

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250935

## 芳香烃受体在肝脏疾病中的作用及其机制

秦 静, 贺志隆, 刘 宇, 胡 凯

广西医科大学第一附属医院肿瘤放疗科, 南宁 530021

通信作者: 胡凯, hukai@gxmu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-4990-0395)

**摘要:** 芳香烃受体(AhR)在肝疾病的发生和发展中具有重要作用。本文阐述 AhR 的结构及其在肝脏发育中的功能,详细解析其在代谢相关脂肪性肝病、酒精性肝病、病毒性肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性肝炎、肝硬化及肝癌等疾病中的分子机制,并回顾 AhR 激动剂和拮抗剂的研究进展,分析其在疾病治疗中的潜在应用前景;同时指出,AhR 虽然是一个具有潜力的治疗靶点,但其临床应用仍面临诸多挑战,建议未来研究应聚焦于开发高特异性、低毒性的 AhR 调节剂,并进一步探索其在不同肝病中的作用机制。

**关键词:** 肝疾病; 芳香烃受体; 治疗学**基金项目:** 广西自然科学基金(2024GXNSFDA010042)

### Mechanisms of aryl hydrocarbon receptor in liver diseases

QIN Jing, HE Zhilong, LIU Yu, HU Kai

Department of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: HU Kai, hukai@gxmu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-4990-0395)

**Abstract:** Aryl hydrocarbon receptor (AhR) plays an important role in the development and progression of liver diseases. This article elaborates on the structure of AhR and its function in liver development and provides a detailed analysis of its molecular mechanisms in diseases such as metabolic associated fatty liver disease, alcoholic liver disease, viral hepatitis, drug-induced liver injury, autoimmune hepatitis, liver cirrhosis, and liver cancer. This article also reviews the research advances in AhR agonists and antagonists and analyzes their potential application prospects in disease treatment. At the same time, it points out that although AhR is a promising therapeutic target, there are still various challenges in its clinical application. It is suggested that future research should focus on developing AhR modulators with high specificity and low toxicity and further explore its mechanism of action in different liver diseases.

**Key words:** Liver Diseases; Aryl Hydrocarbon Receptor; Therapeutics**Research funding:** Guangxi Natural Science Foundation-Funded Project (2024GXNSFDA010042)

芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是一种配体依赖性的转录因子,其蛋白结构在不同生物体内具有高度保守性<sup>[1]</sup>。AhR在肝脏中呈高表达状态,参与调节肝脏的氧化应激、炎症反应、脂质代谢紊乱和药物代谢,影响肝脏的免疫应答,在肝再生及纤维化过程中发挥重要作用。近年研究发现,AhR在肝脏疾病的发生发展中具有重要作用,尤其是代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-

associated fatty liver disease, MAFLD)、酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)、病毒性肝炎和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等。然而,AhR在肝脏疾病中的双向调控作用分子机制尚未完全阐明,且其作为治疗靶点的临床转化研究面临技术瓶颈。为此,本文综述 AhR 在多种肝脏疾病中的分子机制及研究进展,以期为后续研究提供理论依据,并推动其临床转化应用。

## 1 AhR 结构简介

AhR 隶属于 bHLH-PAS (碱性螺旋-环-螺旋/Per-芳香烃受体核转位蛋白-Sim) 家族<sup>[2]</sup>, 由多个功能域组成, 包括位于 N 端的 bHLH (碱性螺旋-环-螺旋) 结构域, 主要负责 DNA 结合和二聚化; 位于 C 端的转录激活结构域, 主要调控基因的转录活性; PAS 结构域 (包含 PAS-A 和 PAS-B 2 个亚结构域), 主要参与配体结合及蛋白质间的相互作用。在未被配体激活时, AhR 以复合物形式存在于细胞质中, 与伴侣蛋白结合以维持自身的稳定性。配体结合 AhR 后, 受体发生构象变化并转移至细胞核, 与芳香烃受体核转位蛋白形成异二聚体, 该二聚体可与 DNA 中的异源响应元件结合, 从而促进下游基因表达。AhR 在细胞核内亦可影响其他转录因子所调控基因的表达, 参与多种生物学过程的调控<sup>[3]</sup>。

