并认为人参皂苷可作为一类新型天然 AhR 激动剂进一步研发<sup>[40]</sup>。此外, 吴茱萸中的吴茱萸次碱 (rutaecarpine, RUT)、吴茱萸碱 (evodamine, EOD) 和去氢吴茱萸碱 (dehydroevodamine, DHED) 均属于吲哚喹啉生物碱, 通过它们与 AhR 构效关系的分析发现, 在小鼠原代肝细胞培养体系中, RUT、EOD 和 DHED 均能显著激活 AhR, 且激活效应为 RUT>DHED>EOD,

此现象在体内实验中也得到了证实。而且, 除 EOD 经口服吸收不好外, RUT 和 DHED 能显著上调野生型小鼠肝 AhR 基因表达, 对 AhR<sup>-/-</sup> 小鼠则无明显影响<sup>[41]</sup>。类似结果在 Hepa-1c17 细胞诱导 CYP1A1 基因表达的研究中同样得以证明<sup>[42]</sup>。

4.2 中药及其复方调节色氨酸代谢 除中药中的活性成分直接作为 AhR 配体外, 中药活性成分和中药复方还可以通过调节色氨酸代谢影响相关 AhR 配体的产生。色氨酸代谢产物 IAA、吲哚-3-甲醛 (indole-3-aldehyde, IAld)、吲哚-3-乙醛 (indole-3-acetaldehyde, IAald) 等都是经典的 AhR 配体, 色氨酸这一代谢过程受肠道中某些特定微生物如罗伊氏乳杆菌的影响。实验证明, 中药复方栀子厚朴汤可通过增强色氨酸代谢能力, 增加血浆 AhR 配体 IAA 的含量<sup>[43]</sup>。天麻和钩藤联合应用, 既能增加体内 L-色氨酸的含量, 也能提高其代谢产物 5-羟基吲哚乙酸 (5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA) 的水平<sup>[44]</sup>, 5-HIAA 同时也是一种 AhR 配体。在巴马汀治疗 IBD 的机制研究中发现, 巴马汀可降低犬尿酸 (kynurenic acid, KA) 分解代谢途径的限速酶吲哚胺 2, 3-双加氧酶 1 的表达, 抑制色氨酸向 KA 和 5-羟色胺分解的代谢途径<sup>[45]</sup>。由于色氨酸的分解代谢途径由犬尿酸途径、5-羟色胺途径和 AhR 途径 3 条组成<sup>[46]</sup>, 当犬尿酸途径和 5-羟色胺途径被抑制后 AhR 分解代谢途径便自然增强, 以维持色氨酸的分解代谢。上述中药对色氨酸代谢影响的研究大多与 IBD 的治疗相关, 所以调节色氨酸代谢产生 AhR 配体被认为可能是治疗 IBD 的重要机制。

5 中药治疗 IBD 与 AhR 近年来的研究发现中药因其药性温和, 在服用过程中产生的不良反应较少, 在 IBD 的治疗上具有独特优势。并且有越来越多的研究表明中药活性成分治疗 IBD 的作用靶点指向 AhR, 而且, 有类似作用的中药多具有抗炎作用<sup>[38]</sup>。

5.1 中药活性成分通过 AhR 治疗 IBD 一方面, 中药活性成分通过激活 AhR 直接发挥抗炎作用来治疗 IBD。豆蔻素和椴树中的去甲异波尔定 (norisoboldine, NOR) 均可通过激活 AhR 最终抑制结肠 NLRP3 炎症小体的激活, 从而缓解 TNBS 诱发的小鼠结肠炎<sup>[47,48]</sup>。厚朴中的厚朴酚对 DSS 诱导的小鼠结肠炎具有抗炎作用, 其机制主要是通过恢复结肠炎血清色氨酸代谢物 KA、5-HIAA、IAA 和吲哚硫酸 (indoxylsulfuric acid) 的水平, 它们皆为 AhR 的配体<sup>[49]</sup>。

另一方面，通过激活 AhR 调节免疫达到治疗 IBD 的目的。高良姜中的主要黄酮类成分山姜素则通过激活 AhR，降低 Foxp3 启动子的甲基化水平，上调 Foxp3 的表达，恢复 Th17/Treg 平衡，从而改善小鼠结肠炎<sup>[50]</sup>。柚皮素可激活 AhR 诱导 naïve T 细胞向 Treg 细胞分化，并抑制其向 Th17 及 Th1 方向分化，以增加结肠炎小鼠 LP 和外周血中 Treg 细胞比例从而缓解结肠炎<sup>[51,52]</sup>。青黛及其主要成分靛蓝通过激活 AhR 上调 IL-10 和 IL-22，可能在改善结肠炎中起关键作用，提示用青黛和靛蓝靶向 AhR 是治疗 UC 的一个具有广阔治疗前景的选择<sup>[53]</sup>。

