

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.03.012

文章编号: 1005-8982 (2019) 03-0061-06

综述

激活芳香烃受体信号通路对白癜风和糖尿病的治疗作用

赵丽凤, 沈建英, 谭余庆, 王洋

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100029)

摘要: 芳香烃受体 (AHR) 信号通路是细胞氧化应激 (OS) 反应中的关键通路, 是一种结合激活的转录因子, 在多个器官和组织中高度表达, 调节异种生物生化反应, 在炎症、代谢紊乱和癌症中起着至关重要的作用, 参与调控 OS 反应导致的多种疾病。该文就 OS 反应及其引起的白癜风和糖尿病, AHR 信号通路的组成、作用及其对 OS 引起的白癜风和糖尿病的作用进行综述, 为以后研究 AHR 信号通路对白癜风和糖尿病的治疗提供参考。

关键词: 白癜风; 糖尿病; 芳香烃受体; 氧化应激

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

Role of AHR signaling pathway in vitiligo and diabetes

Li-feng Zhao, Jian-ying Shen, Yu-qing Tan, Yang Wang

(Beijing institute of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences,
Beijing 100029, China)

Abstract: Aryl hydrocarbon receptor (AHR) signaling pathway is a key pathway mediating cell oxidative stress (OS). AHR is a ligand-activated transcription factor that is highly expressed in multiple organs and tissues. It regulates the biochemical reactions including inflammation, metabolic disorders and cancer. It also participates in a variety of diseases caused by OS. This review focuses the vitiligo and diabetes that caused by OS response, trying to elucidate composition and function of the AHR signaling pathway. Better understanding AHR signaling pathway lays the foundation for the treatment of vitiligo and diabetes.

Keywords: vitiligo; diabetes; aryl hydrocarbon receptor; oxidative stress

机体内氧化还原水平失衡是众多疾病的病理、生理基础, 近年来新发现的机体内源性抗氧化应激 (oxidative stress, OS) 的芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 信号通路参与调控数百种靶基因的转录表达, 具有重要的生物学功能。能够通过线粒体生物合成及损伤修复, 增加黑素细胞凋亡, 参与白癜风黑素细胞的 OS 过程。AHR 信号通路能够抑制胰岛素分泌, 成为体内葡萄糖、胆固醇和脂质代谢平衡的潜

在调节剂, 缓解 OS 造成的黑素细胞凋亡, 给白癜风和糖尿病的治疗提供了新的思路。

1 OS

在氧化能量代谢过程中产生的氧自由基统称为活性氧 (ROS)。过量的 ROS 损害 DNA、蛋白质和脂类, ROS 不断生成, 导致线粒体生成腺苷三磷酸, 黄嘌呤氧化酶降解嘌呤核苷酸, 一氧化氮合酶产生一氧化氮

收稿日期: 2018-07-05

[通信作者] 王洋, E-mail: 364271130@qq.com; Tel: 17704338243

等等,造成细胞内氧化与抗氧化系统失衡,从而产生 OS。既有内因也有外因,外因指接触环境污染、石化制品或重金属;内因指急慢性感染及血糖调节异常。外部刺激,如电离和紫外线(UV)辐射、环境污染物、接触过敏原和药物都能有效诱导 ROS 产生。此外也与生活方式有关,如饮酒、吸烟、过度运动、服用药物、过量进食,过多的进行紫外线辐射和缺乏营养物质等。

轻微的 OS 可引起机体的保护反应,例如免疫反应引发线粒体低毒兴奋效应、抗衰老等作用。严重的则可导致细胞的凋亡或坏死,导致病理改变或引发疾病。OS 导致许多皮肤病,包括白癜风、过敏性皮炎、斑秃、光老化、癌变和细胞毒性^[1-10]。

2 AHR 信号通路

AHR 是一种异型生物小型化学传感器,是一种配体激活的转录因子。最近研究表明,与调节性 T 细胞(Treg)诱导分化有关,调控数百种靶基因的转录表达,具有抗 OS 的作用。AHR 以缓解环境污染物的毒性反应著称,如 2, 3, 7, 8- 四氯二苯即二恶英(TCDD)。

