

芳香烃受体及其配体调节溃疡性结肠炎Th17/Treg细胞分化的研究进展

范恒, 徐萌, 唐庆

范恒, 徐萌, 唐庆, 华中科技大学同济医学院附属协和医院
中西医结合科 湖北省武汉市 430022
范恒, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81273908

作者贡献分布: 论文写作由范恒与徐萌完成; 范恒与唐庆指导。

通讯作者: 唐庆, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 430022,
湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附
属协和医院中西医结合科. 122022188@qq.com

电话: 027-85726395 传真: 027-85726395

收稿日期: 2015-03-31 修回日期: 2015-04-25

接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-07-08

Aryl hydrocarbon receptor and its ligands for regulation of Th17/Treg cell differentiation in ulcerative colitis

Heng Fan, Meng Xu, Qing Tang

Heng Fan, Meng Xu, Qing Tang, Department of
Integrated Chinese and Western Medicine, Union Hospital,
Tongji Medical College, Huazhong University of Science
and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of
China, No. 81273908

Correspondence to: Qing Tang, Associate Professor,
Associate Chief Physician, Department of Integrated
Chinese and Western Medicine, Union Hospital, Tongji
Medical College, Huazhong University of Science and
Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei
Province, China. 122022188@qq.com

Received: 2015-03-31 Revised: 2015-04-25

Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-07-08

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic, non-specific
intestinal mucosal inflammatory disease, and
its pathogenesis is related to the imbalance of

Th17/Treg. The aryl hydrocarbon receptor (AhR)
is a cytoplasmic transcription factor, which is
involved in the regulation of drug metabolism,
cell growth and differentiation, and is closely
related to the occurrence of autoimmune disease
and inflammatory disease. Recent studies have
found that activation of AhR can regulate the
differentiation of Th17/Treg in UC patients. This
paper reviews the structure and function of AhR
and its effect on differentiation of Th17/Treg in
UC.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights
reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Aryl hydrocarbon
receptors; Ligands; T-lymphocytes; Immunity

Fan H, Xu M, Tang Q. Aryl hydrocarbon receptor
and its ligands for regulation of Th17/Treg cell
differentiation in ulcerative colitis. *Shijie Huaren
Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3101-3108 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3101.asp> DOI:
<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3101>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种
肠道黏膜的慢性非特异性的炎症性疾病
(inflammatory bowel disease, IBD), 其发病机
制与免疫细胞Th17/Treg的失衡有关。而芳香
烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是一种
细胞质内的转录因子, 参与调节药物的代
谢、细胞生长和分化, 并且与机体免疫反应
性疾病和炎症性疾病的发生密切相关。近年
来的研究发现, 活化的AhR可调控UC患者
体内Th17和Treg的分化。故本文就AhR的结

■背景资料

溃疡性结肠炎
(ulcerative colitis,
UC)的发病机制
与基因和环境因
素有关, 遗传易
感性个体的肠道
黏膜对肠道中共
生菌群的免疫反
应过度活化, 使
肠道中的抗炎和
促炎介质之间的
平衡失调可导
致UC的发病。近
年来研究发现,
Th17/Treg的失衡
与UC的发病有着
密切关系。

■同行评议者

缪应雷, 主任医
师, 昆明医科大学
第一附属医院消
化内科

■ 研发前沿

芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是一种广泛存在体内的依赖于配体激活的转录因子。AhR配体激活AhR后可改变机体免疫反应, 包括影响T淋巴细胞的分化, 导致免疫细胞亚群的比例失衡, 细胞因子的分泌和免疫功能异常。

构、功能及其对溃疡性结肠炎患者的Th17/Treg分化的影响作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 芳香烃受体; 配体; T淋巴细胞; 免疫

核心提示: 遗传易感性个体的肠道黏膜对肠道中共生菌群的过度免疫反应, 使肠道中的抗炎和促炎介质之间的平衡失调是导致溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病的关键因素。UC的发病机制与Th17/Treg的失衡有着密切关系。Th17是促炎性效应T淋巴细胞, 而Treg是具有抗炎作用的T淋巴细胞, 二者之间的平衡对宿主的免疫和耐受起着重要作用。芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)的配体通过作用于免疫细胞内的AhR可调节机体的先天性和适应性免疫反应, 影响Th17/Treg之间的平衡。