**5.2 清热止痢类复方治疗 IBD 与 AhR 的关系** IBD 属于中医学“肠癖”“久痢”和“休息痢”的范畴，因此，临床上治疗肠炎多采用清热止痢方剂，包括：黄芩汤、芍药汤、大黄牡丹汤、白头翁汤、葛根芩连汤等<sup>[54]</sup>，主要发挥其清热燥湿、和中止痢的功效。也有人自拟清热止痢方治疗湿热型 UC 获得良好的治疗效果<sup>[55]</sup>。《伤寒论》中用于治疗大肠湿热证的黄芩汤<sup>[56]</sup>，动物实验证明其对 IBD 的疗效明确<sup>[57]</sup>。

研究发现，用于治疗肠炎的香连丸、黄芩汤、芍药汤、黄连解毒汤等清热止痢方中，皆含有 AhR 的配体活性成分（见表 1）。研究还发现大黄牡丹汤可以上调 IBD 大鼠血清中的色氨酸及其代谢产物 AhR 配体吲哚的水平<sup>[58]</sup>，黄芩汤也具有类似的效应<sup>[59]</sup>。上述研究提示清热止痢方治疗 IBD 的共同作用靶点极有可能为 AhR，但这两者之间的具体关联性还需要有进一步的实验证实。

表 1 清热止痢方与 AhR 配体

中药	AhR 配体成分	中药存在的复方
黄连	黄连素 <sup>[35]</sup> 、梲皮素 <sup>[38]</sup>	芍药汤、香连丸、黄连解毒汤、白头翁汤
芍药	山柰酚 <sup>[36]</sup> 、儿茶素 <sup>[38]</sup>	芍药汤、黄芩汤
甘草	梲皮素 <sup>[38]</sup> 、柚皮素 <sup>[38]</sup>	芍药汤、黄芩汤
黄芩	黄芩素 <sup>[39]</sup> 、白杨素 <sup>[37]</sup> 、汉黄芩素 <sup>[60]</sup>	芍药汤、黄芩汤、黄连解毒汤
黄柏	吴茱萸次碱 <sup>[42]</sup>	白头翁汤

**6 中药靶向 AhR 面临的挑战** 虽然 AhR 在维持肠道黏膜免疫的稳定中发挥着重要的作用，并且中药的干预作用似乎也有潜在的研究价值。但是，在关注 AhR 的同时也不可忽视其中存在的问题。

由于 AhR 广泛分布在机体的多种组织和细胞，有着比较复杂的生物学效应，比如 AhR 激动剂 TCDD 可通过 AhR 诱导 Treg 细胞的产生治疗结肠炎，

但是同为 AhR 激动剂的 FICZ 却可诱导 Th17 细胞的分化从而使自身免疫性疾病脑脊髓炎恶化，目前对这一现象还没有确凿的证据解释<sup>[21]</sup>。提示在利用中药及其活性成分靶向 AhR 治疗 IBD 时，应充分考虑到组织特异性和细胞靶向性，以尽可能减少其对肠道外，或与无关细胞 AhR 的激活作用。事实上，已有学者研究利用纳米粒子携带 AhR 激动剂 ITE 精准作用于体内 CD103<sup>+</sup> DCs 使其分泌维甲酸增强 TGF-β 介导的 Foxp3 的表达<sup>[61]</sup>，诱导 Treg 细胞的产生，从而在减少毒性的同时提高疗效<sup>[62]</sup>。

此外，还必须考虑到与 AhR 结合的中药成分在体内的半衰期问题。因为早期研究发现，二噁英暴露出来的毒性作用，包括肝损伤、免疫毒性等症状，与其长期刺激 AhR 活化相关，二噁英在小鼠体内半衰期为 10~15 天，在人体内则长达 5~10 年，并且反复接触可以造成体内蓄积<sup>[63]</sup>。尽管大部分天然药物的半衰期都并不长，但也必须重视由于半衰期长可能带来的毒副作用。

