中医药影响芳香烃受体介导慢性肾脏病肾纤维化*

田力臻[1]，王雨典[1]，张薇[1]，王娟[1]，胡安澜[1]，于小勇[2]

1. 陕西中医药大学，陕西 咸阳 712046；2. 陕西省中医医院，陕西 西安 710003

摘要：肾纤维化是全球性的健康问题，也是各种慢性肾脏病进展至终末期肾病的主要病理结果，多种信号通路调控肾纤维化的进程，迄今为止仍缺乏有效抑制甚至逆转其进展的方法。芳香烃受体（aryl hydrocarbon receptor，AhR）是一种配体激活的转录因子，可介导多种内源性物质代谢产物和外源毒性物质的毒理效应。研究表明，AhR 在许多类型的细胞中广泛表达，并参与多种生物过程，在肾脏纤维化中起着重要作用。中医药能通过调节 AhR 信号通路抑制慢性肾脏病肾组织损伤，改善肾纤维化进展与疾病预后，提升患者生活水平。

关键词：芳香烃受体；慢性肾脏病；肾纤维化

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.05.167

中图分类号：R256.59　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)05－1032－07

Traditional Chinese Medicine Influencing Aromatic Hydrocarbon Receptor－Mediated Renal Fibrosis in Chronic Kidney Disease

TIAN Lizhen[1]，WANG Yudian[1]，ZHANG Wei[1]，WANG Juan[1]，HU Anlan[1]，YU Xiaoyong[2]

1. Shaanxi University of Chinese Medicine，Xianyang Shaanxi China 712046；2. Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Xi′an Shaanxi China 710003

Abstract：Renal fibrosis is a global health problem and a major pathological outcome of various chronic kidney diseases progressing to end－stage renal disease. Multiple signaling pathways regulate the progression of renal fibrosis，and so far there is still a lack of effective methods to inhibit or even reverse its progression. The aryl hydrocarbon receptor（AhR）is a ligand－activated transcription factor that mediates the toxicological effects of a variety of endogenous substance metabolites and exogenous toxicants. Studies have shown that AhR is widely expressed in many types of cells and is involved in a variety of biological processes，playing an important role in renal fibrosis. Traditional Chinese medicine can inhibit renal tissue injury in chronic kidney disease by regulating the AhR signaling pathway，improve the progression of renal fibrosis and disease prognosis，and enhance patients′ living standards.

Key words：aromatic hydrocarbon receptor；chronic kidney disease；renal fibrosis

肾纤维化（renal fibrosis，RF）是全球性的健康问题，也是各种慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）进展至终末期肾病（end stage kidney disease，ESRD）的主要病理结果，多种信号通路调控肾纤维化的进程[1]，迄今为止仍缺乏有效抑制甚至逆转其进展的方法。目前，肾脏移植是治疗 CKD 的有效疗法，但由于供体严重不足，且移植后不良反应众多而未能广泛应用。芳香烃受体（aryl hydrocarbon receptor，AhR）以其配体众多且广泛参与各种生物过程而受到越来越多的关注。研究表明，AhR 不仅有调节炎症与免疫反应、缓解纤维化等众多作用，且 AhR 可与 Wnt、TGF－β1、NF－κB[2] 等多条肾纤维化经典通路发生串扰。中药以其不良反应少、可多靶点、多途径协同调控 AhR 相关信号通路等特点而受到广泛关注。本文通过总结 AhR 相关信号通路结构与机制，详述其在 CKD 中的作用，探讨了中药单体

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（82174366）

及中药复方靶向调控 AhR 信号通路与肾脏纤维化的关系，为中医药治疗肾纤维化提供新思路与方式。

1　肾纤维化

肾纤维化是各种慢性肾脏病进展至终末期肾病的主要病理结果。RF 的主要病理特征为肾组织损伤、炎症、ECM 沉积和肾小管上皮－间充质转化[1,3]，纤维化会降低组织自我修复的能力，最终导致肾衰竭。肾纤维化是 CKD 的组织学表现，有效减缓甚至逆转 CKD 患者肾纤维化的策略可能对预防终末期肾病有显著的临床影响[4-6]。虽然纤维化曾经被认为是不可逆的[7]，但现在有越来越多的证据表明，在某些情况下，纤维化是可逆的。目前，关于纤维化消退的大多数信息都来自动物模型的研究，如果可以消除潜在病因，肾纤维化大多数情况下可以消退。