## 2 AhR 在肝脏发育中的作用

肝脏是一个复杂的器官, 其发育涉及多个阶段和过程, 包括肝细胞的增殖、分化、功能成熟以及肝血管网络的形成与重塑<sup>[4]</sup>。研究表明, AhR 在肝脏血管发育中发挥着重要作用, 尤其在血管重塑及胎儿向成年肝脏血流模式转换过程中。具体而言, AhR 信号对静脉导管的闭合至关重要, 缺乏 AhR 的内皮细胞可能导致成年小鼠保留胎儿时期的血管结构<sup>[5]</sup>。AhR 可通过感知内皮细胞中的体液信号调节血管张力, 从而促进正常血管发育。此外, AhR 可通过调控细胞色素 P450 1A 家族 (cytochrome P450 1A, CYP1A) 的活性, 清除或生成具有血管活性的化合物, 进而影响肝血流和血管功能<sup>[6]</sup>。同时, AhR 在肝细胞增殖与分化中的作用具有复杂性。研究显示, AhR 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在肝祖细胞中存在相互作用, 短期激活 AhR 可能增强 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号, 长期激活则可能抑制该信号通路, 进而影响肝祖细胞的增殖与分化<sup>[7]</sup>。Rejano-Gordillo 等<sup>[8]</sup>在 AhR 对肝脏再生作用的研究中发现, AhR 缺失可显著增强肝脏在部分肝切除损伤后的再生能力, 这一过程可能与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路和 Hippo-YAP 信号通路的激活有关, 同时伴随未分化干细胞数量的增加。

## 3 AhR 在肝脏疾病中的作用及其分子机制

**3.1 AhR 与 MAFLD** MAFLD 是一类与酒精无关的肝脏疾病, 其主要特征是肝细胞内脂肪的异常积累。代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) 作为 MAFLD 的严重类型, 表现为

显著的脂肪堆积、炎症反应和肝细胞损伤, 可能进一步发展为肝纤维化、肝硬化甚至 HCC。早期诊断和有效干预被认为可逆转其病理进程<sup>[9]</sup>。研究表明, 与健康人群相比, 单纯脂肪肝患者肝组织中 AhR 的 mRNA 和蛋白水平显著升高, 提示 AhR 可能参与 MASH 的发病机制<sup>[10]</sup>。脂肪堆积是 MASH 的核心病理特征之一, 而 AhR 的表达可能加速这一过程。在小鼠胚胎成纤维细胞中, AhR 表达与脂肪生成呈负相关, 抑制 AhR 表达可有效促进脂肪生成<sup>[11]</sup>。Moyer 等<sup>[12]</sup>研究发现, AhR 拮抗剂  $\alpha$ -萘黄酮能够通过抑制 AhR 的转录活性, 降低 CYP1B1 和 SCD1 (硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1) 等脂质生成相关基因的表达, 从而预防高脂饮食诱导的小鼠发生肥胖和脂肪肝。然而, AhR 在 MASH 炎症反应中的作用具有双重性。一方面, AhR 通过调控 CYP1A1 和 CYP1A2 等基因, 可能加重肝内脂质积累和氧化应激, 进而推动 MASH 的病理进展<sup>[12]</sup>; 另一方面, AhR 被证实可通过调节 Treg (调节性 T 细胞) 与 Th17 (辅助性 T 细胞 17) 的平衡, 以及调控肠道微生物群代谢物的产生, 减轻免疫反应、改善肠道屏障功能, 从而延缓 MASH 和肝纤维化的炎症进程<sup>[13]</sup>。综上所述, 鉴于 AhR 在 MASH 中的多重作用, 选择性靶向 AhR 信号通路, 并结合益生菌或膳食补充剂, 可能为 MASH 的治疗提供新策略。

**3.2 AhR 与 AFLD** AFLD 是长期过量饮酒引起的肝细胞损伤性疾病, 其主要特征为肝脏脂肪变性、肝炎和肝硬化, 病理特征与 MAFLD 相似。与 MAFLD 一致, AFLD 的病程在早期干预下具有可逆性<sup>[9]</sup>。研究表明, 通过免疫荧光检测发现, 在酒精性肝炎 (alcoholic hepatitis, AH) 患者与健康人的肝组织中, AhR 及其下游抗氧化酶 NAD (P)H (醌氧化还原酶 1) 在 AH 患者的肝细胞核中呈高表达<sup>[14]</sup>。同时, AhR 激活可通过上调 NQO1 水平对抗酒精诱导的 NAD<sup>+</sup> (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸) 耗竭, 提高细胞内 NAD<sup>+</sup>/NADH 比例, 从而缓解氧化应激和肝细胞损伤<sup>[14]</sup>。另有研究发现, 严重 AH 患者血清中色氨酸及内源性 AhR 激动剂 Ficx (6-甲酰基咪唑 [3, 2-b] 咪唑) 的水平显著降低, 而炎症因子 IL-22 和 IL-17 的水平升高。补充 Ficx 不仅能改善肠道屏障功能, 还可显著降低 IL-22 和 IL-17 的表达, 从而缓解酒精性肝损伤<sup>[15]</sup>。综上所述, AhR 在 AH 中的作用机制包括抗氧化应激、免疫调节及肠肝轴调控。靶向干预 AhR 信号通路, 尤其是通过调节肠道菌群代谢产生 AhR 配体或直接应用 AhR 激动剂, 可能成为治疗酒精性肝病的重要策略。

