Pharmacy Information 药物资讯, 2026, 15(6), 561-570
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/pi
https://doi.org/10.12677/pi.2026.156060

Hans汉斯

芳烃受体配体对程序性细胞死亡的调控作用与机制

肖灵子，戴　岳*

中国药科大学中药学院，江苏　南京

收稿日期：2026年10月10日；录用日期：2026年11月10日；发布日期：2026年11月18日

摘　要

芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是一种配体依赖的转录因子，是连接环境与程序性细胞死亡的关键枢纽。不同类型的AhR配体对程序性细胞死亡的调控具有差异性，本文将其划分为五大类，即外源性AhR配体、内源性AhR配体、菌群代谢源性AhR配体、天然产物源性AhR配体与合成及选择性AhR调节物，总结各类配体对程序性细胞死亡的调控作用与机制。此外，不同AhR配体诱导相反的死亡效应可能取决于配体效能、代谢稳定性及组织微环境。最后指出当前AhR与坏死性凋亡相关研究不足，提出基于结构特征的配体异构体设计策略，并指出临床样本中AhR内源性配体谱与疾病预后关联的研究空白，为基于AhR配体的程序性细胞死亡调节剂的发现提供参考。

关键词

芳烃受体，程序性细胞死亡，配体

Regulatory Effects and Mechanisms of Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands on Programmed Cell Death

Lingzi Xiao, Yue Dai*

School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: October 10, 2026; accepted: November 10, 2026; published: November 18, 2026

*通讯作者。

文章引用: 肖灵子, 戴岳. 芳烃受体配体对程序性细胞死亡的调控作用与机制[J]. 药物资讯, 2026, 15(6): 561-570.
DOI: 10.12677/pi.2026.156060

Abstract

The aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a ligand-dependent transcription factor that serves as a pivotal hub connecting environmental cues to programmed cell death, exerting profound regulatory effects on diverse cell death modalities. Different classes of AhR ligands exhibit distinct outcomes in PCD regulation. This review categorizes AhR ligands into five major groups—exogenous ligands, endogenous ligands, microbiota metabolite-derived ligands, natural product-derived ligands, and synthetic and selective AhR modulators and summarizes their respective regulatory roles and underlying mechanisms in PCD. Furthermore, the divergent or even opposing death phenotypes induced by distinct AhR ligands may be contingent upon ligand efficacy, metabolic stability, and the local tissue microenvironment. Finally, we highlight current research gaps in AhR-necroptosis crosstalk, propose structure-guided ligand isomer design strategies, and identify an unmet need in exploring the association between endogenous AhR ligand profiles in clinical samples and disease prognosis. This work aims to provide a reference for the discovery of AhR ligand-based modulators of programmed cell death.

Keywords

Aryl Hydrocarbon Receptor, Programmed Cell Death, Ligand

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)最早因其感知外源环境污染物和介导生物解毒作用而被熟知，它是碱性螺旋–环螺旋/Per-Arnt-Sim (basic-helix-loop-helix/Per-Arnt-Sim, bHLH-PAS)家族的一员，其中 bHLH 结构域介导 DNA 结合和二聚化，PAS 结构域感应环境信号，介导蛋白之间相互作用[1]。作为连接环境信号与机体反应的关键枢纽，AhR 与配体结合后可诱导分子伴侣解离、核转位并与 ARNT 二聚化，结合二噁英响应元件(DREs)启动转录，调控下游靶基因如 Cyp1a1、Cyp1a2、Cyp1b1 和 Gst-ya 表达[2]。此外，AhR 还可通过非基因组机制与 NF-κB 等信号交互作用，参与免疫调节、代谢稳态及细胞死亡等多种病理生理过程[3]。

近年研究显示，AhR 在细胞死亡的调控中发挥重要作用。细胞死亡可分为两大类：意外性细胞死亡和调控性细胞死亡，后者亦称为程序性细胞死亡，是一种由遗传调控的细胞死亡形式，主要包括凋亡(apoptosis)、焦亡(pyroptosis)、自噬(autophagy)、副凋亡(paraptosis)、坏死性凋亡(necroptosis)、铁死亡(ferroptosis)和铜死亡(cuproptosis) [4]，其异常激活或抑制与慢性炎症、代谢性疾病、肿瘤及神经退行性疾病等的发生发展密切相关。

本文综述不同类型 AhR 配体对程序性细胞死亡的调控作用与机制，为基于 AhR 的程序性细胞死亡干预药物的发现提供参考。

2. 对细胞凋亡的影响

细胞凋亡的典型形态学特征为细胞皱缩、核染色质边集及核碎裂，最终细胞膜内陷形成凋亡小体被吞噬清除，不引发炎症，主要由线粒体依赖性内源性通路和死亡受体依赖性外源性通路介导。内源性通

路由 DNA 损伤、氧化应激等胞内信号触发，通过 Bcl-2 家族(如 Bim/Bid 和 Bax/Bak)的相互作用介导线粒体外膜通透化，促细胞色素 c 释放并形成凋亡体，激活 caspase-9 后启动 caspase-3/7 执行死亡；外源性通路则由 FasL、TNF-α 等胞外配体启动，通过结合 Fas/TNFR1 受体，经 FADD 招募并激活 caspase-8，直接切割效应子 caspase 引发凋亡。AhR 主要通过三种方式调控细胞凋亡，包括转录上调 FasL 等死亡受体配体介导死亡受体依赖性外源性通路；通过 AhR-p38 MAPK 轴或 AhR-CYP1B1-ROS 介导线粒体依赖性内源性通路；与 Nrf2 等抗氧化信号通路交叉对话，间接影响细胞对凋亡信号的敏感性。