2　芳香烃受体的结构功能及其配体

2.1　AhR 的结构功能　AhR 是碱性螺旋－环－螺旋 PER－ARNT－SIM 转录因子家族的成员，是一种配体激活的转录因子[8]。在 AhR 激活之前，失活的 AhR 作为稳定伴侣复合物的一部分位于细胞质中，该复合物包括 90 kDa 热休克蛋白的二聚体、AhR 相互作用蛋白、伴侣蛋白 p23 和 c－SRC 蛋白激酶[9]。AhR 受自然界及宿主代谢的一系列结构多样的化合物激活，这表明 AhR 具有相当混杂的配体结合位点。AhR 在许多类型的细胞中广泛表达，并参与多种生物过程。尽管 AhR 的功能尚不完全清楚，但许多研究表明，它在各种组织的纤维化中起着重要作用[10-13]。

2.1.1　AhR 相关信号通路　AhR 信号通路可分为典型通路和非典型通路（见图 1），其中 AhR 对基因表达的异物反应元件的依赖性控制，称为典型 AhR 信号传导。AhR 伴侣复合物稳定细胞质中的 AhR，并使其保持对其配体具有高亲和力。在与配体结合后，AhR 配体复合物易位到细胞核。AhR 随后与其伴侣复合物分离，并与 ARNT（也称为 HIF－1β）结合，形成配体结合的 AhR－ARNT 二聚体。AhR－ARNT 异二聚体与启动子区域中的异生反应元件 XRE，5′－TNGCGTG－3′结合，也称为二恶英或芳烃响应元件（DRE 或 AHREs），以调节靶基因的表达[14-15]。AhR－ARNT 复合物识别 DREs，同时还与其他转录调节因子相互作用以控制靶基因的表达[14]。此外，有必要有效控制 AhR 信号通路，以防止生物系统受到泛素蛋白酶体和负反馈调节环的过度刺激[16]。同样，AhR 信号通路诱导属于 bHLH－PAS 转录因子家族的芳烃抑制器基因的表达，反过来，AHRR 通过与 AhR 竞争 ARNT 的二聚体和干扰与 XRE 的结合来抑制 AhR 的功能，形成另一个反馈调节回路[17]。另一种 AhR 信号通路是非典型的 AhR 信号传导，通过非 XRE DNA 反应元件控制 *AhR* 基因表达。AhR 与其他信号通路之间的串扰会导致非规范机制，例如核因子－红细胞 2 相关因子－2、TGF－β/Smad 和 Wnt/β－catenin 信号传导途径[2]。AhR 自我调节其转录活性，因为其能激活 AhRR 的表达。AhRR 与 AhR 竞争与 ARNT 的结合，并形成一个无活性的异源二聚体，即 AhRR－ARNT，其抑制 AhR－ARNT 靶基因的转录[18]。AhR 配体的降解是由其细胞色素 P450 酶的下游靶基因诱导的，激活的 AhR 被 26S 蛋白酶降解[14]。

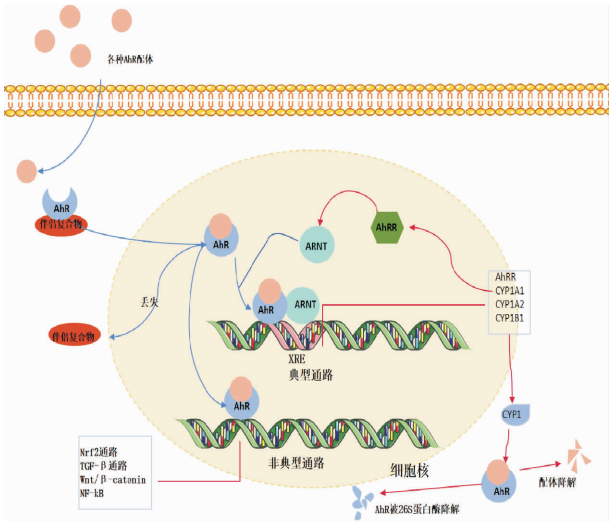


图 1　AhR 相关信号通路图

2.1.2　AhR 信号通路功能　AhR 功能众多，不仅在调节炎症、免疫反应、纤维化及维持生理稳态等众多生理病理过程中发挥重要作用，且 AhR 还可与 Wnt、TGF－β1、NF－κB[2] 等多条通路发生串扰，调控细胞伤影响组织纤维化进程。因此，AhR 在肾脏正常发育及生理病理中扮演重要角色，也可影响 CKD 肾脏纤维化进展与结局。