**3.3 AhR 与病毒性肝炎** 病毒性肝炎是一类由病毒感染引起的炎症性肝病, 主要由 HAV (甲型肝炎病毒)、HBV

(乙型肝炎病毒)、HCV(丙型肝炎病毒)等引发<sup>[16]</sup>。研究表明,AhR在病毒性肝炎中通过调控炎症反应、脂质代谢和免疫调节发挥重要作用。在HBV感染中,AhR的激活可通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶表达,降低含无菌 $\alpha$ 基序和同源结构域的脱氧核苷三磷酸三磷酸水解酶1的磷酸化水平,减少细胞内脱氧核糖核苷酸的含量,从而显著抑制HBV的复制。此外,AhR可通过调节Th17的分化促进IL-17分泌,这种免疫调节有助于病毒的清除与免疫平衡<sup>[17]</sup>。研究还发现,AhR激活可通过抑制HBV DNA和前基因组RNA的形成抑制病毒复制,这可能与其对宿主细胞代谢的调控密切相关<sup>[18]</sup>。在HCV感染中,AhR通过CYP1A1通路调控宿主细胞内脂质滴的积累,从而促进病毒复制与装配。使用AhR拮抗剂CH-223191后,HCV的复制显著减少,表明AhR活化在病毒生命周期中发挥关键作用<sup>[19]</sup>。此外,部分AhR激动剂展现出抗病毒潜力,例如可减少炎症因子IL-6的产生并抑制病毒相关脂质代谢,进一步揭示AhR的调控机制<sup>[20]</sup>。综上所述,AhR在病毒性肝炎中通过调控免疫反应、细胞代谢及病毒复制发挥双重作用,其靶向调控为抗病毒治疗提供了潜在的新策略。

**3.4 AhR与药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)** DILI是由化学药物、生物制品、传统中药及其代谢产物甚至辅料等引发的肝损伤<sup>[21]</sup>。在APAP(对乙酰氨基酚)引起的肝损伤中,AhR的激活可上调CYP1A2的表达,促进毒性代谢物NAPQI(N-乙酰基-P-苯醌亚胺)的生成,从而加剧肝细胞损伤<sup>[22]</sup>。AhR激动剂ITE(吡啶胺2,3-双加氧酶1)与APAP联用会显著增强肝毒性,AhR拮抗剂则可减轻毒性作用<sup>[23]</sup>。在中药成分大黄素引起的肝毒性中,AhR通过调控CYP1A1和CYP1A2的表达影响代谢途径。大黄素可通过激活AhR-CYP1A1信号通路增加氧化应激和内质网应激,导致肝细胞凋亡和损伤,而AhR拮抗剂CH-223191的使用可显著缓解这些损伤<sup>[24]</sup>。此外,在化疗药物顺铂引发的肝毒性中,AhR激活通过调节FGF21信号通路,有效缓解氧化应激和线粒体损伤,展现出潜在的保护作用<sup>[25]</sup>。综上所述,AhR在DILI中的作用因具体药物而异。通过调控代谢酶、氧化应激及炎症反应,AhR既可加重肝毒性,也可在特定情况下发挥保护作用。因此,靶向AhR的干预在DILI的预防和治疗中具有重要潜力,但其利弊平衡仍需进一步研究。

**3.5 AhR与自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)** AIH是一种由免疫系统异常激活引起的炎症性肝病,其特征为血清中存在自身抗体、高水平免疫球蛋白G,且对免疫抑制治疗具有良好反应<sup>[26]</sup>。研究表明,与健康对照组

相比,AIH患者的外周血样本显示Treg和Th17的平衡被打破,AhR信号通路异常导致CD39表达下调,削弱Treg的免疫抑制作用,并使Th17对免疫调节不敏感,从而加剧炎症反应<sup>[27]</sup>。在动物实验中,通过静脉注射刀豆蛋白A诱导AIH小鼠模型,发现ALT水平和促炎性细胞因子显著升高,同时自然杀伤T细胞和成熟B细胞数量增加。经Ficz处理后,ALT和促炎因子的升高趋势得到逆转,自然杀伤T细胞和成熟B细胞的水平降低,这表明AhR在AIH的炎症过程中具有重要作用<sup>[28]</sup>。此外,AhR可通过调控肠道微生物组产生的内源性AhR配体,促进AIH中细胞毒性1型T细胞介导的免疫反应,进一步加剧肝脏炎症<sup>[29]</sup>。总体而言,AhR在AIH的病理生理过程中以促炎作用为主,主要通过激活炎症因子、免疫细胞及调控肠道菌群等机制发挥作用。靶向AhR信号通路可能为AIH的治疗提供潜在的新策略。