2.1 AHR 信号通路的组成和激活机制

AHR 基因位于人染色体 7p15, 具有 11 个外显子和 10 个内含子, 805 个氨基酸, 分子量为 110 ~ 150 kD, 属于基本螺旋-环-螺旋/Per-Arnt-Sim(Basic helix-loop-screw/Per-Arnt-Sim, bHLH-PAS) 转录因子家族, 调控细胞色素 p450 家族中的药物代谢酶: Cyp1a1, Cyp1a2 和 Cyp1b1。与 AHR 结合的物质称为“配体”, 分为内、外源性, 包括天然营养物质和人为的多环芳烃, 如 TCDD、其他环境污染物和多环芳烃(PAHs)。AHR 与其结合会引发适应和特异性的细胞内反应。

AHR 由 2 个具有转录活性的核转运蛋白二聚体(AhR nuclear transportor, ARNT)组成, 识别下游基因启动子中的二恶英反应元件(DRE)^[11]。目前已确认哺乳动物的 AHR-ARNT 异质二聚体的晶体结构, 其结构相似, 都包含: 1 个内部的 PAS 区域, 即 PAS-A 和 PAS-B, 和 1 个氨基端基本-螺旋-环-螺旋区域(bHLH)和 c 端转录激活区域(TAD)(见图 1A)。bHLH 结合 DNA 与 PAS-A 一起影响 AHR-ARNT 二聚化, AHR 的 PAS-B 区域与不同的配体结合, 触发 AHR 核转位、二聚作用和转录激活。ARNT 在 AHR 周围卷曲缠绕形成不对称结构^[12], AHR 和 ARNT 的 bHLH 和 PAS-A 区域通过 AHR 残基形成大量的区域和跨区域

之间的交互作用,符合不对称的结构性质(见图 1B)。在 AHR 中 bHLH 和 PAS-A 之间具有大量的域间联系,但是在 ARNT 中没有(见图 1C)。虽然整体对称,但是 AHR 和 ARNT 的 bHLH 是伪对称排布的,其 N-末端螺旋形成镊子一样的臂鞘延伸到 DRE 反面的深沟内(见图 1B)。每个 AHR 和 ARNT 能反应 DRE 结合的表面特征,其表面深入到 DRE 的深沟内,夹于 2 个带正电荷的窄带之间,与带负电荷的 DRE 边缘联系,单个 AHR 和 ARNT 的静电位反映二聚化和 DRE 结合的独特表面特征和模式(见图 1C)。嵌入到主要的 DRE 深沟中被夹在 2 个带正电的表面上接触由磷酸基形成的带负电荷的边缘。在靠近 DRE- 位点处是广泛、更疏水性的二聚化表面,表明 AHR 转录复合体的二聚化界面在很大程度上是由疏水基团决定^[13]。AHR 通过蛋白质之间的相互作用对 NF- κ B、ARNTL、CCNT1、ESR1、NCOA1、NEDD8、NRIP1 等信号通路都造成影响^[14]。

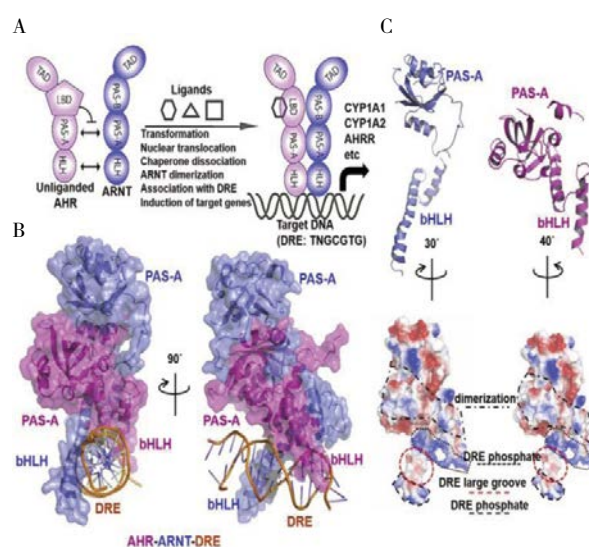


图 1 A: AHR (红)和 ARNT (蓝)分布区域的示意图以及 AHR 配体诱导激活和转录复合体的装配; B: DRE 复合体在 2 个垂直视野的总体结构示意图; C: AHR (红)和 ARNT (蓝)的静电轮廓和个体结构,说明 DRE 识别和异型聚合体的表面特征