2.2　AhR 配体　AhR 的配体种类繁多，多种物质都表现出 AhR 活化潜力，并且可以促进一系列基因表达的诱导或抑制并参与生物学过程[19]。研究发现，AhR 配体包括激动剂、拮抗剂和选择性 AhR 调节剂，例如激动剂 TCDD，拮抗剂 2－甲基－2－H－吡唑－3－羧酸（2－甲基－4－邻甲苯）酰胺（CH223191）和选择性 AhR 调节剂 3，4－二甲氧

基－α－萘黄酮等都已经得到了较为充分的研究[20-23]。研究表明，众多 AhR 配体可抑制细胞炎症因子表达及氧化应激，影响组织纤维化的进程[24-26]。目前，越来越多的 AhR 配体逐渐被鉴定，可能为组织纤维化疾病提供新的治疗靶点。

在肾纤维化的进程中，AhR 的激活可导致肾小管间质纤维化和肾小球硬化[27]。对于 CKD 患者，色氨酸代谢的尿毒症毒素是重要的 AhR 配体，已发现大多种尿毒症毒素具有细胞毒性，对免疫系统、肾脏和其他器官产生严重的病理影响。这些尿毒症毒素既不能通过尿液排泄，也不能通过血液透析有效清除[28-29]，严重危害 CKD 患者生命健康。

色氨酸代谢遵循胃肠道中的 3 种主要途径即犬尿氨酸途径、吲哚途径和 5－羟色胺（5－HT）合成途径。犬尿氨酸、5－羟色胺合成途径主要发生在宿主细胞中，而吲哚途径基本上发生在肠道微生物群中[30]。CKD 患者最重要的 AhR 配体是尿毒症毒素（protein－bound uremic toxins，PBUTs），尤其是来自色氨酸代谢的毒素，例如吲哚－3－酸－乙酸（indole－3－acid－acetic，IAA）、硫酸吲哚醇（indoxyl sulfate，IS）及吲哚醇－β－D－葡糖苷酸（indoxyl－β－D－glucuronide，IDG）等[31]，是极具代表性的尿毒症毒素，都与 CKD 患者的氧化应激和炎症代谢密切相关。

3　AhR 在治疗肾纤维化中的作用

AhR 可以通过与多种配体结合并参与多种信号通路及免疫反应的表达，以调节生物体的生理功能，从而干预组织纤维化的进程。越来越多的证据表明，AhR 在调节纤维化方面起着重要作用。因此，AhR 有可能成为组织纤维化疾病的新型治疗靶点。

3.1　AhR 通过调节 TGF－β 信号通路介导肾纤维化　转化生长因子－β1（TGF－β1）是组织纤维化的重要媒介，不同的 TGF－β 信号在纤维化过程中发挥不同的作用。目前，人们普遍认为 TGF－β/Smad 信号传导是肾纤维化、肝纤维化和肺纤维化等纤维化的主要途径[32]。研究表明，多种 AhR 配体可以通过调节 TGF－β 信号通路来干预组织纤维化。Chen 等[33]研究发现，6－醛基吲哚－［3，2－b］咔唑（FICZ）激活 AhR－ARNT 转录复合物，通过诱导基质金属蛋白酶－1 的表达降解 TGF－β 依赖的胶原蛋白 I，从而有效调节纤维化进程。研究表明，AhR 在非配体条件下通过诱导 Smad4 在蛋白酶体中的降解从而减少纤维化的发生[34]。天然产物黄芩苷已被证明可以通过调控 AhR 信号通路来抑制 TGF－β 诱导的纤维化[35]。Smad 和 β－catenin 之间的串扰在诱导 ECM 基因的表达和纤维化过程中起着至关重要的作用。AhR 可以通过与 β－catenin 竞争，减少 β－catenin 与 Smad3 的结合，从而抑制 TGF－β 引起的纤维化。同时，AhR 可以通过与 Smad3 的相互作用减弱 TGF－β 刺激的纤维化形成[36]。