2.1. 外源性 AhR 配体

主要包括 2,3,7,8-四氯二苯并二噁英(TCDD)、苯并[a]芘(BaP)、PM2.5、多氯联苯(PCBs)和 6-羟基-5,7,8-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉(6PPDQ)等环境污染物，其中典型高亲和配体如 TCDD 及共面 PCBs 可直接嵌入 AhR 配体结合口袋，以 pM 至 nM 级亲和力诱导持续的转录激活[5]。该类配体代谢极慢，常诱导机体生殖毒性。其中，PCB118 可持续活化 AhR，诱导严重的氧化应激，促进生殖细胞凋亡[6]。TCDD 能诱导嗜铬细胞瘤 PC12 细胞和角质形成细胞凋亡[7] [8]。

不同于上述高亲和力配体，BaP 及 PM2.5 中 PAH 组分为代谢依赖型配体，自身与 AhR 的亲和力中等，需经过 CYP1A1/1B1 代谢为更高的活性产物。BaP 通过 AhR-p53 轴和 Keap1-Nrf2-ROS 通路协同诱导生殖细胞凋亡[9]。6PPDQ 含苯环－醌共轭骨架，通过激活 AhR 导致 DNA 损伤和线粒体功能障碍，诱导心肌细胞凋亡[10]。

2.2. 内源性 AhR 配体

犬尿氨酸(Kyn)是色氨酸经由犬尿氨酸途径代谢生成的中间产物，色氨酸首先经色氨酸 2,3-双加氧酶(TDO)或吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)催化生成 N-甲酰-L-犬尿氨酸，再经甲酰胺酶水解转化为 Kyn。生理状态下，TDO 主导肝脏与全身的犬尿氨酸生成，而受到 IFN-γ 等炎症信号刺激时，IDO 的作用显著上升，且两种酶呈现明显组织特异性分布的特点[11]。在 T 淋巴细胞中，Kyn 诱导 Cyp1a1 表达的 EC_{50}约为 11 μmol/L [12]，属于中低亲和力激动剂。在肠道炎症微环境中，Kyn 能够促进巨噬细胞清除凋亡细胞，间接抑制肠上皮细胞凋亡，促进炎症消退[13]。与之相反，不同于肠道局部低浓度和短时效的 Kyn，当肾脏排泄功能受损时，Kyn 无法及时清除而持续累积，能通过 CYP1B1 或 p38 MAPK 通路持久激活 AhR 信号诱导心肌细胞凋亡，同时也是尿毒症心血管并发症的重要驱动机制[14]。

2.3. 菌群代谢源性 AhR 配体

吲哚-3-乙酸(IAA)、吲哚-3-乳酸(ILA)、吲哚-3-丙酸(IPA)、吲哚-3-丙烯酸(IA)和吲哚硫酸盐(IS)均为菌群代谢源性 AhR 配体，由肠道菌群经色氨酸酶生成吲哚及分支或修饰生成。产生途径可以概括为以下 3 类，① 肠共生菌通过芳香氨基酸转氨酶将色氨酸转化为吲哚-3-丙酮酸(IPyA)，再经还原轴逐级生成 ILA、IPA 和 IA。② IAA 不依赖单一色氨酸酶，可由芳香氨基酸转氨酶、色氨酸脱羧酶及色氨酸 2-单加氧酶等多酶生成[15] [16]。③ IS 属宿主－菌群共代谢产物，由色氨酸酶阳性菌分解色氨酸生成游离吲哚，经门静脉入肝后主要由细胞色素 P450 2E1 与酚磺基转移酶 1A1 连续修饰为硫酸酯结合型终产物。

配体亲和力和体内代谢修饰程度的不同，使得各类吲哚衍生物在不同组织微环境中对程序性细胞死亡呈现差异化调控。其中 IAA、ILA、IPA 均为低/中亲和力部分 AhR 激动剂，这些分子在肠上皮细胞及原代人肝细胞中能数十至数百 μM 诱导 CYP1A1 表达[17]。艰难梭菌感染肠道时，肠道微生物合成 IAA 水平升高，IAA 作为内源性配体激活 AhR-p38 MAPK 通路，下调 Bax、Caspase-3 表达，抑制结肠上皮细胞凋亡[18]。强效 AhR 激动剂中，IS 为纳摩尔级 AhR 选择性 AhR 激动剂，在慢性肾脏病状态下，机体

肾脏排泄功能障碍，无法有效清除体内 IS，IS 持续激活 AhR 信号，通过 CYP1B1 或 p38 MAPK 通路诱导心肌细胞凋亡[19] [20]。

2.4. 天然产物源性 AhR 配体

三吲哚甲醇(I3C)为十字花科 Brassica 属植物中硫苷 glucobrassicin 经黑芥子酶水解生成的吲哚类次生代谢物，口服后在胃内酸性环境中迅速催化缩合为 3,3’-二吲哚甲烷(DIM)和吲哚并[3,2-b]咔唑(ICZ)。I3C 本身对 AhR 亲和力较低，属于弱效配体，口服后难以直接和持久地激活受体，而 DIM 是中等亲和力的 AhR 激动剂，ICZ 是强效 AhR 激动剂[21]。DIM 通过 AhR-Nrf2/Arg-1 信号轴驱动巨噬细胞精氨酸代谢，增强胞葬作用，间接减少结肠上皮细胞凋亡并缓解结肠炎内脏痛[22]。

吴茱萸次碱是吴茱萸干燥近成熟果实中的一种吲哚喹唑啉类生物碱，在人 HepG2/角质细胞报告基因实验中，其能浓度依赖性激活 DREs，小鼠 50 mg/kg/d 灌胃 3 天可诱导肝 CYP1A1/1A2 表达及 EROD/AHH 等 I 相代谢酶活力上调[23]。吴茱萸次碱能激活内皮细胞的 AhR-Nrf2 轴抑制氧化应激和抗细胞凋亡，从而维持血管内皮稳态[24]。