**3.6 AhR与肝硬化及HCC** 肝硬化是一种慢性肝病,其特征为肝脏结构的进行性破坏,包括广泛纤维化、结节再生及肝细胞功能障碍。这种病变可导致肝硬化,并丧失解毒、蛋白质合成及代谢等正常功能<sup>[30]</sup>。AhR激动剂可通过抑制转化生长因子 $\beta$ 信号与 $\beta$ -catenin( $\beta$ -连环蛋白)的相互作用,减少纤维化相关基因的表达,从而抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的激活与胶原沉积,显著减轻肝纤维化进程<sup>[31]</sup>。AhR的缺失会导致HSC过度激活,加剧纤维化,表明AhR信号在维持纤维化平衡中发挥重要作用<sup>[32]</sup>。因此,AhR通过调控HSC的活化状态在肝纤维化的发生与发展中发挥关键作用。

HCC是一种由肝细胞起源的恶性肿瘤,是肝硬化患者常见的终末期并发症<sup>[33]</sup>。研究表明,在黄曲霉毒素B1(aflatoxin B1, AFB1)诱导的HCC患者中,肝癌组织中AhR表达显著升高。同时,AhR可直接与AFB1结合,激活与AFB1代谢相关的细胞色素P450酶,增强AFB1的生物活化和毒性,从而促进肝癌的发生与发展<sup>[34]</sup>。Chen等<sup>[35]</sup>发现,AhR激动剂ITE经其代谢产物犬尿酸激活AhR,进一步触发Sre-PTEN-PI3K/Akt-GSK-3 $\beta$ 信号轴,导致 $\beta$ -catenin的激活和累积,进而促进HCC细胞的增殖和转移。此外,AhR在某些情况下可抑制肝癌进程。例如,AhR可借助调控肿瘤干细胞标志物八聚体结合转录因子4的表达,降低HCC细胞的干细胞样特性及侵袭能力,从而抑制肝癌的进展<sup>[36]</sup>。上述研究表明,AhR在肝癌发生、发展及转移中的作用具有多维性,既可能促进肝癌的进展,也可能发挥抑制作用。

总体而言,AhR在肝纤维化及肝癌的病理过程中具

有重要的双向调控作用。在肝纤维化中,AhR通过调节HSC的活化状态缓解纤维化进程;而在肝癌中,AhR的作用既可能促进肿瘤的发生和转移,也可能通过调控肿瘤干细胞特性抑制癌症的进展。因此,需进一步研究靶向AhR的干预策略,以平衡其在肝纤维化和肝癌中的双重作用,为相关疾病的治疗提供新的思路。

**3.7 AhR在其他肝脏疾病中的研究进展** Zhao等<sup>[6]</sup>研究发现,在番茄红素对邻苯二甲酸二酯[Di-(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP]诱导的肝脏氧化应激损伤的预防作用中,DEHP通过激活AhR和Nrf2信号通路导致肝脏氧化应激与损伤,而番茄红素通过调节AhR-Nrf2通路的交互作用,显著减轻DEHP诱导的肝损伤。在胆汁淤积性肝损伤中,AhR的过度活化与肝细胞对胆汁酸毒性耐受性的降低密切相关,可能通过诱导氧化应激及激活NF- $\kappa$ B信号通路引发炎症反应<sup>[37]</sup>。AhR的激活还与胆汁酸合成及转运相关酶CYP7A1的表达变化直接相关,进而影响胆汁酸的稳态和肝脏功能<sup>[38]</sup>。在赭曲霉毒素A(ochratoxin A, OTA)诱导的肝毒性中,AhR在I期和II期反应中均发挥重要作用。在I期反应中,OTA通过AhR上调CYP450酶表达,增强氧化反应,从而引发DNA损伤和细胞凋亡;在II期反应中,AhR激活Nrf2信号通路,诱导抗氧化酶HO-1的表达,在一定程度上缓解氧化应激造成的损伤<sup>[39]</sup>。因此,在OTA诱导的肝损伤过程中,AhR在I期反应中主要介导损伤,而在II期反应中部分缓解损伤。综上所述,AhR在多种类型的肝损伤中均发挥重要作用,其通过与Nrf2的协同或交互调控氧化应激、炎症反应及胆汁酸稳态,影响肝脏功能和损伤程度,为靶向AhR的干预策略提供潜在的理论依据。