3.2　AhR 与 Wnt/β－连环蛋白和 N－F－κB 信号通路串扰　IS 与 IAA 是极具代表性的尿毒症毒素[37]，与 CKD 患者的氧化应激和炎症代谢密切相关。研究表明，IS 不仅可以参与 AhR 的核易位以激活 AhR 基因组途径，还能诱导 AhR 非基因组炎症途径中 NF－κB 和激活蛋白 1 的转位。在体内和体外实验中，IS 还可以介导各种炎症细胞因子的表达，如 TNF－α 和 IL－6，表明其在炎症反应中的潜在作用[38]。当内皮细胞暴露于 IS 时，内皮颗粒增加，NO 生物利用度降低使活性氧（reactive oxygen species，ROS）积聚，反映了 IS 的氧化应激诱导作用。IS 诱导的 ROS 也促进 NF－κB 和 AP－1 信号通路的激活[39]。内皮细胞特异性 AhR 敲除小鼠提供 IS 的血管炎症模型表明，IS 促进了 ROS 的形成，并使得 TNF－α 引发的 Jun N 端激酶和 NF－κB 激活。IS－AhR 的结合也能刺激 AP－1 的转录活性。在这两条信号通路的联合作用下，导致白细胞与内皮的相互作用，这可能构成了肾脏疾病患者血管炎症的一个新机制[40]。研究表明，血清 IAA 水平与氧化应激和炎症标志物（如 C 反应蛋白等）直接相关。临床可预测的结果表明，IAA 对 CKD 患者具有促氧化和促炎作用[41]。在体外，IAA 触发炎症性非基因组 AhR/p38MAPK/NF－κB 通路产生促炎酶 COX－2，诱导人内皮细胞氧化应激和炎症。因此，源自色氨酸代谢的尿毒症毒素对于预防 CKD 患者的血管炎症与氧化应激提供了新的治疗思路与研究方向。

3.3　AhR 通过调节炎症及免疫反应介导肾纤维化　炎症是伤口愈合过程中的必要阶段，在各种组织纤维化进展中也起着重要作用。研究表明，辅助 T 细胞（Th）在纤维化中起着关键作用[37]。Th1/2/17 细胞和释放的细胞因子被认为具有促进肺、肾和其他组织纤维化的作用。白细胞介素－4 是 Th2 细胞释放的典型细胞因子，其支持组织再生的能力在急性肾小管细胞坏死的模型中可以防止肾小管间质纤

维化[42]。FICZ 激活的 AhR 信号传导可以通过抑制 NF－κB 通路来改善急性肾损伤，AhR 配体 FICZ 已被证明可以改善炎症的严重程度[43－44]。众所周知，Tregs 是抑制炎症的关键。FICZ 通过激活博来霉素诱导小鼠的 AhR 信号通路，增加 Tregs 数量并抑制炎症性 T 细胞亚群，从而减轻 IPF 的影响[45]。此外，FICZ 通过增加 T 细胞的清除和基质金属蛋白酶－1 的表达来抑制炎症和纤维化。

4　中医药干预 AhR 通路调节肾纤维化

AhR 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、吲哚类和苊类物质等，它们广泛存在于多种中药材中。有些中药活性分成分本身可能就是 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 相关通路。

4.1　中药单体

4.1.1　黄芩苷　黄芩苷是中药黄芩中的主要化学成分，具有抗炎、抗纤维化等众多药理作用。研究发现，黄芩苷可以通过抑制 AhR 信号传导抑制 TGF－β 诱导的组织纤维化，从而进一步影响肾脏纤维化进程[35,46]。

4.1.2　槲皮素　槲皮素中的类黄酮已被公认为天然 AhR 配体[47]，可激活 AhR 并调节各种疾病的下游靶基因表达。例如分 α－萘黄酮（α－naphthoflavone，α－NF）诱导 HT－22 细胞 DRE 荧光素酶活性的效应与 AhR 激活有关[48]。黄酮类化合物对 AhR 的拮抗作用受羟基和糖基数量和位置的影响，可以延缓 CKD 及其并发症并优化 CKD 的治疗。

4.1.3　小檗碱　小檗碱是中药黄连中的主要成分，其可以通过激活 AhR，上调 CYP1A1 的表达[49]，从而通过抑制 AhR 信号通路以改善 CKD 和肾纤维化。

4.1.4　丹参酮　丹参酮是中药丹参中具有多种药理活性的二萜类化合物，具有预防和治疗心血管疾病、抗肿瘤、抗纤维化等作用[50]。研究表明，丹参酮Ⅰ通过体内诱导肝脏 CYP1A2 和 CYP96A 来促进马兜铃酸Ⅰ代谢，防止马兜铃酸Ⅰ介导的肾损伤[51]。

4.1.5　白杨素　中药木蝴蝶中的白杨素活化 AhR 后可调节肿瘤坏死因子（tumour necrosis factor，TNF）－α、β 基因的表达及介导 SRE 细胞凋亡途径[52]，从而调节 AhR 信号通路，缓解组织纤维化进展。