2.5. 合成及选择性 AhR 调节物

CGS-15943 为合成的三唑并喹唑啉化合物，属于 AhR 转录调节物，可在肝癌及乳腺癌细胞中激活 AhR 信号、上调 CYP1A1 并诱导 FasL 依赖性凋亡，该效应可被 AhR/ARNT 敲减所逆转。CGS-15943 能直接诱导 AhR/Arnt 转录复合物，特异性上调 FasL 表达，激活 caspase 依赖的 II 型凋亡通路，实现对肝癌和乳腺癌的选择性杀伤[25]。此外，在同类选择性调节物中，苯并咪唑异喹啉类 Analog 523 作为高亲和 AhR 配体，可在三阴性乳腺癌细胞及 TNBC 干细胞中通过 AhR 诱导细胞周期阻滞与凋亡[26]。

3. 对细胞焦亡的影响

细胞焦亡是一种 Gasdermin 蛋白介导的程序性炎性死亡形式，形态学上表现为细胞肿胀、膜孔形成及内容物释放，并伴随大量炎症因子如 IL-1β、IL-18 释放。其经典分子机制主要依赖于 NLRP3 炎症小体激活，当病原体相关分子模式或损伤相关分子模式被识别后，启动 NLRP3 炎症小体组装，招募凋亡相关斑点样蛋白，进而激活 caspase-1，活化的 caspase-1 不仅切割 GSDMD 形成 GSDMD-N，导致细胞膜破裂，还促进 pro-IL-1β 和 pro-IL-18 成熟与分泌，引发强烈的炎症反应。AhR 对细胞焦亡的调控主要通过 NLRP3 炎症小体，既可经 CYP1A1-ROS 轴促其活化而驱动焦亡，也可通过与 Nrf2/HO-1 或 NF-κB 等交叉对话，抑制 NLRP3 炎症小体活化，表现为促焦亡或抑焦亡效应。

3.1. 外源性 AhR 配体

PM2.5 作为大气细颗粒物，可经呼吸道沉积于鼻黏膜与气道上皮，其中的多环芳烃等组分可作为 AhR 配体通过持续激活 CYP1A1/ROS/NLRP3 轴诱导上皮细胞焦亡，进而破坏黏膜屏障。在鼻黏膜与人鼻腔上皮细胞中，PM2.5 浓度依赖性地促进焦亡标志物 NLRP3、caspase-1 和 GSDMD 蛋白表达，升高细胞因子 IL-18 和 IL-1β 水平。此外，其能通过 AhR-CYP1A1 轴促进 ROS 生成，加剧 NLRP3 介导的焦亡，诱导气道上皮屏障破坏，从而加剧过敏反应或者哮喘[27] [28]。

3.2. 内源性 AhR 配体

Kyn 作为色氨酸代谢的关键中间体，可经大型中性氨基酸载体跨血脑屏障进入脑内，下调 NLRP3 蛋白表达及 caspase-1 活化，抑制海马与皮层神经元焦亡，减轻心脏骤停后脑损伤[29]，该保护作用可被 AhR 拮抗剂 CH-223191 逆转。机制上，Kyn 一方面作为配体激活 AhR，负性调控 NLRP3 蛋白表达。另一方

面，其调控死亡效应受脑内代谢分流影响，Kyn 经犬尿氨酸氨基转移酶转变为的犬尿酸可协同抗炎，而经犬尿氨酸 3-单加氧酶转变产生的 3-羟基犬尿氨酸则加剧脑内氧化应激。

胆红素是由血红蛋白等血红素经血红素氧合酶生成胆绿素，再经胆绿素还原酶还原生成。小鼠、豚鼠、大鼠和人细胞 DRE 荧光素酶及胞质竞争结合实验发现，生理浓度胆红素可诱导 AhR 入核，并竞争抑制[^{3}H] TCDD 与 AhR 结合，属内源性低/中效部分激动剂[30]。在高脂血症急性胰腺炎模型中，外源性补充胆红素可通过 Nrf2/HO-1 上游增加内源胆红素蓄积，从而抑制腺泡细胞焦亡，改善胰腺炎症与脂代谢异常[31]。

3.3. 菌群代谢源性 AhR 配体

亚精胺是以精氨酸为前体，经鸟氨酸脱羧酶催化生成腐胺，再由亚精胺合酶将氨丙基转移至腐胺而合成。亚精胺能下调 NF-κB 信号，抑制 NLRP3 组装，改善软骨细胞焦亡，从而缓解骨关节炎[32]。

尿石素 A 是苯并香豆素类代谢物，其主要前体为鞣花单宁与鞣花酸，鞣花单宁在胃/小肠水解为鞣花酸，鞣花酸进入结肠后菌群逐步脱羟基生成尿石素 A。在 Caco-2 与 HepG2 细胞，尿石素 A 可竞争结合 AhR 并拮抗 TCDD 诱导的异源生物响应元件(XRE)转录与 CYP1A1 mRNA 表达，具有选择性拮抗特征[33]。尿石素 A 能抑制镉诱导的 AhR-CYP1A1 信号，降低 mtROS 水平，减少海马神经元焦亡和突触损伤，最终改善学习记忆功能[34]。

丁酸是一种四碳短链脂肪酸，主要由肠道厌氧菌通过发酵膳食纤维产生。在人结肠外植体、HepG2 细胞和原代肝细胞中，丁酸可上调 AhR 及其靶基因 CYP1A1/1A2/1B1 表达[35] [36]。丁酸在结肠局部被上皮细胞吸收并作为能量来源，部分经门静脉进入肝脏，可分布于全身，半衰期较短，结肠腔内浓度可达毫摩尔级，而外周血浓度仅为微摩尔级。粪便微生物移植后肠道代谢物丁酸盐水平相继升高，能通过激活 AhR，负性调控 cGAS-STING-NF-κB 信号，进而抑制 NLRP3/caspase-1-GSDMD 轴，减轻结肠上皮细胞焦亡，改善结肠炎[37]。