范恒, 徐萌, 唐庆. 芳香烃受体及其配体调节溃疡性结肠炎Th17/Treg细胞分化的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(19): 3101-3108 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3101.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3101>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种肠道黏膜的慢性非特异性的炎症性疾病(inflammatory bowel disease, IBD)^[1,2]。普遍认为UC的发病机制是由基因和环境因素共同作用触发遗传易感性个体肠道黏膜的过度免疫应答, 使肠黏膜中的抗炎和促炎介质失衡, 诱导肠黏膜的病理改变^[1-4]。流行病学调查显示, UC在全世界的患病率和发病率在不断增加^[5,6], 尤其是在发达国家^[1-2,7]。致使UC发病率上升的原因可能与社会-经济的转型、生活方式和环境因素的改变以及对疾病认识的增加和医疗保健和诊断程序的改善有关^[6,8]。近年来, 环境化学对机体的免疫调节作用越来越受到关注。有报道^[9,10]认为在过去的几十年里, 发达国家的自身免疫性疾病和过敏性疾病的发病率不断增加与低分子量的化学物质有关。某些化学物质可以通过作用于细胞质内的转录因子-芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR), 调节药物的代谢和许多生理功能。大量实验证明AhR与机体免疫反应性疾病

和炎症性疾病的发生有关, 如哮喘^[11]、吸烟相关的肺部炎症性疾病^[12]、特应性皮炎^[13,14]、干燥综合征^[15]、炎症性肠病^[16,17]。通过深入探讨AhR对UC中Th17/Treg分化的作用, 可以为UC的治疗、预后提供新的策略。

1 AhR的生物学特性

1.1 AhR的结构 AhR属于碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, b-HLH)超家族中的bHLH-PAS(period-aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-single minded, Pre-Arnt-Sim)亚家族的一员^[18-20]。AhR首次被发现是作为2,3,7,8-四氯二苯二恶英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD)毒性和免疫毒性的调节剂^[21]。他分布于机体多种组织和细胞中, 在肺、脾、卵巢和胎盘中表达最高, 同时在免疫细胞中也高表达^[22], 尤其是在某些CD4⁺ T细胞亚群, 如部分造血干细胞、骨髓来源的树突状细胞、朗格汉斯细胞、Th17中表达较高, 而在B淋巴细胞、Treg中表达较低^[9]。

AhR是一种依赖配体激活的转录因子。在未与配体结合时, AhR与热休克蛋白90(90 kDa heat shock protein, HSP90)二聚体、乙型肝炎病毒X相关蛋白2[XAP2, 也即AhR相互作用蛋白(AhR-interacting protein, AIP)]和磷蛋白P23等多种蛋白结合成为受体复合物^[23]。一旦与配体结合, 配体-受体复合物发生构象改变, 并转移至核内, 与AhR核转运蛋白(AhR nuclear translocator protein, ARNT)形成异源二聚体, 此异源二聚体结合的DNA元件具有5'-GCGTG-3'的核心序列, 被称为外源性反应元件(xenobiotic-responsive elements, XREs)或二恶英反应元件(dioxin-responsive elements, DREs), 存在于反应元件的增强子和启动子中。AhR/ARNT转录复合物招募核内具有调节转录活性和染色质结构的蛋白质(如SRC-1、CBP、NCoA2), 以增强或抑制AhR/ARNT下游基因的表达^[9,19]。AhR有多种配体, 可分为内源性和外源性。内源性包括色氨酸光化产物6-甲酰基吲哚并(3,2-b)咔唑[6-formylindolo (3,2-b)carbazole, FICZ]、血红素经肝脏的代谢产物胆红素和花生四烯酸的代谢产物脂氧素A4等; 外源性包括经呼吸道吸入的有机物燃烧过程中形成的环境污染

物TCDD和苯并芘, 以及正常膳食中的槲皮素、吡咯-3-甲醇、白藜芦醇、姜黄素等. 因为不同的配体可引发不同的结果, 所以, AhR与不同结构的配体结合后的生物功能和反应亦不同^[9].

1.2 AhR的功能 AhR可控制多种代谢酶的基因表达, 如细胞色素P450酶CYP1A1、CYP1A2和CYP1B1, 谷胱甘肽S转移酶GST1, UDP-葡萄糖醛酸UGT1A1和UGT1A6, NAD(P)H依赖性醌氧化还原酶NQO1, 乙醛脱氢酶ALDH3A1等^[18,22]; 还可作为各种刺激的生物传感器调控多种生理功能, 如控制神经形成、血管形成、昼夜节律和缺氧的应激反应等^[9]. 以往大量研究都集中在外源性配体对AhR的毒理作用, 如二恶英类化合物活化AhR后对特定组织的生物效应和毒性反应, 包括诱发肿瘤, 致畸, 对免疫、肝、心血管和皮肤的毒性, 改变内分泌的动态平衡, 减少类固醇依赖性激素的反应, 诱导和抑制大量基因的表达^[24]. 随着研究的深入, 发现AhR在进化过程中高度保守, 由此认为AhR的生理功能是由特异性的内源性配体所驱动, 而非外源性的配体. 例如色氨酸的光产物FICZ, 与AhR有很高的亲和力, 诱导CYP1单加氧酶生成^[25]. 最近的研究^[26]结果表明, 无论外源性或内源性的AhR配体均可改变机体的先天和适应性免疫反应, 包括影响T淋巴细胞的分化, 导致免疫细胞亚群的比例失衡, 细胞因子的分泌和免疫功能异常.