4.1.6　大黄素　研究表明，大黄颗粒能重塑 CRF 大鼠肠道菌群构成，增加结肠上皮 Claudin－1 和 Occludin 蛋白表达，减少 IS、LPS 等尿毒症毒素水平，改善 CRF 大鼠肾功能，从而减缓肾纤维化进程[53]。

4.1.7　姜黄素　姜黄素具有显著的抗炎、抗氧化和各种其他特征。通过保护肠道屏障功能，姜黄素可以预防肠道炎症，如果其在血液循环中达到足够的浓度可预防全身性炎症[54]，成为对抗 CKD 和其他炎症性疾病的创新方法。

4.1.8　黄芪多糖　黄芪多糖（astragalus polysaccharides，APS）是传统中药黄芪中的主要成分之一，具有明确的抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用，其通过调节肠道菌群的动态平衡恢复肠道正常生理功能，下调 lncRNA Arid2－IR 表达以减轻 NF－κB 磷酸化诱导的系统微炎症状态，减轻肾脏负担，从而改善肾脏损伤[55]。

4.1.9　黄葵　黄葵主要通过干扰色氨酸向肠道细菌内转运，从而抑制吲哚的生物合成，降低肠道内 IS 代谢通路上重要分子吲哚的含量，最终减少 IS 蓄积[56]。

4.1.10　厚朴酚　中药厚朴中的厚朴酚具有抗炎作用，其机制主要是通过恢复结肠炎色氨酸代谢物 KA、5－HIAA、IAA 和吲哚硫酸的水平，它们皆是 AhR 的配体[57]，从而起到减轻炎症，改善组织纤维化的作用。

4.2　中药成方

4.2.1　通腑泄浊方　中药通腑泄浊方由大黄、生牡蛎、蒲公英、生槐米、六月雪、附子组成。戴铭卉等[58]研究发现，通腑泄浊方能提高 CKD 大鼠肠道益生菌群丰度，减少 GDUT 及炎症因子水平，并可通过抑制 TGF－β/Smad 信号通路，减轻肾脏纤维化。

4.2.2　补脾益肾方　补脾益肾方组成包括黄芪、党参、白术、茯苓、菟丝子、山药、薏苡仁、丹参、制何首乌等。研究表明，补脾益肾方通过调节肠道菌群，保护肠道屏障，调节色氨酸代谢，减少尿毒症毒素，抑制 AhR 信号通路，从而达到保护肾功能的作用[59]。

4.2.3　黄葵四物方　黄葵四物方药物组成为黄葵、黄芪、虎杖和姜黄。陆静波等[60]研究发现，其能抑制肠道内酪氨酸的氧化代谢途径，多环节抑制肠道菌群合成对甲酚，减少 PCS 的蓄积，延缓 CRF 的进展。

4.2.4　尿毒清颗粒　尿毒清颗粒可降低肌酐、尿素氮，稳定肾功能，延缓肾衰竭进程，且可改善肾性贫血。翟留玉等[61]研究发现，尿毒清颗粒能促使 CRF

患者的肠道菌群多样性趋于正常，减少 GDUT 产生，从而抑制菌群移位，减轻微炎症反应的发生，阻止肾功能减退与肠道菌群紊乱之间恶性循环，延缓纤维化进程。

综上，中药单体及中药复方可调控 AhR 信号通路，为 CKD 肾脏纤维化的治疗与预防提供新途径和新思路。

5　总结与展望

AhR 可通过多种途径影响肾纤维化进程，在 CKD 肾纤维化的发生发展过程中具有重要作用。对于 CKD 肾纤维化，目前临床尚无特效治疗方案。随着中医药在防治 CKD 肾脏纤维化领域的不断探索，靶向 AhR 信号通路成为防治肾脏纤维化的新思路与新热点。本文通过整理相关文献，发现中药复方及中药单体通过干预 AhR 通路改善 ESRD 症状和肾脏纤维化疗效显著，不良反应少。但运用中医药调控 AhR 通路防治 CKD 肾纤维化仍存在局限性：(1)中药具有多成分、多靶点、多通路、多作用的优势，临床疗效显著，但其繁杂的作用机制也阻碍了有效成分及对应信号靶点的研究，因此需要基础研究深入探讨。(2)现有的实验数据多为基础研究数据，以动物模型与细胞模型为主，缺乏临床循证实验证据，临床试验研究可以展露信号机制的深层盲区。(3)AhR 信号通路分布广泛且配体众多，因而深入系统地掌握 AhR 在 CKD 病程中的作用及 AhR 靶向调控 CKD 肾纤维化有待全面系统的实验研究支持。因此，利用网络药理学、生物信息学、高通量质谱等现代生物技术，并在已有的现代医学体系下衷中参西，多角度认识芳香烃受体途径在慢性肾脏病中的影响，探究中药复方具体活性成分的作用靶点，进行高质量的随机对照临床试验，确保中药的安全性和有效性，可体现出中医药的理论优势，做到防治结合。综上，中医药调节芳香烃受体干预慢性肾病肾纤维化的研究虽仍有不足，但为延缓与逆转肾脏纤维化提供了新思路。