#### 4 AhR激动剂和拮抗剂的研究进展

**4.1 AhR激动剂的研究进展** AhR激动剂通过与AhR结合,激活其下游信号通路并调控基因表达。最早发现的AhR激动剂为环境污染物二噁英,其与AhR结合会引发严重毒性反应,包括肝脏毒性、免疫抑制和致癌作用<sup>[40]</sup>。然而,随着研究的深入,发现AhR的激动剂不仅限于环境污染物,还包括内源性代谢物和植物来源的天然化合物;色氨酸代谢产物吲哚-3-乙酸是重要的内源性AhR激动剂,能够通过调节肠道微生物群和免疫反应参与宿主的防御机制<sup>[41]</sup>;来自植物的多酚类化合物和吲哚类化合物也被证实可激活AhR,并展现出抗炎、抗氧化和抗癌等多种生物学效应<sup>[42-43]</sup>。这些天然化合物的发现不仅扩展了AhR激动剂的应用范围,也为其在疾病治疗中的潜在开发提供了新的思路。

**4.2 AhR拮抗剂的研究进展** 与AhR激动剂相对,AhR拮抗剂通过阻断AhR信号通路减少其病理效应,近年来成为癌症和免疫相关疾病治疗的研究热点。研究表明,AhR在肿瘤微环境中通过促进免疫逃逸和抑制免疫细胞功能加速肿瘤的发展<sup>[44]</sup>。针对这一机制,AhR拮抗剂的开发为癌症及其他免疫性疾病的治疗提供了新的可能性。目前,已有多种化学合成的AhR拮抗剂被开发用于抑制AhR活性。例如,AhR拮抗剂CH-223191能逆转铁过载和氧化应激诱导的铁死亡,并通过增强人间充质干细胞的存活率和疗效改善肝脏疾病动物模型的病理状况<sup>[45-46]</sup>。上述研究为AhR拮抗剂在疾病治疗中的应用奠定了基础。

#### 5 小结

AhR激动剂和拮抗剂在疾病治疗中的临床应用前景广阔。然而,AhR作为复杂的转录因子,其激活或抑制的影响并不局限于某一器官或单一病理过程。因此,如何根据不同的病理环境精准选择合适的AhR调节剂是未来研究的关键挑战。此外,AhR在不同组织中的表达差异提示其在多种疾病中的作用机制可能存在显著的异质性,例如在肿瘤、炎症和代谢性疾病中可能同时具有促病理和保护性作用。尽管当前研究表明AhR是潜在的治疗靶点,但其临床转化仍面临以下挑战:AhR配体的特异性和安全性问题亟待解决;不同肝病中AhR的动态作用机制尚不明确;缺乏针对AhR的大规模临床研究。未来研究应重点关注以下方向:开发高特异性、低毒性的AhR激动剂和拮抗剂;利用多组学技术探索AhR在肝病中的信号网络;开展临床研究验证AhR靶向治疗的有效性和安全性。这些研究将为AhR的临床应用提供坚实基础,精准靶向AhR信号通路也将为肿瘤、免疫疾病和代谢性疾病的治疗提供新的策略和更广阔的应用前景。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 秦静负责设计论文框架,起草论文;秦静、贺志隆、刘宇负责论文修改;胡凯负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

#### 参考文献:

- [1] HAHN ME, KARCHNER SI, MERSON RR. Diversity as opportunity: Insights from 600 million years of AHR evolution[J]. *Curr Opin Toxicol*, 2017, 2: 58-71. DOI: 10.1016/j.cotox.2017.02.003.
- [2] STOCKINGER B, SHAH K, WINCENT E. AHR in the intestinal microenvironment: Safeguarding barrier function[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(8): 559-570. DOI: 10.1038/s41575-021-00430-8.
- [3] DAI SY, QU LZ, LI J, et al. Structural insight into the ligand binding mechanism of aryl hydrocarbon receptor[J]. *Nat Commun*, 2022,