2 T淋巴细胞

幼稚的CD4⁺辅助性T细胞(helper T cells, Thp)在机体与理化环境的相互作用, 至少可以分化成4种类型的Thp, 即效应性T细胞[I型辅助性T淋巴细胞(T helper 1, Th1)、Th2、Th17]和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)^[27]. 其中, 酪氨酸蛋白激酶/信号转导和转录激活子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路对维持效应性T细胞和Treg之间的平衡起着重要作用. 其中, JAK/STAT家族包括4种JAK成员-JAK1、JAK2、JAK3、酪氨酸激酶2(tyrosine kinase, TYK2)和7种STAT成员-STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B、STAT6. 细胞因子与其受体结合, 介导相关的JAK使STAT酪氨酸磷酸化并形成二聚体入核,

作用于靶基因的启动子而调节基因的转录. 全基因组关联研究显示, 白介素(interleukin, IL)-23受体(receptor, R)、IL-12B、JAK2、TYK2及STAT3基因多态性与IBD的发病风险增加相关^[3].

2.1 Th17 Th17是促炎性T辅助细胞的亚群, 幼稚T淋巴细胞分化为Th17时依赖于细胞因子IL-6、转化生长因子-β(transforming growth factor β, TGF-β)、IL-21和IL-23的刺激, 尤其是IL-6和TGF-β. IL-6作用于相应的IL-6R介导STAT3信号通路的活化, 继而上调Th17分泌的细胞因子(IL-17、IL-21)和IL-23R, 以及Th17特异性的转录因子—维甲酸相关孤儿受体γt(retinoid-related orphan receptor, RORγt)的表达. TGF-β调节RORγt和叉头翼螺旋转录因子(forkhead-winged helix transcription factor, Foxp3)(即Treg的特异性转录因子)的表达, 并决定幼稚T细胞向Th17和Treg的分化方向. 当少量的TGF-β与IL-6同时存在时, 幼稚T细胞向Th17分化, 大量TGF-β存在时则向Treg分化^[27-29]. RORγt可诱导编码IL-17的基因表达, 增加IL-17的生成. IL-17是主要的促炎因子, 可刺激多种炎性细胞因子的表达, 促进和放大局部的炎症反应; 还可通过炎症趋化介质使中性粒细胞和单核细胞趋化至炎症区域; 同时增加造血生长因子的生成, 如粒细胞集落刺激因子和粒细胞—巨噬细胞, 以促进招募的骨髓细胞的生长和成熟. 此外, 他还通过诱导共刺激分子如ICAM-1, 作为先天性免疫系统和适应性免疫系统之间的桥梁, 促进T细胞的活化^[30].

2.2 Treg CD4⁺CD25⁺的Treg细胞对抑制自身和共生微生物群的免疫反应及限制与感染相关的免疫反应的病理发生起着重要作用^[31]. 根据诱导Treg的来源不同, Treg可分为胸腺来源的tTreg和外周来源的pTreg细胞. 以往胸腺来源的tTreg细胞是免疫调节研究的重点, 而越来越多的研究发现外周某些成熟的T细胞对抗原和局部的微环境也有调节功能. 这种外周诱导的Treg包括Foxp3⁺(iTregs)和Foxp3⁺(Th3、Tr1、iTr35及CD8⁺CD28⁺)的细胞群. Treg可通过多种机制发挥免疫抑制作用, 如细胞-细胞间依赖性接触抑制靶细胞、分泌抑制性细胞因子、溶解靶细胞、介导抗原提呈细胞的功能、竞争环境中的IL-2^[32]. Treg的分化依赖于细胞因

■ 相关报道

Schulz等关于AhR在细胞核内的转录通路及其配体的分类和结构进行了很详细的描述, 并将AhR对T淋巴细胞、B淋巴细胞、黏膜免疫系统的调节作用均作有论述. 因AhR在进化过程中高度保守, 认为AhR的生理功能是由特异性的内源性配体所驱动, 文中主要就食物中的抗原作用AhR后对免疫系统的影响.