**7 结语** AhR 是肠上皮屏障和黏膜免疫的一个重要感受器和调节器，它在肠道的多种细胞中表达，包括免疫细胞、IEC 和 DC 等，在维持肠道黏膜完整中发挥重要作用。多项研究表明通过 AhR 配体的作用可以改善多种肠炎所致的肠道损伤和维持黏膜免疫的稳定。一方面说明 AhR 在调节肠道内免疫稳态和缓解肠道炎症中的积极作用，另一方面提示中药来源的 AhR 配体在预防和治疗炎症性肠病中的巨大潜力。同时，AhR 可能是清热止痢类中药的共同靶点或机制，或许为中药活性分类提供现代科学依据。

AhR 的广泛分布及其复杂的活性，也给中药的 AhR 配体成分的研究和开发带来一定的困难。因此，除了可以深入开展中药活性成分对 AhR 作用的研究外，也可以考虑从中药通过调节肠道菌群和机体代谢的角度，研究代谢产物对 AhR 影响，对这些相互作用的研究可能为中药通过 AhR 通路治疗 IBD 等免疫性疾病提供更多的思路，同时也可以指导 AhR 靶向免疫调节剂的开发。

参 考 文 献

[1] Lee HU, Mcpherson ZE, Tan B, et al. Host-microbiome interactions: the aryl hydrocarbon receptor and the central nervous system[J]. J Molec Med, 2017, 95 (1): 29-39.

[2] Khor B, Gardet Agnès, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease[J].

- Nature, 2011, 474 ( 7351 ): 307–317.
- [ 3 ] Stockinger B, Meglio PD, Gialitakis M, et al. The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system[J]. *Ann Rev Immunol*, 2014, 32 ( 1 ): 403.
- [ 4 ] Frericks M, Meissner M, Esser C. Microarray analysis of the AHR system: tissue-specific flexibility in signal and target genes[J]. *Toxicol Applied Pharmacol*, 2007, 220 ( 3 ): 320–332.
- [ 5 ] Hord NG, Perdew GH. Physicochemical and immunocytochemical analysis of the aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator: characterization of two monoclonal antibodies to the aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator[J]. *Molec Pharmacol*, 1994, 46 ( 4 ): 618–626.
- [ 6 ] Denison MS, Heath-Pagliuso S. The Ah receptor: a regulator of the biochemical and toxicological actions of structurally diverse chemicals[J]. *Bull Environ Contamin Toxicol*, 1998, 61 ( 5 ): 557–568.
- [ 7 ] Bruno L, Jane MN, Harry S. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity[J]. *Mucos Immunol*, 2018, 11 ( 4 ): 1024–1038.
- [ 8 ] Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target[J]. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14 ( 1 ): 9–21.
- [ 9 ] Ichino C, Taisuke N, Akihiro K, et al. The aryl hydrocarbon receptor/microRNA-212/132 axis in T cells regulates IL-10 production to maintain intestinal homeostasis[J]. *Int Immunol*, 2015, 27 ( 8 ): 405–415.
- [ 10 ] Yu K, Ma YH, Zhang ZC, et al. AhR activation protects intestinal epithelial barrier function through regulation of Par-6[J]. *J Molec Histol*, 2018, 49 ( 5 ): 449–458.
- [ 11 ] Schiering C, Wincent E, Metidji A, et al. Feedback control of AhR signaling regulates intestinal immunity[J]. *Nature*, 2017, 542 ( 7640 ): 242–245.
- [ 12 ] Li SY, Bostick JW, Zhou L. Regulation of innate lymphoid cells by aryl hydrocarbon receptor[J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1909.
- [ 13 ] Melo-Gonzalez F, Hepworth MR. Functional and phenotypic heterogeneity of group 3 innate lymphoid cells[J]. *Immunology*, 2017, 150 ( 3 ): 265–275.
- [ 14 ] Qiu J, Heller Jennifer J, Guo XH, et al. The aryl hydrocarbon receptor regulates gut immunity through modulation of innate lymphoid cells[J]. *Immunity*, 2011, 36 ( 1 ): 92–104.
- [ 15 ] Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens[J]. *Nature Med*, 2008, 14 ( 3 ): 282–289.
- [ 16 ] Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, et al. Innate and adaptive interleukin-22 protects mice from inflammatory bowel disease[J]. *Immunity*, 2008, 29 ( 6 ): 947–57.
- [ 17 ] Rothhammer V, Quintana FJ. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease[J]. *Nature Rev Immunol*, 2019, 19 ( 3 ): 184–197.
- [ 18 ] Kimura A, Naka T, Nohara K, et al. Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells[J]. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.*, 2008, 105 ( 28 ): 9721–9276.
- [ 19 ] Quintana FJ, Jin HL, Burns EJ, et al. Aiolos promotes TH17 differentiation by directly silencing IL2 expression[J]. *Nature Immunol*, 2012, 13 ( 8 ): 770–777.
- [ 20 ] Yeste A, Mascanfroni ID, Nadeau M, et al. IL-21 induces IL-22 production in CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Nature Commun*, 2014, 5: 3753.
- [ 21 ] Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, et al. Control of Treg and TH17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Nature*, 2008, 453 ( 7191 ): 65–71.
- [ 22 ] Elizondo G, Rodríguez-Sosa M, Estrada-Muñiz E, et al. Deletion of the aryl hydrocarbon receptor enhances the inflammatory response to *Leishmania major* infection[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7 ( 9 ): 1220–1229.
- [ 23 ] Singh NP, Singh UP, Singh B, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor ( AhR ) leads to reciprocal epigenetic regulation of FoxP3 and IL-17 expression and amelioration of experimental colitis[J]. *PLoS One*, 2011, 6 ( 8 ): e23522.
- [ 24 ] Gandhi R, Kumar D, Burns EJ, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor induces human type 1 regulatory T cell-like and Foxp3<sup>+</sup> regulatory T