3.4. 天然产物源性 AhR 配体

去甲异波尔定为乌药根中的一种异喹啉生物碱。在 THP-1 巨噬细胞及三硝基苯磺酸诱导的结肠炎模型中浓度依赖性结合 AhR，促其与伴侣蛋白 ARNT 组装形成异源二聚体，启动下游 XRE 靶基因转录。去甲异波尔定能通过抑制 NLRP3 炎症小体活化，减轻 caspase-1 介导的巨噬细胞焦亡[38]。

4. 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖的调节性细胞死亡，形态学以线粒体皱缩、膜密度增高及嵴减少为特征。其核心机制为胞内 Fe^{2+}经 Fenton 反应产生活性氧，攻击膜磷脂中的多不饱和脂肪酸，启动脂质过氧化链式反应。同时，System Xc^- (SLC7A11/SLC3A2)介导的胱氨酸摄取减少、谷胱甘肽(GSH)耗竭及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)失活，使脂质过氧化物无法被还原清除。两者协同导致脂质过氧化物大量蓄积，质膜完整性破坏，最终引发细胞铁死亡。AhR 可通过 CYP1A1 介导的 ROS 生成、铁代谢重编程及 System Xc^- 抑制等途径促进脂质过氧化，驱动铁死亡，亦可经 Nrf2/GPX4 或 FSP1-CoQ10 轴增强细胞抗氧化防御，抑制铁死亡。

4.1. 外源性 AhR 配体

TCDD 及共面 PCBs 具有极强的化学稳定性与脂溶性，可经由膜扩散进入细胞，以 pM 级超高亲和力激活 AhR，通过调控铁代谢相关基因诱导细胞内 Fe^{2+}超载，从而诱导脂质过氧化反应。研究表明，TCDD 能显著诱导斑马鱼幼体内肝细胞铁死亡[39]，其特征为 GSH 耗竭、ROS 蓄积并伴随 GPX4 活性受抑制。

此外，BaP 能通过耗竭胞内 GSH 及抑制 System Xc^-活性，导致半胱氨酸摄取和 GSH 合成减少，使 GPX4 因缺乏还原辅因子而失活，细胞内脂质过氧化物清除受抑制而蓄积，从而诱导肺泡上皮细胞铁死亡[40]。

4.2. 内源性 AhR 配体

Kyn 进入胞质后促进 AhR 核转位，与 ARNT 形成异二聚体并启动转录调控。对于脓毒症全身性炎症疾病，IFN-γ 等炎症因子大量释放，广泛诱导 IDO1 表达，外周 Kyn 生成速率显著上升，持续升高的 Kyn 激活 AhR 直接结合磷脂酶 A2 启动子，促进膜磷脂水解与花生四烯酸释放，游离花生四烯酸在脂氧合酶等作用下发生过氧化，生成大量脂质过氧化物，同时炎症微环境中 Fe^{2+}水平升高进一步放大 Fenton 反应，两者协同诱导细胞铁死亡，进一步恶化疾病[41]。

4.3. 菌群代谢源性 AhR 配体

ILA 为低/中亲和力部分 AhR 激动剂，反式-3-吲哚丙烯酸(IDA)为极低亲和力 AhR 激动剂。在脂多糖诱导的急性肺损伤模型，ILA 能激活 AhR，上调醛脱氢酶 3A1 表达，通过 Nrf2/HO-1/GPX4 轴抑制 A549 人肺癌细胞铁死亡[42]。与此相反，结直肠癌中，IDA 能上调醛脱氢酶 1A3 转录，增加 NADH 水平，激活 FSP1-CoQ10 轴，该轴不依赖 GPX4/GSH，由 FSP1 利用 NADH 将 CoQ10 还原为泛醇($CoQ10H_2$)，在质膜上直接捕获脂质过氧自由基，阻断脂质过氧化链式传播，从而抑制铁死亡，恶化疾病[43]。

5. 坏死性凋亡

坏死性凋亡在形态学上以细胞肿胀及质膜破裂，导致胞内容物释放并引发强烈的炎症反应为特征。其核心机制为 RIPK1 与 RIPK3 通过 RHIM 结构域组装形成坏死小体，促进 MLKL 磷酸化，从而发生寡聚化并易位至质膜形成孔道，细胞内容物释放。AhR 配体对坏死性凋亡调控作用多聚焦于 RIPK1，通过上调 cIAP1/XIAP 或抑制 CYLD 表达，减少 RIPK1 去泛素化或促进 RIPK1 泛素化，阻断坏死小体组装，抑制细胞坏死性凋亡。

菌群代谢及天然产物源性 AhR 配体

IA 和 I3C 均能通过作用于 RIPK1 的泛素/去泛素化过程，从而影响坏死性凋亡的启动阶段。TNF-α 刺激下，RIPK1 募集至 TNFR1 复合物 I，并被 cIAP1/2 介导发生 K63 连接的多聚泛素化修饰，该修饰作为支架招募 TAK1 和 IKK 复合物，进而维持 NF-κB 介导的存活信号。当 CYLD 等去泛素化酶移除这些链时，RIPK1 发生构象变化并从复合体 I 解离入胞质，经自身激酶活化后通过 RHIM 结构域与 RIPK3 结合形成坏死小体。坏死性小肠结肠炎患者的 IA 水平显著低于健康人，而外源补充 IA 可呈剂量依赖性改善早产动物存活率、体重下降与回肠缩短，其机制依赖 AhR 激活并转录上调 SOCS5 表达，抑制 STAT1-CYLD 信号，CYLD 是去泛素化酶，通过 SPATA2 被招募到 TNFR1 复合体 I，减少 RIPK1 去泛素化与坏死小体组装，降低 p-RIPK3/p-MLKL 表达，改善小肠上皮坏死性凋亡[44]。此外，I3C 能抑制 NCM460 结肠上皮细胞坏死性凋亡，从而改善 DSS 所致小鼠结肠炎[45]，机制涉及 AhR 诱导 cIAP1 和 XIAP 表达上调并促进 RIPK1 泛素化降解，阻断坏死小体组装，同时抑制 NF-κB 活化及下调 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等促炎因子水平。IPA 作为一种菌群代谢源性 AhR 配体，DSS 所致的结肠炎小鼠内 IPA 水平降低与黏膜损伤呈正相关，体内补充 IPA 后通过 RIPK1/3-MLKL 途径减轻结肠上皮坏死性凋亡[46]。