■ 创新盘点

UC的发病机制可能与机体内的AhR有关, 不同的配体活化AhR后可发挥不同的免疫调节作用, 外源性的2,3,7,8-四氯二苯二恶英活化AhR后可上调*Foxp3*基因的表达, 从而促进Treg的分化抑制UC的发生; 内源性的FICZ活化AhR后可增强Th17细胞的分化和促炎性细胞因子的产生, 加重UC的发生。

子TGF- β 或IL-2的刺激, TGF- β 作用于TGF- β 受体, 使Smad2、Smad3磷酸化后入核诱导Foxp3转录^[33]; IL-2与IL-2R结合后介导JAK1、JAK3并活化STAT5, 促进Foxp3转录, 继而促进IL-10和TGF- β 的分泌。IL-10是抗炎细胞因子, 维持Treg的免疫抑制功能^[3], 并可预防结肠炎的发生^[34]。IL-10可通过与细胞表面的IL-10R和STAT3的活化诱导抗炎应答; 通过作用于树突状细胞和巨噬细胞, 而抑制Th1细胞的应答发生; 通过增强Treg的分化, 提供正向调节环路, 而抑制免疫反应^[35]。

3 AhR对UC Th17/Treg的分化调节

3.1 UC的发病机制与Th17/Treg的关系 肠道黏膜的固有层有大量的免疫细胞, 包括巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞等^[1]。CD4⁺ T淋巴细胞亚群的分化平衡在维持肠道免疫稳态中起着关键性作用, 肠腔中的病原菌和共生菌群过度繁殖导致某一亚群过度活化均可导致IBD的发生^[4]。以往研究^[36,37]认为, UC的免疫机制主要与非典型Th2细胞过度活化有关, 其介导细胞因子如IL-5和IL-13可加重黏膜的炎症反应。但仅使用Th2不足以完全解释UC的发病机制^[28,38]。随着对Th17和Treg的认识增多, 发现Th17的过度活化和IL-17的分泌增加与机体多种慢性炎症性疾病和自身免疫性疾病有关, 如牛皮癣、多发性硬化、类风湿关节炎、强直性脊柱炎和哮喘^[39,40]。Treg在抑制自身免疫性疾病、移植和移植物抗宿主疾病中起着重要作用^[41]。Th17和Treg二者之间的平衡对宿主的免疫和耐受起着重要作用^[42,43], 并有研究^[44,45]证明UC的发病机制与Th17/Treg的失衡有着密切关系。Zhang等^[44]实验发现在UC模型小鼠体内Th17的分化及与其相关的ROR γ t、IL-17A、IL-6的表达水平均增加, 而Treg的分化及与其相关的Foxp3、IL-10的表达水平下降, 并认为IL-6是导致Th17/Treg分化失衡的关键因素。随着对UC流行病学及AhR的研究深入, 发现影响Th17/Treg的分化失衡可能与体内的AhR有关。

3.2 AhR对Th17/Treg分化调节的机制 AhR调节Th17和Treg的分化需要AhR配体的活化, 缺乏AhR会影响幼稚T细胞的分化。AhR的配体通过作用于免疫细胞内的AhR调节机体的先天性和适应性免疫反应^[9]。鉴于近年来有关哺乳

动物T细胞极化的报道, T细胞可通过关键转录因子的表达和适当的表观遗传学的修饰改变其谱系^[32]。目前关于AhR调节Th17/Treg分化机制的相关研究报道, 主要从活化T淋巴细胞的抗原呈递细胞、细胞因子、转录因子、表观遗传学等多个层面进行论述^[46]。

3.2.1 抗原呈递细胞: 树突状细胞(dendritic cells, DCs)在人体的免疫防御系统中参与抗原摄取、加工、提呈, 是人体最有效的抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC), 能够调节T淋巴细胞的活化^[47]。AhR在DCs中发挥重要的免疫抑制作用^[48]。近年来有研究^[48,49]认为, DCs内的吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)的产生依赖于AhR的表达, IDO是色氨酸分解时的一种限速酶, 将色氨酸分解为犬尿氨酸, AhR可通过调节DCs内IDO的代谢而影响T淋巴细胞的分化和功能。TCDD活化AhR后可增加IDO酶的活化, 并增加IDO1和IDO2的mRNA表达^[50]。色氨酸可促进Th17的分化, 而犬尿氨酸可加速效应T细胞的凋亡, 及诱导Treg的分化。活化的AhR促进DCs中IDO的表达, IDO分解色氨酸为犬尿氨酸, 犬尿氨酸则进一步诱导幼稚T淋巴细胞分化为Treg^[51]。