图 1 带有 DRE 的 AHR-ARNT 二聚体复合物的总体结构

2.2 AHR 信号通路的作用

AHR 的早期研究集中于多环芳烃的毒性激活、环境污染物方面,最近的研究强调 AHR 在正常生理和发育方面的重要作用。AHR 信号通路会影响新陈代谢、葡萄糖代谢、脂质代谢和线粒体功能,调控环境毒性和免疫毒性机制、昼夜节律、繁殖、氧化还原

反应、自身免疫、器官形成、黏膜屏障功能、脂肪毒性、以及细胞周期和各种各样的细胞内过程。它调节先天免疫细胞的增殖、分化和细胞因子的分泌,特别是T辅助(Th)-17、调节T细胞(Tregs)和树突状细胞(DCs),在自身免疫中发挥着重要的作用。此外,AHR也与许多炎症和能量调节有关。生化和遗传研究表明,AHR对许多生理功能是必不可少,包括抵抗感染、肝脏对内毒素的耐受力^[15-16]。AHR是一种强有力的抑制炎症、OS和细胞凋亡的信号通路,是全球可预防死亡的主要原因。且AHR与胎儿皮肤的形成、表皮创面愈合、皮肤癌变和破坏组织再生等有关。

2.2.1 白癜风与氧化应激 白癜风是皮肤表皮黑色素细胞失去功能或破坏的获得性自身免疫疾病,目前病因尚不清楚,但是与遗传易感性、自身免疫、OS和黑色素细胞的异常有关。它会影响皮肤、头发、眼睛等任何部位,皮肤脱色,且病变速度和程度是可变的、无法预测的。严重的会影响患者的身心健康及学习、工作、日常生活等^[17]。

OS可诱发自身免疫反应,使表皮黑色素细胞基础层退化。直接导致黑色素细胞功能障碍和损伤,破坏核酸、脂质和蛋白质,导致细胞死亡,在白癜风发病中发挥核心作用,可能是发病的起始因素。白癜风患者进展期时皮肤中 H_2O_2 浓度高达 10^{-3} mol/L,是正常生理浓度的 $10^3 \sim 10^4$ 倍。并且患者的皮肤损伤组织和血浆中的脂质过氧化反应终产物丙二醛(MDA)含量与外周血中单核细胞DNA氧化含量升高。因此,说明OS是白癜风发病机制的主要诱因,基因研究表明细胞自身免疫功能异常,患者外周血液和病灶周围的黑色素细胞T浸润,细胞毒性水平升高,存在局部系统性氧化损伤。黑色素细胞损伤的理论是T细胞的自身免疫毒性,氧化-抗氧化失衡,遗传因素,神经机制或多因子的机制,氧化应激也可能由于表皮过氧化氢(H_2O_2)过量生产,导致黑色素细胞损伤。此外,ROS和免疫系统会相互作用,从而引发白癜风的发病与放大。此外,体液反应也可能导致疾病的发展,但是白癜风主要是T细胞介导的,且Nrf2-ARE途径中及其下游的抗氧化酶HO-1可以减轻人类黑色素细胞中 H_2O_2 诱导的氧化损伤。