参考文献：

[1]唐露，司晶，徐寒梅. 肾纤维化相关信号通路研究进展[J]. 药学进展，2021，45(7)：532－538.

[2] WEISKIRCHEN R，WEISKIRCHEN S，TACKE F. Organ and tissue fibrosis：Molecular signals，cellular mechanisms and translational implications[J]. Mol Aspects Med，2019，65：2－15.

[3]JUN J I，LAU L F. Resolution of organ fibrosis[J]. J Clin Investig，2018，128(1)：97－107.

[4]CHEN H，CAO G，CHEN D Q，et al. Metabolomics insights into activated redox signaling and lipid metabolism dysfunction in chronic kidney disease progression[J]. Redox Biol，2016，10：168－178.

[5]HEWITSON T D，HOLT S G，SMITH E R. Progression of tubulointerstitial fibrosis and the chronic kidney disease phenotype－role of risk factors and epigenetics[J]. Front Pharmacol，2017，8：520.

[6]WU Q F，SUN S R，WEI L，et al. Twist1 regulates macrophage plasticity to promote renal fibrosis through galectin－3[J]. Cell Mol Life Sci，2022，79(3)：137.

[7]DUFFIELD J S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis[J]. J Clin Invest，2014，124(6)：2299－2306.

[8]BAKER J R，SAKOFF J A，MCCLUSKEY A. The aryl hydrocarbon receptor (AhR) as a breast cancer drug target[J]. Med Res Rev，2020，40(3)：972－1001.

[9]ROTHHAMMER V，QUINTANA F J. The aryl hydrocarbon receptor：an environmental sensor integrating immune responses in health and disease[J]. Nat Rev Immunol，2019，19(3)：184－197.

[10]DOPKINS N，BECKER W，MIRANDA K，et al. Tryptamine attenuates experimental multiple sclerosis through activation of aryl hydrocarbon receptor[J]. Front Pharmacol，2020，11：619265.

[11]KWON J I，HEO H，HAM S J，et al. Aryl hydrocarbon receptor antagonism before reperfusion attenuates cerebral ischaemia/reperfusion injury in rats[J]. Sci Rep，2020，10(1)：14906.

[12]NIU C，SMITH B，LAI Y. Transporter gene regulation in sandwich cultured human hepatocytes through the activation of constitutive androstane receptor (CAR) or aryl hydrocarbon receptor (AhR)[J]. Front Pharmacol，2020，11：620197.

[13]SHI F，ALOUFI N，TRABOULSI H，et al. Endogenous regulation of the Akt pathway by the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in lung fibroblasts[J]. Sci Rep，2021，11(1)：23189.

[14]GUTIERREZ－VAZQUEZ C，QUINTANA F J. Regulation of the immune response by the aryl hydrocarbon receptor[J]. Immunity，2018，48(1)：19－33.

[15]LARIGOT L，JURICEK L，DAIROU J，et al. AhR signaling pathways and regulatory functions[J]. Biochim Open，2018，7：1－9.

[16]SCHIERING C，WINCENT E，METIDJI A，et al. Feedback control of AHR signalling regulates intestinal immunity[J]. Nature，2017，542(7640)：242－245.

[17] NEAVIN D R, LIU D, RAY B, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) in immune and inflammatory diseases[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): E3851.

[18] ISHIHARA Y, TSUJI M, VOGEL C F A. Suppressive effects of aryl-hydrocarbon receptor repressor on adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 642: 75-80.

[19] ZHAO B, BOHONOWYCH J E, TIMME-LARAGY A, et al. Common commercial and consumer products contain activators of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56860.

[20] MIAO H, WU X Q, WANG Y N, et al. 1-Hydroxypyrene mediates renal fibrosis through aryl hydrocarbon receptor signalling pathway[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(1): 103-124.

[21] TANG J S, CAIT A, LI Y, et al. Practical approach to explore the effects of polyphenols on aryl hydrocarbon receptor regulated immune function[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(31): 8625-8633.