- cells[J]. *Nature Immunol*, 2010, 11 (9): 846.
- [25] Goettel JA, Gandhi R, Kenison JE, et al. AhR activation is protective against colitis driven by T cells in humanized mice[J]. *Cell Rep*, 2016, 17 (5): 1318–1329.
- [26] Wlodarska M, Kostic AD, Xavier RJ. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 577–591.
- [27] Monteleone I, Rizzo A, Sarra M, et al. Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (1): 237–248.
- [28] Li J, Doty A, Glover SC. Aryl hydrocarbon receptor signaling involves in the human intestinal ILC3/ILC1 conversion in the inflamed terminal ileum of Crohn's disease patients[J]. *Inflamm Cell Signal*, 2016, 3 (3): e1404.
- [29] Furumatsu K, Nishiumi S, Kawano Y, et al. A role of the aryl hydrocarbon receptor in attenuation of colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56 (9): 2532–2544.
- [30] Hou QH, Ye LL, Liu HF, et al. *Lactobacillus* accelerates ISCs regeneration to protect the integrity of intestinal mucosa through activation of STAT3 signaling pathway induced by LPLs secretion of IL-22 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (9): 1657–1670.
- [31] Islam J, Sato S, Watanabe K, et al. Dietary tryptophan alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis through aryl hydrocarbon receptor in mice[J]. *J Nutr Biochemistry*, 2017, 42: 43–50.
- [32] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389 (10075): 1218–1228.
- [33] Geng S, Cheng S, Li Y, et al. Faecal microbiota transplantation reduces susceptibility to epithelial injury and modulates tryptophan metabolism of the microbial community in a piglet model [J]. *Crohn's Colitis*, 2018, 12 (11): 1359–1374.
- [34] Yu AR, Jeong YJ, Hwang CY, et al. Alpha-naphthoflavone induces apoptosis through endoplasmic reticulum stress via c-Src-, ROS-, MAPKs-, and aryl hydrocarbon receptor-dependent pathways in HT22 hippocampal neuronal cells [J]. *Neurotoxicology*, 2019, 71: 39–51.
- [35] Dinesh P, Rasool M. Berberine mitigates IL-21/IL-21R mediated autophagic influx in fibroblast-like synoviocytes and regulates Th17/Treg imbalance in rheumatoid arthritis[J]. *Apoptosis*, 2019, 24 (7-8): 644–661.
- [36] Jin UH, Park H, Li X, et al. Structure-dependent modulation of aryl hydrocarbon receptor-mediated activities by flavonoids [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 164 (1): 205–217.
- [37] Ronnekleiv-Kelly SM, Nukaya M, Díaz-Díaz CJ, et al. Aryl hydrocarbon receptor-dependent apoptotic cell death induced by the flavonoid chrysin in human colorectal cancer cells [J]. *Cancer Let*, 2016, 370 (1): 91–99.
- [38] Wang HK, Yeh CH, Iwamoto T, et al. Dietary flavonoid naringenin induces regulatory T cells via an aryl hydrocarbon receptor mediated pathway[J]. *J Agr Food Chemistry*, 2012, 60 (9): 2171–2178.
- [39] Amakura Y, Tsutsumi T, Sasaki K, et al. Influence of food polyphenols on aryl hydrocarbon receptor-signaling pathway estimated by *in vitro* bioassay[J]. *Phytochemistry*, 2008, 69 (18): 3117–3130.
- [40] Hu Q, He GC, Zhao J, et al. Ginsenosides are novel naturally-occurring aryl hydrocarbon receptor ligands [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e66258.
- [41] Zhang YB, Yan TT, Sun DX, et al. Structure-activity relationships of the main bioactive constituents of an aryl hydrocarbon receptor activation and associated bile acid homeostasis[J]. *Drug Metab Dispos*, 2018, 46 (7): 1030–1040.
- [42] Han EH, Kim HG, Im JH, et al. Up-regulation of CYP1A1 by rutaecarpine is dependent on aryl hydrocarbon receptor and calcium[J]. *Toxicology*, 2009, 266 (1-3): 38–47.
- [43] Xing H, Zhang K, Zhang RW, et al. Determination of depression biomarkers in rat plasma by liquid chromatography-mass spectrometry for the study of the antidepressant effect of Zhi-Zi-Hou-Po Decoction on rat model of chronic unpredictable mild stress[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 988: 135–142.