- 13(1): 6234. DOI: 10.1038/s41467-022-33858-w.
- [4] OBER EA, LEMAIGRE FP. Development of the liver: Insights into organ and tissue morphogenesis[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5): 1049-1062. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.005.
- [5] WALISSER JA, GLOVER E, PANDE K, et al. Aryl hydrocarbon receptor-dependent liver development and hepatotoxicity are mediated by different cell types[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(49): 17858-17863. DOI: 10.1073/pnas.0504757102.
- [6] ZHAO Y, BAO RK, ZHU SY, et al. Lycopene prevents DEHP-induced hepatic oxidative stress damage by crosstalk between AHR-Nrf2 pathway[J]. *Environ Pollut*, 2021, 285: 117080. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.117080.
- [7] PROCHÁZKOVÁ J, KABÁTKOVÁ M, BRYJA V, et al. The interplay of the aryl hydrocarbon receptor and  $\beta$ -catenin alters both AhR-dependent transcription and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in liver progenitors[J]. *Toxicol Sci*, 2011, 122(2): 349-360. DOI: 10.1093/toxsci/kfr129.
- [8] REJANO-GORDILLO CM, GONZÁLEZ-RICO FJ, MARÍN-DÍAZ B, et al. Liver regeneration after partial hepatectomy is improved in the absence of aryl hydrocarbon receptor[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15446. DOI: 10.1038/s41598-022-19733-0.
- [9] ISRAELSEN M, FRANCOQUE S, TSOCHATZIS EA, et al. Steatotic liver disease[J]. *Lancet*, 2024, 404(10464): 1761-1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01811-7.
- [10] KIM YC, SEOK S, BYUN S, et al. AhR and SHP regulate phosphatidylcholine and S-adenosylmethionine levels in the one-carbon cycle[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 540. DOI: 10.1038/s41467-018-03060-y.
- [11] SHIN S, WAKABAYASHI N, MISRA V, et al. NRF2 modulates aryl hydrocarbon receptor signaling: Influence on adipogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(20): 7188-7197. DOI: 10.1128/MCB.00915-07.
- [12] MOYER BJ, ROJAS IY, KERLEY-HAMILTON JS, et al. Obesity and fatty liver are prevented by inhibition of the aryl hydrocarbon receptor in both female and male mice[J]. *Nutr Res*, 2017, 44: 38-50. DOI: 10.1016/j.nutres.2017.06.002.
- [13] KANMANI P, VILLENA J, LIM SK, et al. Immunobiotic bacteria attenuate hepatic fibrosis through the modulation of gut microbiota and the activation of aryl-hydrocarbon receptors pathway in non-alcoholic steatohepatitis mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(14): e2400227. DOI: 10.1002/mnfr.202400227.
- [14] DONG HB, HAO LY, ZHANG WL, et al. Activation of AhR-NQO1 signaling pathway protects against alcohol-induced liver injury by improving redox balance[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 12(3): 793-811. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.05.013.
- [15] WRZOSEK L, CIOCAN D, HUGOT C, et al. Microbiota tryptophan metabolism induces aryl hydrocarbon receptor activation and improves alcohol-induced liver injury[J]. *Gut*, 2021, 70(7): 1299-1308. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321565.
- [16] ODENWALD MA, PAUL S. Viral hepatitis: Past, present, and future[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(14): 1405-1429. DOI: 10.3748/wjg.v28.i14.1405.
- [17] ZHANG RY, LIU HE, LIN J, et al. AhR may be involved in Th17 cell differentiation in chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2023, 30(12): 939-950. DOI: 10.1111/jvh.13883.
- [18] FURUTANI Y, HIRANO Y, TOGUCHI M, et al. A small molecule iCDM-34 identified by in silico screening suppresses HBV DNA through activation of aryl hydrocarbon receptor[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 467. DOI: 10.1038/s41420-023-01755-w.
- [19] OHASHI H, NISHIOKA K, NAKAJIMA S, et al. The aryl hydrocarbon receptor-cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(51): 19559-19571. DOI: 10.1074/jbc.RA118.005033.
- [20] NAKAMURA K, YAMASAKI M, OHASHI H, et al. Identification of methylsulochrin as a partial agonist for aryl hydrocarbon receptors and its antiviral and anti-inflammatory activities[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2023, 71(8): 650-654. DOI: 10.1248/cpb.c23-00243.
- [21] BJÖRNSSON HK, BJÖRNSSON ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 97: 26-31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035.
- [22] PAPAGEORGIOU I, FREYTSIS M, COURT MH. Transcriptome association analysis identifies miR-375 as a major determinant of variable acetaminophen glucuronidation by human liver[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 117: 78-87. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.08.014.
- [23] SCHURAN FA, LOMMETZ C, STEUDTER A, et al. Aryl hydrocarbon receptor activity in hepatocytes sensitizes to hyperacute acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(2): 371-388. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.09.002.