[22] BOITANO A E, WANG J, ROMEO R, et al. Aryl hydrocarbon receptor antagonists promote the expansion of human hematopoietic stem cells[J]. Science, 2010, 329(5997): 1345-1348.

[23] JIN H M, JI C, REN F, et al. AHR-mediated oxidative stress contributes to the cardiac developmental toxicity of trichloroethylene in zebrafish embryos[J]. J Hazard Mater, 2020, 385: 121521.

[24] WALL R J, BELL D R, BAZZI R, et al. Fused mesoionic heterocyclic compounds are a new class of aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonist of exceptional potency[J]. Toxicology, 2012, 302(2/3): 140-145.

[25] TANG J, HU B, ZHENG H P, et al. 2,2′,4,4′-Tetrabromodiphenyl ether (BDE-47) activates Aryl hydrocarbon receptor (AhR) mediated ROS and NLRP3 inflammasome/p38 MAPK pathway inducing necrosis in cochlear hair cells[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 221: 112423.

[26] CARDINALI G, FLORI E, MASTROFRANCESCO A, et al. Anti-inflammatory and pro-differentiating properties of the aryl hydrocarbon receptor ligands NPD-0614-13 and NPD-0614-24: potential therapeutic benefits in psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7501.

[27] MILANESI S, GARIBALDI S, SAIO M, et al. Indoxyl sulfate induces renal fibroblast activation through a targetable heat shock protein 90-dependent pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 2050183.

[28] FENG Y L, CAO G, CHEN D Q, et al. Microbiome-metabolomics reveals gut microbiota associated with Glycine-conjugated metabolites and polyamine metabolism in chronic kidney disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(24): 4961-4978.

[29] NASTASE M V, ZENG-BROUWERS J, WYGRECKA M, et al. Targeting renal fibrosis: Mechanisms and drug delivery systems[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 129: 295-307.

[30] 孙响波, 刘新华, 李永伟, 等. 梓醇对肾纤维化模型大鼠炎症因子表达的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(11): 2402-2406.

[31] BRITO J S, BORGES N A, ESGALHADO M, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation in chronic kidney disease: role of uremic toxins[J]. Nephron, 2017, 137(1): 1-7.

[32] HU H H, CHEN D Q, WANG Y N, et al. New insights into TGF-β/Smad signaling in tissue fibrosis[J]. Chem Biol Interact, 2018, 292: 76-83.

[33] CHEN L, CAO G, WANG M, et al. The matrix metalloproteinase-13 inhibitor poricoic acid ZI ameliorates renal fibrosis by mitigating epithelial-mesenchymal transition[J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(13): e1900132.

[34] LEE C C, YANG W H, LI C H, et al. Ligand independent aryl hydrocarbon receptor inhibits lung cancer cell invasion by degradation of Smad4[J]. Cancer Lett, 2016, 376(2): 211-217.

[35] FAN J, DUAN L, WU N, et al. Baicalin ameliorates pancreatic fibrosis by inhibiting the activation of pancreatic stellate cells in mice with chronic pancreatitis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 607133.

[36] YAN J, TUNG H C, LI S H, et al. Aryl hydrocarbon receptor signaling prevents activation of hepatic stellate cells and liver fibrogenesis in mice[J]. Gastroenterology, 2019, 157(3): 793-806.

[37] DINALLO V, MARAFINI I, DI FUSCO D, et al. Protective effects of aryl hydrocarbon receptor signaling in celiac disease mucosa and in poly I:C-induced small intestinal atrophy mouse model[J]. Front Immunol, 2019, 10: 91.

[38] BOBOT M, THOMAS L, MOYON A, et al. Uremic toxic blood-brain barrier disruption mediated by AhR activation leads to cognitive impairment during experimental renal dysfunction[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(7): 1509-1521.

[39] 范沐霞, 赵塔娜, 王丽敏, 等. 姜黄素抗纤维化研究进展[J]. 中医学报, 2019, 34(11): 2343-2348.

[40] KIM H Y, YOO T H, CHO J Y, et al. Indoxyl sulfate-induced TNF-α is regulated by crosstalk between the aryl hydrocarbon receptor, NF-κB, and SOCS2 in human macrophages[J]. FASEB J, 2019, 33(10): 10844-10858.