6. AhR 配体对程序性细胞死亡调控作用的影响因素

不同 AhR 配体诱导相反的死亡效应可能取决于代谢稳定性、细胞类型及 AhR 非经典通路作用[47]。其中 TCDD 和 BaP 作为常见的高亲和力且代谢稳定的配体，能驱动经典 I 相代谢酶基因如 CYP1A1 和

CYP1B1 持续表达，更倾向于诱导细胞 DNA 损伤、周期停滞及死亡，与外源性持久配体不同，吲哚类代谢物如 IAA 能高效代谢，与 AhR 的亲和力较低、与受体快速解离，更倾向于抑制细胞死亡。

AhR 配体诱导的死亡效应亦受不同细胞类型的影响，如在肠道炎症中，Kyn 通过促进胞葬作用间接抑制结肠上皮细胞凋亡，推动炎症消退；而在肾功能受损时，Kyn 蓄积则持久激活 AhR 诱导心肌细胞凋亡，驱动尿毒症心血管病变[14]，Kyn 在脑内能抑制神经元焦亡[29]，但在脓毒症全身炎症中，IFN-γ 等炎症因子大量释放并诱导 IDO1 表达，外周 Kyn 生成速率显著升高，持续累积的 Kyn 经 AhR-PLA2 轴诱导胸腺细胞铁死亡，进一步恶化疾病[41]。

AhR 除激活经典的 AhR-ARNT-DRE 转录信号外，还可与其他信号通路如 NF-κB 和 Nrf2 发生交互，参与程序性细胞死亡的调控。AhR-ARNT 二聚体可直接与 NF-κB 的 p65 亚基结合阻止其入核，二者又共同依赖 CBP/p300 等有限的共激活因子[48] [49]。当 AhR 信号相对占主导时，其抑制 p65 核转位及促炎因子表达，发挥抑制细胞死亡效应；反之，当 TLR 配体、TNF-α 等强共刺激信号激活 NF-κB，使其信号强度超过 AhR 的抑制能力时，AhR 诱导的 CYP1A1/ROS 则正反馈放大 NF-κB 信号。AhR 对 NF-κB 的最终效应取决于两者激活强度的相对关系，而非单一的抑制或促进。此外，AhR 与 Nrf2 可形成转录复合物，协同增强 HO-1 和 GPX4 等抗氧化基因的转录[50] [51]。HO-1 及其代谢产物(胆红素)通过清除 ROS 和抑制 NLRP3 组装[52]，从而发挥抑制细胞凋亡或焦亡效应。AhR-Nrf2/HO-1 轴是 AhR 发挥保护作用的主要下游，其效应方向由 Nrf2 抗氧化能力与 AhR 持续诱导的 ROS 水平之间的平衡决定。

7. 总结与展望

AhR 作为配体依赖的转录因子，其对不同 PCD 的调控作用可能呈现配体依赖性。本文梳理了不同类型 AhR 配体对细胞凋亡、焦亡、铁死亡及坏死性凋亡的影响与机制。AhR 配体介导的 PCD 效应与机制研究还存在以下不足之处，首先 AhR 配体如何调控坏死性凋亡，以及不同结构的配体如何影响细胞坏死性凋亡尚有待深入研究。其次，基于配体结构特征的异构化设计是未来药物研发的重要方向。如何利用结构–活性设计具有特定亲和力与代谢速率的 AhR 异构体调节剂有待阐明，例如在配体骨架中引入易被 CYP1 家族氧化的甲基、甲氧基等代谢位点或连接可水解的酯键/连接臂，可缩短体内暴露时程，避免信号过度持续。而通过邻位取代或桥连修饰调控骨架共面性，则可改变配体亲和力与激动/拮抗属性。二者与组织特异性递送策略联用，有望实现特定组织的死亡调控效应。最后，在临床研究方面，AhR 内源性配体水平变化与疾病预后或复发的关联研究有待开展，未来需结合代谢组学技术，系统绘制不同疾病状态下 AhR 配体图谱变化，为不同疾病阶段的精准药物干预提供依据。

参考文献

[1] Kewley, R.J., Whitelaw, M.L. and Chapman-Smith, A. (2004) The Mammalian Basic Helix-Loop-Helix/PAS Family of Transcriptional Regulators. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **36**, 189-204. https://doi.org/10.1016/s1357-2725(03)00211-5

[2] Wright, E.J., Pereira De Castro, K., Joshi, A.D. and Elferink, C.J. (2017) Canonical and Non-Canonical Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling Pathways. *Current Opinion in Toxicology*, **2**, 87-92. https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.01.001

[3] Ishihara, Y., Kado, S.Y., Bein, K.J., He, Y., Pouraryan, A.A., Urban, A., *et al*. (2021) Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling Synergizes with TLR/NF-κB-Signaling for Induction of IL-22 through Canonical and Non-Canonical AhR Pathways. *Frontiers in Toxicology*, **3**, Article ID: 787360. https://doi.org/10.3389/ftox.2021.787360