2.2.2 AHR信号通路对白癜风的作用 目前关于AHR信号通路与白癜风发病关系的研究较少。皮肤是人体最外层的器官,易受外源及内源性AHR配体的影响,受到AHR信号的调控。AHR在绝大多数正

常人皮肤细胞中也是表达的,如黑色素细胞、角质形成细胞、朗格汉斯前体细胞、成纤维细胞、 $\gamma \delta$ T细胞及皮脂腺细胞,AHR是表皮角化细胞中大量表达的异生物化学传感器^[18]。AHR在免疫调节、皮肤解毒、皮肤稳态、色素沉着及抗氧化等方面密切相关。OS会对皮肤的正常分化和屏障功能产生不良影响,是白癜风的诱因之一,导致黑色素细胞破坏,涉及氧化应激和黑色素合成的基因对于白癜风的发展至关重要。ROS加剧抗氧化系统异常致使ROS过量积累,线粒体内膜增多,膜电位降低,DNA拷贝减少,黑色素细胞凋亡增加。使用 H_2O_2 建立的黑素细胞氧化应激模型中AHR发生核转位,通路下游的靶基因上调,具有多个氧化修饰位点,使AHR构象改变,信号通路激活。AHR调节c-src-EGFR-MAPK信号通路或细胞周期,促使成纤维细胞分泌TGF- β ,促进角质形成细胞的分化及迁移,分泌IL1- β 及IL-8,维护皮肤屏障的功能,抑制特应性皮炎发病,参与创面修复过程,参与线粒体氧化损伤调控的细胞凋亡。为维持皮肤内稳态,ROS的过量生产应该被中和或最小化。许多抗氧化剂通过AHR相关的NRF2激活调控皮肤的角质细胞^[19-23],某些抗氧化剂能使丝氨酸表达(FLG)上调,对表皮屏障功能具有重要的作用^[24]。最近研究表明,AHR对黑色素细胞稳态的具有强烈的作用,可通过改善人类黑色素细胞中TYR/TYRP2或SCF/c-Kit表达水平,激活AHR通路刺激黑素合成或增殖分化,AHR缺陷小鼠由于SCF/c-Kit水平降低导致的尾部皮肤色素沉着减少,黑色素细胞数量减少。此外,在白癜风患者的表皮中观察到AHR和其靶基因的表达下降^[25]。SP1与AHR启动子之间的异常作用导致人类疾病中AHR下调。且AHR启动子变异对AHR转录的调控对白癜风有深远的影响,该数据意味着AHR的突变或功能障碍可能与白癜风有关^[26],可能也参与黑色素细胞的OS损伤过程。患者皮损内AHR及其下游靶基因CYP1A1、COX2、抗氧化分子(Nrf2、NQO1、GST等)表达下降,内源性配体(色氨酸代谢产物)减少。黑色素细胞暴露在压力之下会损害它们的生理机能并导致生成ROS,黑色素细胞分泌/释放HSP70(在某种程度上是与黑色素细胞相关的抗原)激活转移到皮肤淋巴结的CD4细胞,特别是CD8T细胞,通过穿孔素或颗粒酶途径杀死剩余的黑色素细胞,应用突变HSP70iQ345A去阻断HSP70激活并保持自身免疫和相关的脱色,让黑色素干细胞分化,在色素再生时迁移到皮肤的深

染区 (见图 2), OS 抑制 AHR 信号通路, 会导致 ROS 增多, 线粒体膜电位减少, ATP 合成能力降低, 黑色素细胞增殖抑制, 凋亡明显^[27]。因此, 充分地表明 AHR 信号通路对白癜风的产生与发展具有重要的作用。且研究结果表明 AHR 能够通过保护线粒体的功能, 来防止 OS 对黑色素细胞的损伤, 且 AHR 表达异常或激活

障碍会使线粒体氧化损伤加重及黑色素细胞凋亡, 因此说明 AHR 在白癜风发病过程中具有极其重要的作用。也有研究表明黑色素细胞中的 AHR 抗氧化信号通路能够维持线粒体稳态, 修复线粒体的氧化损伤, 缓解黑色素细胞损伤, 对白癜风起到缓解作用。