3.2.2 细胞因子水平: Th17和Treg在分化过程中依赖不同的细胞因子^[44]。上文已叙述, iTreg和Th17的分化与IL-6和TGF- β 的分化有关。AhR对iTreg和Th17的分化可能依赖于IL-6和TGF- β , 低浓度的IL-6和TGF- β 可上调ROR γ t的表达, 促进Th17的分化, 而高浓度的TGF- β 则诱导Foxp3⁺的表达, 促进iTreg的分化^[52,53]。Kimura等^[54]实验发现单独的配体TCDD或FICZ不能诱导Th17和iTreg分化的发生。在细胞因子IL-6和TGF- β 作用下, TCDD或FICZ可增加Th17的分化和IL-17的分泌; 在细胞因子TGF- β 作用下, TCDD或FICZ可增加Foxp3的表达。

3.2.3 转录因子水平: 在IBD, JAK/STAT信号通路干扰T淋巴细胞的平衡影响炎症反应^[3]。IL-6介导STAT3信号通路可上调Th17的分化, 而Chaudhry等^[31]认为Treg细胞内的STAT3活化可使Treg通过增加抑制性细胞分子和趋化因子受体的表达来抑制Th17炎性反应, Treg细胞内STAT3的缺失可诱发结肠炎。Th17的分化除了通过刺激STAT3信号通路以外, 还可通过

IFN- γ 或IL-27介导STAT1信号通路及IL-2介导的STAT5信号通路抑制Th17的分化。IFN- γ 活化STAT1, 或IL-2活化STAT5后, AhR与STAT1和STAT5相互作用, 从而抑制Th17的分化^[54]。Quintana等^[55]实验表明活化的AhR调节STAT1后却有助于iTreg的分化。

TGF- β 诱导iTreg分化时, AhR还可介导转录因子Smad1和Aiolos促进Treg的分化。Smad1可以调节*Foxp3*启动子的+2079至+2198序列, Aiolos与*Foxp3*形成复合物后沉默IL-2的表达, 从而增加*Foxp3*的表达发挥免疫调节作用^[56]。

3.2.4 表观遗传学水平: 目前, 关于AhR对Th17和iTreg的表观遗传学的研究, 多从DNA甲基化和非编码RNA着手。就DNA甲基化方面, Kim等^[40]发现IBD患者外周血单个核细胞中IL-17A mRNA高表达, 且*IL-17A*启动子低甲基化。Singh等^[10]使用TCDD处理DSS诱导的UC小鼠, 发现肠道淋巴组织中的*Foxp3*表达显著上调, 而IL-17的水平没有显著变化, 表明TCDD活化AhR后可诱导iTreg的分化, 而不诱导Th17的分化。与此同时, 使用FICZ处理小鼠发现, Th17的分化增加, 而不诱导iTreg的分化。DSS诱导的结肠炎使*Foxp3*启动子高甲基化而*IL-17*启动子低甲基化, 导致*Foxp3*的表达减少而IL-17增多。使用TCDD处理结肠炎小鼠后, 活化的AhR可能通过对*Foxp3*和*IL-17*基因启动子的表观遗传调控, 降低*Foxp3*的去甲基化, 增加*IL-17*启动子的甲基化, 从而促进iTreg的分化, 抑制Th17的分化。

关于调节Th17分化的转录因子和细胞因子的研究较多, 而非编码的RNA相对较缺乏。其中, Th17相关的microRNA, 即miR-326, 与多发性硬化、自身免疫性脑脊髓炎等自身免疫性疾病的发生有关。高表达的miR-326可促进Th17的分化并加重疾病的发生^[57]。然而, Gasch等^[58]却发现miR-326的表达与T淋巴细胞的分化环境无关, 而与AhR的配体FICZ有关, FICZ下调CD4⁺ T细胞中miR-326的表达, 进而抑制IL-17A的表达。

4 结论

Th17和Treg的免疫调节机制已成为当今免疫学的研究热点。Th17和Treg分化的失衡可导致机体自身免疫性疾病的发生, 然而诱导其分化失衡的机制尚不明确。流行病学的调查显示,