- [44] Wen ZQ, He MZ, Peng CY, et al. Gastrodia-uncaria metabolomics and 16S rRNA gene sequencing analyses of changes in the intestinal flora and biomarkers induced by treatment in a rat model of chronic migraine[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1425.
- [45] Zhang XJ, Yuan ZW, Qu C, et al. Palmatine ameliorated murine colitis by suppressing tryptophan metabolism and regulating gut microbiota[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 137: 34–46.
- [46] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23 (6): 716–724.
- [47] Lv Q, Wang K, Qiao SM, et al. Norisoboldine, a natural aryl hydrocarbon receptor agonist, alleviates TNBS-induced colitis in mice, by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16 (3): 161–174.
- [48] Wang K, Lv Q, Miao YM, et al. Cardamonin, a natural flavone, alleviates inflammatory bowel disease by the inhibition of NLRP3 inflammasome activation via an AhR/Nrf2/NQO1 pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155: 494–509.
- [49] Zhao L, Xiao HT, Mu HX, et al. Magnolol, a natural polyphenol, attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[J]. *Molecules*, 2017, 22 (7): 1218.
- [50] Lv Q, Shi C, Qiao SM, et al. Alpinetin exerts anti-colitis efficacy by activating AhR, regulating miR-302/DNMT-1/CREB signals, and therefore promoting Treg differentiation[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (9): 890.
- [51] Wang JP, Niu XL, Wu CF, et al. Naringenin modifies the development of lineage-specific effector CD4 T cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2267.
- [52] Guo A, He DM, Xu HB, et al. Promotion of regulatory T cell induction by immunomodulatory herbal medicine licorice and its two constituents[J]. *Sci Rep*, 2015, 5 (1): 14046.
- [53] Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, et al. Indigo Naturalis ameliorates murine dextran sodium sulfate-induced colitis via aryl hydrocarbon receptor activation[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52: 904–919.
- [54] 赵婕. 溃疡性结肠炎中医辨证论治文献研究[J]. *亚太传统医药*, 2014, 10 (2): 35–38.
- [55] 李俐君, 李明悦. 应用清热止痢汤肠内给药治疗轻、中度溃疡性结肠炎的临床疗效观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18 (75): 158, 161.
- [56] 田明敏. 《伤寒论》黄芩汤方证研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [57] 纪佳, 陈岩岩. 黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠 IL-6、JAK-STAT3 信号通路及 HMGB-1 表达的影响[J]. *中医学报*, 2018, 33 (7): 1297–1301.
- [58] 农菲菲, 罗爽, 赵钟祥, 等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS 技术的大黄牡丹汤治疗 IBD 大鼠的血清代谢组学研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30 (5): 571–579.
- [59] 王敦方. 基于 TLR4/MyD88 通路和组学研究黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [60] Harada A, Sugihara K, Watanabe Y, et al. Aryl hydrocarbon receptor ligand activity of extracts from 62 herbal medicines and effect on cytochrome P450 activity[J]. *Yakugaku Zasshi J Pharmac Soc*, 2015, 135 (10): 1185–1196.
- [61] Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Cárcamo CV, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103<sup>+</sup> DCs induces Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism[J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (8): 1757–1764.
- [62] Yeste A, Nadeau M, Burns EJ, et al. Nanoparticle-mediated codelivery of myelin antigen and a tolerogenic small molecule suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.*, 2012, 109 (28): 11270–11275.
- [63] Mandal PK. Dioxin: a review of its environmental effects and its aryl hydrocarbon receptor biology[J]. *J Comp Physiol B*, 2005, 175 (4): 221–223.

(收稿: 2020-08-21 在线: 2021-03-02)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