- [24] WANG MX, ZHANG ZQ, RUAN PP, et al. Emodin-induced hepatotoxicity is enhanced by 3-methylcholanthrene through activating aryl hydrocarbon receptor and inducing CYP1A1 in vitro and in vivo[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110089. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110089.
- [25] ZHANG Y, LE Y, JI Y, et al. Activation of activator protein-1/fibroblast growth factor 21 signaling attenuates Cisplatin hepatotoxicity[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 194: 114823. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114823.
- [26] MURATORI L, LOHSE AW, LENZI M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. *BMJ*, 2023, 380: e070201. DOI: 10.1136/bmj-2022-070201.
- [27] VUERICH M, HARSHE R, FRANK LA, et al. Altered aryl-hydrocarbon-receptor signalling affects regulatory and effector cell immunity in autoimmune hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(1): 48-57. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.044.
- [28] CANNON AS, HOLLOWMAN BL, WILSON K, et al. 6-Formylindolo [3, 2-b] carbazole, a potent ligand for the aryl hydrocarbon receptor, attenuates concanavalin-induced hepatitis by limiting T-cell activation and infiltration of proinflammatory CD11b+ Kupffer cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2024, 115(6): 1070-1083. DOI: 10.1093/leuko/qiae018.
- [29] PANDEY SP, BENDER MJ, MCPHERSON AC, et al. Tet2 deficiency drives liver microbiome dysbiosis triggering Tc1 cell autoimmune hepatitis[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(7): 1003-1019. DOI: 10.1016/j.chom.2022.05.006.
- [30] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES JG, et al. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1359-1376. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
- [31] YANG CG, WANG YN, HUA MR, et al. Aryl hydrocarbon receptor: From pathogenesis to therapeutic targets in aging-related tissue fibrosis[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 79: 101662. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101662.
- [32] ANDREOLA F, CALVISI DF, ELIZONDO G, et al. Reversal of liver fibrosis in aryl hydrocarbon receptor null mice by dietary vitamin A depletion [J]. *Hepatology*, 2004, 39(1): 157-166. DOI: 10.1002/hep.20004.
- [33] WANG Y, DENG BC. Hepatocellular carcinoma: Molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2023, 42(3): 629-652. DOI: 10.1007/s10555-023-10084-4.
- [34] ZHU Q, MA YR, LIANG JB, et al. AHR mediates the aflatoxin B1 toxicity associated with hepatocellular carcinoma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 299. DOI: 10.1038/s41392-021-00713-1.
- [35] CHEN CT, WU PH, HU CC, et al. Aberant upregulation of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via coordinated activation of AhR and  $\beta$ -catenin signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11661. DOI: 10.3390/ijms222111661.
- [36] MORENO-MARÍN N, BARRASA E, MORALES-HERNÁNDEZ A, et al. Dioxin receptor adjusts liver regeneration after acute toxic injury and protects against liver carcinogenesis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10420. DOI: 10.1038/s41598-017-10984-w.
- [37] PAN PH, WANG YY, LIN SY, et al. Plumbagin ameliorates bile duct ligation-induced cholestatic liver injury in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113133. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113133.
- [38] LI TT, XU LJ, ZHENG RY, et al. Picoside II protects against cholestatic liver injury possibly through activation of farnesoid X receptor [J]. *Phyto-medicine*, 2020, 68: 153153. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.153153.
- [39] SHIN HS, LEE HJ, PYO MC, et al. Ochratoxin A-induced hepatotoxicity through phase I and phase II reactions regulated by AhR in liver cells [J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(7): 377. DOI: 10.3390/toxins11070377.
- [40] DENISON MS, NAGY SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2003, 43: 309-334. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135828.
- [41] LAMAS B, RICHARD ML, LEDUCQ V, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands[J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 598-605. DOI: 10.1038/nm.4102.
- [42] TSUJI G, YUMINE A, KAWAMURA K, et al. Induction of semaphorin 3A by resveratrol and pinostilbene via activation of the AHR-NRF2 axis in human keratinocytes[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(6): 732. DOI: 10.3390/antiox13060732.
- [43] BONATI L, CORRADA D, TAGLIABUE SG, et al. Molecular modeling of the AhR structure and interactions can shed light on ligand-dependent