低分子量的化学物质无处不在, 食品和生活物品(如化妆品)及环境污染物中均可发现。这些环境化学品和异源物进入人体, 可通过非选择性地结合细胞内的大分子物质, 形成抗原, 干扰机体的免疫反应; 或特异性地结合细胞受体影响细胞的功能。随着对AhR的研究深入, 发现UC的发病机制可能与机体内的AhR有关, 不同的配体活化AhR后可发挥不同的免疫调节作用, 其中环境中的TCDD活化AhR后可增加AhR与*Foxp3*启动子的结合, 并上调*Foxp3*基因的表达, 从而促进Treg的分化抑制UC的发生; 色氨酸光化产物FICZ活化AhR后可增强Th17细胞的分化和促炎性细胞因子的产生, 加重UC的发生。然而, 低剂量的TCDD即可对机体产生明显的的毒理作用, 使得其无法成为有效的治疗药物。鉴于不同配体激活AhR对Th17和Treg分化的影响, 今后是否可发现UC患者体内特异性的AhR配体, 且与UC的发生有着密切关系, 成为筛查和诊断UC的指标, 并研究出有效且安全的AhR配体, 作为治疗UC的靶向药物。

应用要点

鉴于不同配体激活AhR对Th17和Treg分化的影响, 今后可发现UC患者体内特异性的AhR配体, 且与UC的发生有着密切关系, 成为筛查和诊断UC的指标, 并研究出有效且安全的AhR配体, 作为治疗UC的靶向药物。

5 参考文献

- 1 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0]
- 2 Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ* 2013; 346: f432 [PMID: 23386404 DOI: 10.1136/bmj.f432]
- 3 Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res* 2013; 76: 1-8 [PMID: 23827161 DOI: 10.1016/j.phrs.2013.06.007]
- 4 Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]
- 5 Keeton RL, Mikocka-Walus A, Andrews JM. Concerns and worries in people living with inflammatory bowel disease (IBD): A mixed methods study. *J Psychosom Res* 2015; 78: 573-578 [PMID: 25543858 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.12.004]
- 6 Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 357-362 [PMID: 23695429 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32836229fb]
- 7 Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician* 2013; 87: 699-705 [PMID: 23939448]
- 8 Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 51 [PMID:

■名词解释

表观遗传学: 指在不改变基因序列的情况下, 发生了可遗传的变化。他是基于非基因序列改变所致基因表达水平的变化, 包括DNA甲基化、基因组印记、基因沉默、RNA编辑等。