[4] Qiao, X., Ye, T., Wu, T., Han, X., Sun, T., Wang, H., *et al*. (2026) Targeting Programmed Cell Death: A Novel Therapeutic Paradigm for Cancer Based on Mode-of-Death Classification. *Apoptosis*, **31**, Article No. 167. https://doi.org/10.1007/s10495-026-02324-z

[5] Chen, G. and Bunce, N.J. (2004) Interaction between Halogenated Aromatic Compounds in the AhR Receptor Signal Transduction Pathway. *Environmental Toxicology*, **19**, 480-489. https://doi.org/10.1002/tox.20053

[6] Wang, Q., Zhang, L., Han, X., Wang, D., Ding, M., Cheng, D., *et al*. (2023) 2,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl Induces Mitochondria-Dependent Apoptosis Mediated by AhR/Cyp1a1 in Mouse Germ Cells. *Journal of Hazardous Materials*, **445**, Article ID: 130547. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130547

[7] Das, D.N., Panda, P.K., Sinha, N., Mukhopadhyay, S., Naik, P.P. and Bhutia, S.K. (2017) DNA Damage by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin-Induced p53-Mediated Apoptosis through Activation of Cytochrome P450/Aryl Hydrocarbon Receptor. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **55**, 175-185. https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.08.012

[8] Sánchez-Martín, F.J., Fernández-Salguero, P.M. and Merino, J.M. (2010) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Induces Apoptosis in Neural Growth Factor (NGF)-Differentiated Pheochromocytoma PC12 Cells. *NeuroToxicology*, **31**, 267-276. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.03.005

[9] Zhang, L., Chen, W., Han, X., Wang, H., Gao, P., Wang, D., *et al*. (2024) Benzo(a)pyrene Exposure during Pregnancy Leads to Germ Cell Apoptosis in Male Mice Offspring via Affecting Histone Modifications and Oxidative Stress Levels. *Science of the Total Environment*, **952**, Article ID: 175877. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175877

[10] Jiang, Y., Zhang, M., Li, J., Hu, K. and Chen, T. (2024) AHR/Cyp1b1 Signaling-Mediated Extrinsic Apoptosis Contributes to 6PPDQ-Induced Cardiac Dysfunction in Zebrafish Embryos. *Environmental Pollution*, **345**, Article ID: 123467. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123467

[11] Larkin, P.B., Sathyasaikumar, K.V., Notarangelo, F.M., Funakoshi, H., Nakamura, T., Schwarcz, R., *et al*. (2016) Tryptophan 2,3-Dioxygenase and Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Make Separate, Tissue-Specific Contributions to Basal and Inflammation-Induced Kynurenine Pathway Metabolism in Mice. *Biochimica et Biophysica Acta* (*BBA*)—*General Subjects*, **1860**, 2345-2354. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.07.002

[12] Sinclair, L.V., Neyens, D., Ramsay, G., Taylor, P.M. and Cantrell, D.A. (2018) Single Cell Analysis of Kynurenine and System L Amino Acid Transport in T Cells. *Nature Communications*, **9**, Article No. 1981. https://doi.org/10.1038/s41467-018-04366-7

[13] Sukka, S.R., Ampomah, P.B., Darville, L.N.F., Ngai, D., Wang, X., Kuriakose, G., *et al*. (2024) Efferocytosis Drives a Tryptophan Metabolism Pathway in Macrophages to Promote Tissue Resolution. *Nature Metabolism*, **6**, 1736-1755. https://doi.org/10.1038/s42255-024-01115-7

[14] Mohiti, S., Alizadeh, E., Bisgaard, L.S., Ebrahimi-Mameghani, M. and Christoffersen, C. (2025) The AhR/P38 MAPK Pathway Mediates Kynurenine-Induced Cardiomyocyte Damage: The Dual Role of Resveratrol in Apoptosis and Autophagy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **186**, Article ID: 118015. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118015

[15] Li, X., Zhang, B., Hu, Y. and Zhao, Y. (2021) New Insights into Gut-Bacteria-Derived Indole and Its Derivatives in Intestinal and Liver Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 769501. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.769501

[16] Han, H., Safe, S., Jayaraman, A. and Chapkin, R.S. (2021) Diet-Host-Microbiota Interactions Shape Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production to Modulate Intestinal Homeostasis. *Annual Review of Nutrition*, **41**, 455-478. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-043020-090050

[17] Vyhlídalová, B., Krasulová, K., Pečinková, P., Marcalíková, A., Vrzal, R., Zemánková, L., *et al*. (2020) Gut Microbial Catabolites of Tryptophan Are Ligands and Agonists of the Aryl Hydrocarbon Receptor: A Detailed Characterization. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 2614. https://doi.org/10.3390/ijms21072614

[18] Yang, S., Pan, H., Wang, T., Zhou, X., Fan, L., Xiao, H., *et al*. (2025) *Bacillus paralicheniformis*-Mediated Gut Microbiota Promotes M2 Macrophage Polarization by Inhibiting p38 MAPK Signaling to Alleviate Necrotizing Enterocolitis and Apoptosis in Mice. *Microbiological Research*, **296**, Article ID: 128136. https://doi.org/10.1016/j.micres.2025.128136

[19] Schroeder, J.C., DiNatale, B.C., Murray, I.A., Flaveny, C.A., Liu, Q., Laurenzana, E.M., *et al*. (2009) The Uremic Toxin 3-Indoxyl Sulfate Is a Potent Endogenous Agonist for the Human Aryl Hydrocarbon Receptor. *Biochemistry*, **49**, 393-400. https://doi.org/10.1021/bi901786x

[20] Zhang, Y., Han, X., Feng, T., Li, Z., Yu, H., Chen, Y., *et al*. (2025) Gut-Microbiota-Derived Indole Sulfate Promotes Heart Failure in Chronic Kidney Disease. *Cell Host & Microbe*, **33**, 1715-1730.e5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2025.08.014