[41] DOU L, SALLéE M, CERINI C, et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid[J]. J Am

Soc Nephrol,2015,26(4):876 – 887.
[42]SINGH B,KASAM R K,SONTAKE V,et al. Repetitive intradermal bleomycin injections evoke T – helper cell 2 cytokine – driven pulmonary fibrosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2017,313(5):L796 – L806.
[43]LAMAS B,HERNANDEZ – GALAN L,GALIPEAU H J,et al. Aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is decreased in celiac disease leading to intestinal inflammation[J]. Sci Transl Med,2020,12(566):eaba0624.
[44]MONTELEONE I,MARAFINI I,ZORZI F,et al. Smad7 knockdown restores aryl hydrocarbon receptor – mediated protective signals in the gut[J]. J Crohns Colitis,2016,10(6):670 – 677.
[45]TAKEI H,YASUOKA H,YOSHIMOTO K,et al. Aryl hydrocarbon receptor signals attenuate lung fibrosis in the bleomycin – induced mouse model for pulmonary fibrosis through increase of regulatory T cells[J]. Arthritis Res Ther,2020,22(1):20.
[46]刘艳峰. 番茄红素对糖尿病肾病模型大鼠肾纤维化的影响[J]. 中医学报,2022,37(3):593 – 598.
[47]XUE Z H,LI D,YU W C,et al. Mechanisms and therapeutic prospects of polyphenols as modulators of the aryl hydrocarbon receptor[J]. Food Funct,2017,8(4):1414 – 1437.
[48]单婧,马小发,吴梦宇,等. 芳香烃受体介导四溴双酚 A 致斑马钱成鱼心脏毒性作用[J]. 宁夏医科大学学报,2023,45(4):325 – 331.
[49]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):644 – 661.
[50]马晓晶,杨健,马桂荣,等. 中药丹参的现代化研究进展[J]. 中国中药杂志,2022,47(19):5131 – 5139.
[51]FENG C C,XIE X F,WU M J,et al. Tanshinone I protects mice from aristolochic acid I – induced kidney injury by induction of CYP1A[J]. Environ Toxicol Pharmacol,2013,36(3):850 – 857.
[52]RONNEKLEIV – KELLY S M,NUKAYA M,DIAZ – DIAZ C J,et al. Aryl hydrocarbon receptor – dependent apoptotic cell death induced by the flavonoid chrysin in human colorectal cancer cells[J]. Cancer Lett,2016,370(1):91 – 99.
[53]罗学文,曾玉群,王仕琦,等. 大黄颗粒对慢性肾脏病大鼠肠道微生态的影响[J]. 北京中医药大学学报,2020,43(8):668 – 674.
[54]GHOSH S S,GEHR T W,GHOSH S. Curcumin and chronic kidney disease (CKD):major mode of action through stimulating endogenous intestinal alkaline phosphatase[J]. Molecules,2014,19(12):20139 – 20156.
[55]杨洁珂,王丽,于千惠,等. 黄芪多糖对小鼠慢性肾功能衰竭保护作用的机制研究[J]. 天津医药,2021,49(7):713 – 718,785 – 786.
[56]王颖异,李建萍,陆静波,等. 黄葵减轻慢性肾病模型大鼠体内尿毒素蓄积的作用及机制研究[J]. 药学学报,2019,54(12):2267 – 2276.
[57]袁杭海,何立群,辛婕琛,等. 温补固肾方对慢性肾病肾小管间质损害标志蛋白的影响[J]. 中医学报,2019,34(9):1964 – 1967.
[58]戴铭卉,孔薇. 基于肠肾轴理论探讨通腑泄浊方调节肠道菌群清除慢性肾脏病模型大鼠尿毒症毒素的机制[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(8):1073 – 1076,1140.
[59]莫业南. 补脾益肾方通过调整肠道微生态影响 AhR 通路治疗慢性肾脏病的机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2021.
[60]陆静波,王颖异,张森,等. 黄葵四物方调控肠道菌群中代谢通路干预尿毒素合成的作用机制研究[J]. 药学学报,2020,55(6):1229 – 1236.
[61]翟留玉,韩鹦赢,路玲,等. 尿毒清对慢性肾脏病 3 ~ 4 期患者肠道微生态影响的临床研究[J]. 天津中医药,2022,39(8):976 – 981.

收稿日期:2024 – 11 – 28
作者简介:田力臻(1997 –),男,陕西西安人,硕士研究生,研究方向:中医治疗肾脏疾病的基础与临床研究。
通信作者:于小勇(1969 –),男,陕西西安人,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医治疗肾脏疾病的基础与临床研究。E – mail:gub70725@126.com

编辑:孙铮