activation and transformation mechanisms[J]. Curr Opin Toxicol, 2017, 2: 42-49. DOI: 10.1016/j.cotox.2017.01.011.

[44] TRIKHA P, LEE DA. The role of AhR in transcriptional regulation of immune cell development and function[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1): 188335. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188335.

[45] HAN L, MA CH, WU ZT, et al. AhR-STAT3-HO-1/COX-2 signalling pathway may restrict ferroptosis and improve hMSC accumulation and efficacy in mouse liver[J]. Br J Pharmacol, 2024, 181(1): 125-141. DOI: 10.1111/bph.16208.

[46] ZHAO TT, LI JF, ZHANG LT. Progress in the potential therapeutic mechanism of mesenchymal stem cell-derived exosomes for liver fibrosis[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2024, 29(4): 475-480. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.04.017.

赵婷婷, 李俊峰, 张立婷. 间充质干细胞源性外泌体对肝纤维化潜在治疗

机制的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(4): 475-480. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.04.017.

收稿日期: 2025-01-05; 录用日期: 2025-02-05

本文编辑: 林姣

引证本文: QIN J, HE ZL, LIU Y, et al. Mechanisms of aryl hydrocarbon receptor in liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(9): 1943-1948.

秦静, 贺志隆, 刘宇, 等. 芳香烃受体在肝脏疾病中的作用及其机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1943-1948.

· 消息 ·

(上接第1930页)

### 五、加强治疗服务,提高治疗效果

(八)持续提高诊疗的规范性。医疗卫生机构按照病毒性肝炎临床和行业标准,优化诊疗流程,对病毒性肝炎患者开展治疗前检查和治疗符合性评估,动员符合治疗条件的患者接受规范抗病毒治疗,并提供随访及相关不良临床结局监测等服务,积极治疗发现的肝硬化、肝癌患者。探索互联网诊疗及药品配送服务模式,为病毒性肝炎患者及其家属提供健康教育和咨询服务,提高患者治疗依从性和治疗效果。

(九)推动乙肝分级诊疗。卫生健康、中医药、疾控等部门加强医疗机构、基层医疗卫生机构和疾控机构工作协同。医疗机构通过强化院内医防融合机制,统筹优化院内非专门科室、专门科室、传染病防控科室的乙肝转诊、治疗与随访流程。医疗机构与基层医疗卫生机构建立乙肝患者双向转诊机制,开展乙肝分级诊疗服务,提高治疗能力和水平。疾控机构通过强化医防协同机制,指导和督促医疗机构、基层医疗卫生机构做好乙肝患者的全程健康服务工作。

(十)提高治疗药物可及性。鼓励医疗卫生机构开展病毒性肝炎防治药品临床综合评价,强化评价结果应用,提高用药的精准性和科学性,鼓励基层医疗卫生机构优先配备纳入国家集中采购和基本药物目录的乙肝抗病毒治疗药品。卫生健康、医疗保障等部门支持患者凭借医疗机构开具的院外调配处方在医保定点零售药店购买乙肝抗病毒治疗药品,并按医保规定结算。卫生健康等部门将符合遴选原则的病毒性肝炎抗病毒治疗药品纳入基本药物目录,医疗保障部门将符合条件的丙肝抗病毒治疗药品按程序纳入医保支付范围。科技、卫生健康等部门加大创新药物研发力度,积极研发乙肝功能性治愈的创新方案。药品监督管理部门将符合条件的病毒性肝炎抗病毒治疗药品纳入优先审批通道,加快新药注册审批上市。工业和信息化部门督促企业保障药品持续供给。民政、财政、卫生健康、疾控等部门要按规定统筹落实各项社会保障政策,保障生活困难患者持续接受抗病毒治疗,切实减轻治疗负担。

(十一)充分发挥中医药作用。中医药部门进一步完善中医临床诊疗方案,加强中西医结合诊疗工作,探索开展中医特色健康管理,提高病毒性肝炎患者治疗效果和生活质量。

### 六、加强宣传教育,强化社会支持

(十二)大力开展健康宣教。卫生健康、中医药、疾控等部门坚持经常性与集中性宣传教育相结合,充分利用传统媒体及互联网、移动客户端等新媒体,积极宣传病毒性肝炎防治知识、防治措施和效果、基本医保政策等,引导树立“每个人是自己健康第一责任人”的理念,倡导健康生活方式,提高公众自我防范、主动检测,以及患者积极规范治疗意识。结合世界肝炎日、全国儿童预防接种日等重要时间节点,大力开展主题宣传教育活动。

(十三)强化社会支持动员。依法保护病毒性肝炎患者入学、就业等合法权益,反对歧视和污名化,倡导关爱患者,营造全社会关心支持病毒性肝炎防治工作的良好氛围。引导和支持社会组织、爱心企业、志愿者和社会公众人物等社会力量,依法有序参与病毒性肝炎防治工作,配合做好宣传教育、综合干预和关怀救助等工作。

### 七、加强组织实施,确保取得实效

各有关部门强化组织领导,加强统筹协调,明确任务分工,加大资源投入,全面指导各地有关部门开展病毒性肝炎防治工作。科技、卫生健康、疾控等部门将病毒性肝炎相关研究纳入国家科技计划范畴,支持开展新型预防、检测与治疗技术研究,强化基础性和应用性研究,加快科技成果转化和推广应用。积极参与全球卫生治理,开展国际合作与交流。各地卫生健康、中医药、疾控部门加强防治体系建设,配齐配强防治专业人员,加强人员培训,强化防治队伍和能力建设。国家疾控局负责制定本行动计划评估方案并组织开展评估。

国家疾病预防控制中心

2025年9月3日