[21] Bjeldanes, L.F., Kim, J.Y., Grose, K.R., Bartholomew, J.C. and Bradfield, C.A. (1991) Aromatic Hydrocarbon Responsiveness-Receptor Agonists Generated from Indole-3-Carbinol *in Vitro* and *in Vivo*: Comparisons with 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **88**, 9543-9547. https://doi.org/10.1073/pnas.88.21.9543

[22] Yang, L., Zheng, C., Xia, Y., Dai, Y. and Wei, Z. (2023) 3,3'-Diindolylmethane Enhances Macrophage Efferocytosis and Subsequently Relieves Visceral Pain via the AhR/Nrf2/Arg-1-Mediated Arginine Metabolism Pathway. *Phytomedicine*, **116**, Article ID: 154874. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154874

[23] Ueng, Y., Wang, J., Lin, L., Park, S.S. and Chen, C. (2001) Induction of Cytochrome P450-Dependent Monooxygenase

in Mouse Liver and Kidney by Rutaecarpine, an Alkaloid of the Herbal Drug Evodia Rutaecarpa. *Life Sciences*, **70**, 207-217. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01390-x

[24] Kim, C.Y., Lee, G.H., Lee, S.Y., Bui, A.T.N. and Jeong, H.G. (2025) Rutaecarpine Protects Human Endothelial Cells from Oxidative-Stress-Induced Apoptosis via TRPV1- and AhR-Mediated Nrf2 Activation. *Antioxidants*, **14**, Article No. 616. https://doi.org/10.3390/antiox14050616

[25] O'Donnell, E.F., Jang, H.S., Liefwalker, D.F., Kerkvliet, N.I. and Kolluri, S.K. (2021) Discovery and Mechanistic Characterization of a Select Modulator of AhR-Regulated Transcription (SMAhRT) with Anti-Cancer Effects. *Apoptosis*, **26**, 307-322. https://doi.org/10.1007/s10495-021-01666-0

[26] Elson, D.J., Nguyen, B.D., Bernales, S., Chakravarty, S., Jang, H.S., Korjeff, N.A., *et al*. (2023) Induction of Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Cancer Cell-Selective Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells by a High-Affinity Benzimidazoisoquinoline. *ACS Pharmacology & Translational Science*, **6**, 1028-1042. https://doi.org/10.1021/acsptsci.2c00253

[27] Yuan, J., Liao, Z., Zhu, X., Zhu, Y., Wu, S., Guo, L., *et al*. (2025) $PM_{2.5}$ Exacerbates Nasal Epithelial Barrier Dysfunction in Allergic Rhinitis by Inducing NLRP3-Mediated Pyroptosis via the AhR/CYP1A1/ROS Axis. *Journal of Hazardous Materials*, **492**, Article ID: 138145. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.138145

[28] Du, H., Liu, Z., Ge, L., Lei, Y., Wang, Y., Lan, J., *et al*. (2026) $PM_{2.5}$ Exposure Exacerbates Airway Pyroptosis Related Inflammatory Response in Asthmatic Mice by Activating NLRP3 Inflammasome. *Toxicology*, **521**, Article ID: 154376. https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154376

[29] Wu, C., Diao, M., Yu, S., Xi, S., Zheng, Z., Cao, Y., *et al*. (2025) Gut Microbial Tryptophan Metabolism Is Involved in Post-Cardiac Arrest Brain Injury via Pyroptosis Modulation. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **31**, e70381. https://doi.org/10.1111/cns.70381

[30] Sinal, C.J. and Bend, J.R. (1997) Aryl Hydrocarbon Receptor-Dependent Induction of Cyp1a1 by Bilirubin in Mouse Hepatoma Hepa 1c1c7 Cells. *Molecular Pharmacology*, **52**, 590-599. https://doi.org/10.1124/mol.52.4.590

[31] Liang, W., Lu, H., Wu, B., Shen, H., Pan, L., Dong, X., *et al*. (2025) Bilirubin Prevents Hyperlipidaemic Acute Pancreatitis by Inhibiting Aryl Hydrocarbon Receptor-mediated Acinar Cell Pyroptosis. *British Journal of Pharmacology*, **182**, 5899-5912. https://doi.org/10.1111/bph.70168

[32] Guo, X., Feng, X., Yang, Y., Zhang, H. and Bai, L. (2024) Spermidine Attenuates Chondrocyte Inflammation and Cellular Pyroptosis through the AhR/NF-κB Axis and the NLRP3/Caspase-1/GSDMD Pathway. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1462777. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1462777

[33] Muku, G.E., Murray, I.A., Espín, J.C. and Perdew, G.H. (2018) Urolithin A Is a Dietary Microbiota-Derived Human Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonist. *Metabolites*, **8**, Article No. 86. https://doi.org/10.3390/metabo8040086

[34] Zhu, Y., Yuan, Q., Geng, J., Hu, J., Zhao, P., Yan, Y., *et al*. (2026) Ameliorative Effects of Urolithin A against Cadmium-Induced NLRP3-Mediated Pyroptosis and Cognitive Deficits via Regulating Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling. *Biological Trace Element Research*, **204**, 2806-2821. https://doi.org/10.1007/s12011-025-04858-w

[35] Modoux, M., Rolhion, N., Lefevre, J.H., Oeuvray, C., Nádvorník, P., Illes, P., *et al*. (2022) Butyrate Acts through HDAC Inhibition to Enhance Aryl Hydrocarbon Receptor Activation by Gut Microbiota-Derived Ligands. *Gut Microbes*, **14**, Article ID: 2105637. https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2105637