- 22624994 DOI: 10.1186/1471-230X-12-51]
- 9 Esser C, Rannug A, Stockinger B. The aryl hydrocarbon receptor in immunity. *Trends Immunol* 2009; 30: 447-454 [PMID: 19699679 DOI: 10.1016/j.it.2009.06.005]
- 10 Singh NP, Singh UP, Singh B, Price RL, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Activation of aryl hydrocarbon receptor (AhR) leads to reciprocal epigenetic regulation of FoxP3 and IL-17 expression and amelioration of experimental colitis. *PLoS One* 2011; 6: e23522 [PMID: 21858153 DOI: 10.1371/journal.pone.0023522]
- 11 Manners S, Alam R, Schwartz DA, Gorska MM. A mouse model links asthma susceptibility to prenatal exposure to diesel exhaust. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 63-72 [PMID: 24365139 DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.047]
- 12 Bagloli CJ, Maggirwar SB, Gasiewicz TA, Thatcher TH, Phipps RP, Sime PJ. The aryl hydrocarbon receptor attenuates tobacco smoke-induced cyclooxygenase-2 and prostaglandin production in lung fibroblasts through regulation of the NF-kappaB family member RelB. *J Biol Chem* 2008; 283: 28944-28957 [PMID: 18697742 DOI: 10.1074/jbc.M800685200]
- 13 van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, Schröder JM, Joosten I, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2013; 123: 917-927 [PMID: 23348739 DOI: 10.1172/JCI65642]
- 14 McLean WH, Irvine AD. Old King coal - molecular mechanisms underlying an ancient treatment for atopic eczema. *J Clin Invest* 2013; 123: 551-553 [PMID: 23348733 DOI: 10.1172/JCI67438]
- 15 Inoue H, Mishima K, Yamamoto-Yoshida S, Ushikoshi-Nakayama R, Nakagawa Y, Yamamoto K, Ryo K, Ide F, Saito I. Aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of EBV reactivation as a risk factor for Sjögren's syndrome. *J Immunol* 2012; 188: 4654-4662 [PMID: 22467650 DOI: 10.4049/jimmunol.1101575]
- 16 Monteleone I, Rizzo A, Sarra M, Sica G, Sileri P, Biancone L, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G. Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2011; 141: 237-248, 248.e1 [PMID: 21600206 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.007]
- 17 Furumatsu K, Nishiumi S, Kawano Y, Ooi M, Yoshie T, Shiomi Y, Kutsumi H, Ashida H, Fujii-Kuriyama Y, Azuma T, Yoshida M. A role of the aryl hydrocarbon receptor in attenuation of colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2532-2544 [PMID: 21374063 DOI: 10.1007/s10620-011-1643-9]
- 18 Burbach KM, Poland A, Bradfield CA. Cloning of the Ah-receptor cDNA reveals a distinctive ligand-activated transcription factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 8185-8189 [PMID: 1325649]
- 19 Marshall NB, Kerkvliet NI. Dioxin and immune regulation: emerging role of aryl hydrocarbon receptor in the generation of regulatory T cells. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1183: 25-37 [PMID: 20146706 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05125.x]
- 20 Kewley RJ, Whitelaw ML, Chapman-Smith A. The mammalian basic helix-loop-helix/PAS family of transcriptional regulators. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 189-204 [PMID: 14643885]
- 21 Poland A, Glover E, Kende AS. Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by hepatic cytosol. Evidence that the binding species is receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. *J Biol Chem* 1976; 251: 4936-4946 [PMID: 956169]
- 22 Stejskalova L, Vecerova L, Pérez LM, Vrzal R, Dvorak Z, Nachtigal P, Pavek P. Aryl hydrocarbon receptor and aryl hydrocarbon nuclear translocator expression in human and rat placentas and transcription activity in human trophoblast cultures. *Toxicol Sci* 2011; 123: 26-36 [PMID: 21666223 DOI: 10.1093/toxsci/kfr150]
- 23 Beischlag TV, Luis Morales J, Hollingshead BD, Perdew GH. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2008; 18: 207-250 [PMID: 18540824]
- 24 Denison MS, Soshilov AA, He G, DeGroot DE, Zhao B. Exactly the same but different: promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor. *Toxicol Sci* 2011; 124: 1-22 [PMID: 21908767 DOI: 10.1093/toxsci/kfr218]
- 25 Nguyen LP, Bradfield CA. The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 102-116 [PMID: 18076143]
- 26 Julliard W, Fechner JH, Mezrich JD. The aryl hydrocarbon receptor meets immunology: friend or foe? A little of both. *Front Immunol* 2014; 5: 458 [PMID: 25324842 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00458]
- 27 Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 148: 32-46 [PMID: 17328715]
- 28 Raza A, Yousaf W, Giannella R, Shata MT. Th17 cells: interactions with predisposing factors in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 161-168 [PMID: 22288454 DOI: 10.1586/eci.11.96]
- 29 Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006; 126: 1121-1133 [PMID: 16990136]
- 30 Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, Caccamo M, Oukka M, Weiner HL. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2008; 453: 65-71 [PMID: 18362915 DOI: 10.1038/nature06880]
- 31 Chaudhry A, Rudra D, Treuting P, Samstein RM, Liang Y, Kas A, Rudensky AY. CD4+ regulatory T cells control TH17 responses in a Stat3-dependent manner. *Science* 2009; 326: 986-991 [PMID: 19797626 DOI: 10.1126/science.1172702]