[36] Jourova, L., Anzenbacherova, E., Dostal, Z., Anzenbacher, P., Briolotti, P., Rigal, E., *et al*. (2022) Butyrate, a Typical Product of Gut Microbiome, Affects Function of the AhR Gene, Being a Possible Agent of Crosstalk between Gut Microbiome, and Hepatic Drug Metabolism. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **107**, Article ID: 109042. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109042

[37] Zou, F., Wu, Z., Wang, S., Xu, M., Xia, P., Hu, Y., *et al*. (2026) Microbiota-Derived Butyrate Inhibits Colonic Epithelial Pyroptosis and Mitigates DSS-Induced Colitis via Interacting with Aryl Hydrocarbon Receptor. *Journal of Translational Medicine*, **24**, Article No. 939. https://doi.org/10.1186/s12967-026-08264-1

[38] Lv, Q., Wang, K., Qiao, S., Dai, Y. and Wei, Z. (2018) Norisoboldine, a Natural Aryl Hydrocarbon Receptor Agonist, Alleviates TNBS-Induced Colitis in Mice, by Inhibiting the Activation of NLRP3 Inflammasome. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **16**, 161-174. https://doi.org/10.1016/s1875-5364(18)30044-x

[39] Gao, Y., Chen, H., Lian, H., Cai, X., Xie, L., Ahmed, R.G., *et al*. (2025) The Role of the Ferroptosis Pathway in the Toxic Mechanism of TCDD-Induced Liver Damage in Zebrafish. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **295**, Article ID: 110213. https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2025.110213

[40] 周潮丽, 丁诗涵, 何慧, 等. 铁死亡在亚慢性染毒苯并[a]芘诱发小鼠肺组织细胞损伤中的作用研究[J]. 环境与职业医学, 2025, 42(8): 971-977, 1002.

[41] Cheng, Z., Wang, K., Wang, Y., Liu, T., Li, J., Wang, Y., *et al*. (2025) Ferroptosis Mediated by the IDO1/Kyn/AhR Pathway Triggers Acute Thymic Involution in Sepsis. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 562. https://doi.org/10.1038/s41419-025-07882-9

[42] Song, X., Yang, W., You, H., Qian, S., Hu, X., Zhang, A., *et al*. (2026) ALDH3A1-Dependent Nrf2/HO-1/GPX4 Pathway Supports AHR as a Promising Therapeutic Target for Ferroptosis and Promotes Imperatorin-Mediated Lung Protection. *Cell Death Discovery*, **12**, Article No. 16. https://doi.org/10.1038/s41420-025-02860-8

[43] Cui, W., Guo, M., Liu, D., Xiao, P., Yang, C., Huang, H., *et al*. (2024) Gut Microbial Metabolite Facilitates Colorectal Cancer Development via Ferroptosis Inhibition. *Nature Cell Biology*, **26**, 124-137. https://doi.org/10.1038/s41556-023-01314-6

[44] Dong, X., Wang, M., Wang, B., Li, H., Cao, Z., Li, B., *et al*. (2026) Gut-Microbiota-Derived 3-Indoleacrylic Acid Alleviates Neonatal Necrotizing Enterocolitis by Inhibiting Epithelial Necroptosis. *Cell Reports Medicine*, **7**, Article ID: 102721. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2026.102721

[45] Peng, C., Wu, C., Xu, X., Pan, L., Lou, Z., Zhao, Y., *et al*. (2021) Indole-3-Carbinol Ameliorates Necroptosis and Inflammation of Intestinal Epithelial Cells in Mice with Ulcerative Colitis by Activating Aryl Hydrocarbon Receptor. *Experimental Cell Research*, **404**, Article ID: 112638. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112638

[46] Hu, J., Chen, H., Zhu, L., Tong, Y., Cheng, C., Yan, G., *et al*. (2025) Baitouweng Decoction Modulates Gut Microbial Production of Indole-3-Propionic Acid and Epithelial Necroptosis to Alleviate DSS-Induced Colitis in Mice. *Chinese Medicine*, **20**, Article No. 119. https://doi.org/10.1186/s13020-025-01143-9

[47] Rehman, A. and Koh, Y. (2025) Aryl Hydrocarbon Receptor, a Critical Interface between Host Immunity and Microbiota. *Journal of Bacteriology and Virology*, **55**, 298-309. https://doi.org/10.4167/jbv.2025.55.4.298

[48] Kim, D.W., Gazourian, L., Quadri, S.A., Raphaëlle, Sherr, D.H. and Sonenshein, G.E. (2000) The RelA NF-kappaB Subunit and the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) Cooperate to Transactivate the C-Myc Promoter in Mammary Cells. *Oncogene*, **19**, 5498-5506. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203945

[49] Sondermann, N.C., Faßbender, S., Hartung, F., Hätälä, A.M., Rolfes, K.M., Vogel, C.F.A., *et al*. (2023) Functions of the Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) beyond the Canonical AHR/ARNT Signaling Pathway. *Biochemical Pharmacology*, **208**, Article ID: 115371. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115371

[50] Miao, W., Hu, L., Scrivens, P.J. and Batist, G. (2005) Transcriptional Regulation of NF-E2 p45-Related Factor (NRF2) Expression by the Aryl Hydrocarbon Receptor-Xenobiotic Response Element Signaling Pathway: Direct Cross-Talk Between Phase I and II Drug-Metabolizing Enzymes. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 20340-20348. https://doi.org/10.1074/jbc.m412081200

[51] Shin, S., Wakabayashi, N., Misra, V., Biswal, S., Lee, G.H., Agoston, E.S., *et al*. (2007) NRF2 Modulates Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling: Influence on Adipogenesis. *Molecular and Cellular Biology*, **27**, 7188-7197. https://doi.org/10.1128/mcb.00915-07

[52] Ryter, S.W. (2021) Heme Oxgenase-1, a Cardinal Modulator of Regulated Cell Death and Inflammation. *Cells*, **10**, Article No. 515. https://doi.org/10.3390/cells10030515