- 32 Povolieri GA, Scottà C, Nova-Lamperti EA, John S, Lombardi G, Afzali B. Thymic versus induced regulatory T cells - who regulates the regulators? *Front Immunol* 2013; 4: 169 [PMID: 23818888 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00169]
- 33 Hill JA, Feuerer M, Tash K, Haxhinasto S, Perez J, Melamed R, Mathis D, Benoist C. Foxp3 transcription-factor-dependent and -independent regulation of the regulatory T cell transcriptional signature. *Immunity* 2007; 27: 786-800 [PMID: 18024188]
- 34 Murai M, Turovskaya O, Kim G, Madan R, Karp CL, Cheroutre H, Kronenberg M. Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis. *Nat Immunol* 2009; 10: 1178-1184 [PMID: 19783988 DOI: 10.1038/ni.1791]
- 35 Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 170-181 [PMID: 20154735 DOI: 10.1038/nri2711]
- 36 Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, Mankertz J, Gitter AH, Bürgel N, Fromm M, Zeitz M, Fuss I, Strober W, Schulzke JD. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129: 550-564 [PMID: 16083712]
- 37 Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490-1497 [PMID: 15146247]
- 38 Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 [PMID: 17653185]
- 39 Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 763-776 [PMID: 23023676 DOI: 10.1038/nrd3794]
- 40 Kim SW, Kim ES, Moon CM, Park JJ, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Genetic polymorphisms of IL-23R and IL-17A and novel insights into their associations with inflammatory bowel disease. *Gut* 2011; 60: 1527-1536 [PMID: 21672939 DOI: 10.1136/gut.2011.238477]
- 41 Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, Gottlieb PA, Kapranov P, Gingeras TR, Fazekas de St Groth B, Clayberger C, Soper DM, Ziegler SF, Bluestone JA. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells. *J Exp Med* 2006; 203: 1701-1711 [PMID: 16818678]
- 42 Barbi J, Pardoll D, Pan F. Metabolic control of the Treg/Th17 axis. *Immunol Rev* 2013; 252: 52-77 [PMID: 23405895 DOI: 10.1111/immr.12029]
- 43 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238 [PMID: 16648838]
- 44 Zhang L, Zhang Y, Zhong W, Di C, Lin X, Xia Z. Heme oxygenase-1 ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute murine colitis by regulating Th17/Treg cell balance. *J Biol Chem* 2014; 289: 26847-26858 [PMID: 25112868 DOI: 10.1074/jbc.M114.590554]
- 45 Zou Y, Dai SX, Chi HG, Li T, He ZW, Wang J, Ye CG, Huang GL, Zhao B, Li WY, Wan Z, Feng JS, Zheng XB. Baicalin attenuates TNBS-induced colitis in rats by modulating the Th17/Treg paradigm. *Arch Pharm Res* 2014 Oct 1. [Epub ahead of print] [PMID: 25269538]
- 46 Schulz VJ, Smit JJ, Pieters RH. The aryl hydrocarbon receptor and food allergy. *Vet Q* 2013; 33: 94-107 [PMID: 23745732 DOI: 10.1080/01652176.2013.804229]
- 47 Jiang XX, Zhang Y, Liu B, Zhang SX, Wu Y, Yu XD, Mao N. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005; 105: 4120-4126 [PMID: 15692068]
- 48 Nguyen NT, Hanieh H, Nakahama T, Kishimoto T. The roles of aryl hydrocarbon receptor in immune responses. *Int Immunol* 2013; 25: 335-343 [PMID: 23580432 DOI: 10.1093/intimm/dxt011]
- 49 Van Voorhis M, Fechner JH, Zhang X, Mezrich JD. The aryl hydrocarbon receptor: a novel target for immunomodulation in organ transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 983-990 [PMID: 23263608 DOI: 10.1097/TP.0b013e31827a3d1d]
- 50 Vogel CF, Goth SR, Dong B, Pessah IN, Matsumura F. Aryl hydrocarbon receptor signaling mediates expression of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 331-335 [PMID: 18694728 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.07.156]
- 51 Nguyen NT, Kimura A, Nakahama T, Chinen I, Masuda K, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T. Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates dendritic cell immunogenicity via a kynurenine-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 19961-19966 [PMID: 21041655 DOI: 10.1073/pnas.1014465107]
- 52 Ho PP, Steinman L. The aryl hydrocarbon receptor: a regulator of Th17 and Treg cell development in disease. *Cell Res* 2008; 18: 605-608 [PMID: 18516065 DOI: 10.1038/cr.2008.63]
- 53 Chen Z, Lin F, Gao Y, Li Z, Zhang J, Xing Y, Deng Z, Yao Z, Tsun A, Li B. FOXP3 and RORγt: transcriptional regulation of Treg and Th17. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 536-542 [PMID: 21081189 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.008]
- 54 Kimura A, Naka T, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T. Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 9721-9726 [PMID: 18607004 DOI: 10.1073/pnas.0804231105]
- 55 Quintana FJ, Murugaiyan G, Farez MF, Mitsdoerffer M, Tukpah AM, Burns EJ, Weiner HL. An endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand acts on dendritic cells and T cells to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 20768-20773 [PMID: 21068375 DOI: 10.1073/pnas.1009201107]
- 56 Gandhi R, Kumar D, Burns EJ, Nadeau M, Dake B, Laroni A, Kozoriz D, Weiner HL, Quintana

同行评价

本文立意较新, 从芳香烃受体对UC免疫机制的调节作用入手, 对临床有一定的价值。

- FJ. Activation of the aryl hydrocarbon receptor induces human type 1 regulatory T cell-like and Foxp3(+) regulatory T cells. *Nat Immunol* 2010; 11: 846-853 [PMID: 20676092 DOI: 10.1038/ni.1915]
- 57 Du C, Liu C, Kang J, Zhao G, Ye Z, Huang S, Li Z, Wu Z, Pei G. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Immunol* 2009; 10: 1252-1259 [PMID: 19838199 DOI: 10.1038/ni.1798]
- 58 Gasch M, Goroll T, Bauer M, Hinz D, Schütze N, Polte T, Kesper D, Simon JC, Hackermüller J, Lehmann I, Herberth G. Generation of IL-8 and IL-9 producing CD4+ T cells is affected by Th17 polarizing conditions and AHR ligands. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 182549 [PMID: 24692846 DOI: 10.1155/2014/182549]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.