2.2.3 糖尿病及其并发症与氧化应激 糖尿病是一

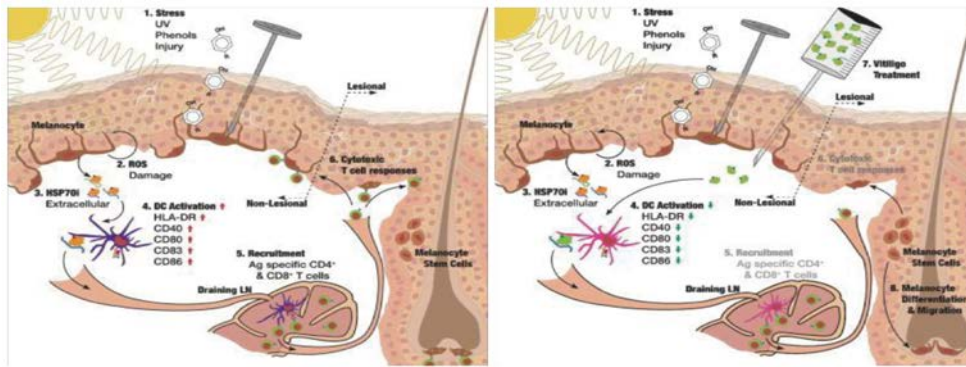


图 2 外界刺激导致 OS 损伤, 导致黑色素细胞凋亡诱导白癜风的图示

种代谢障碍疾病, 包括 1 型糖尿病 (胰岛素分泌细胞自身免疫性损伤, type 1 diabetes mellitus, T1DM), 或者 2 型糖尿病 (胰岛素抵抗, type 2 diabetes mellitus, T2DM), 或两者的结合, 近年来 T2DM 发病率逐渐升高。2013 年国际糖尿病联盟 (IDF) 统计 20 ~ 79 岁成人的全球患病率为 8.35%, 人数高达 3.82 亿; 在中国占 9.6%, 人数为 9 840 万。

许多研究表明, T2DM 患者的血液循环中游离脂肪酸、瘦素和其他循环因子升高, 导致 ROS 的过度生产, 且 OS 的评价指标 MDA 显著增加^[28], 导致氧化损伤, 同时抗氧化防御机制减少, 产生大量的 ROS, 攻击脂质、核酸和蛋白质等, 引起氧化损伤, 干扰第二信使信号的正常转导, NADPH 氧化酶激活, 直接导致胰岛 β 细胞功能损伤, 发生 DN, 并影响外周组织对胰岛素的敏感性^[29], 导致肾小球、神经元、内皮细胞等损伤并引起 DN 并发症^[30-32]。在 T2DM 患者中 ROS 增加被认为会激活许多有害的途径包括己醯胺途径及高级糖化终产物 (AGEs) 和 PKC β 1/2 的形成。糖尿病患者病程长, 服用药物种类多, 并发症涉及周围神经病变、肾脏病变、心血管病变、足部病变、感染等。抗氧化剂能有效抑制纤维连接蛋白、TGF- β 等的表达, 使肾小球细胞外基质的沉积减少, 肾小管上皮间质转化减轻, 以上表明 OS 在 DN 及其并发症中具有重要作用。

2.2.4 AHR 信号通路对糖尿病及其并发症的作用

T2DM 是一种严重的代谢疾病, 主要特征是体内葡萄糖和脂质代谢平衡的紊乱, 是代谢综合征 (Mets)。AHR 已被确认为是体内葡萄糖平衡和脂质代谢的潜在调节剂^[33]。研究表明血清中 AHRT 活性是糖尿病肾病的危险因素, 因此, 严格控制血压对 DN 患者也是有利的, DN 肾病发病与代谢异常有关, 包括: OS 和 ROS 产生, 大分子的非酶糖基化, 葡萄糖代谢酶的活化及细胞因子和其他体液失衡。从流行病学角度讲, 暴露的 AHR 配体 (如多环芳烃) 与 T2DM 有关。AHR 通路可以缓解 TCDD 毒性反应, 参与调节压力基因、糖原生成和脂质代谢的基因, 通过野生型小鼠与敲除 AHR 基因的小鼠检测葡萄糖耐量、胰岛素抵抗、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) (关键的葡萄糖生成和脂肪酸氧化酶) 以及影响葡萄糖代谢或脂肪酸氧化和时钟节律的基因, 表明 AHR 基因敲除的小鼠胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性提高, PPAR α 下降, 表明 AHR 对糖尿病有重要的意义。与正常胰岛比较, 糖尿病患者胰岛的 ARNT 信使 RNA 减少 90%。下调 ARNT 表达, 刺激胰岛素的分泌, 降低 Min β -6 细胞系中血糖。小鼠缺乏 ARNT 的 β -细胞表现出糖耐量异常, 刺激受损的胰岛分泌胰岛素, 且胰岛基因表达的变化与人类 T2DM 相似。通过突变检测、病例对照研究和基因表达分析表明 AHRT 基因是 T2DM 和糖前期研究的位点和功能的候选人。AHR 是重要的免疫反应信号分子, 可调节炎症和 T 细胞反应之间的平

衡和先天免疫细胞的分化程序^[34]。AHR 激活阻止 NOD 模型鼠中胰岛损伤和 Foxp3⁺ 调控的单个效应 T 细胞的发展^[35]。最近的流行病学研究揭示了环境因素, 尤其是与交通有关的空气污染与糖尿病或代谢综合征之间的联系。表明持久性有机污染物和多环芳烃 (PAH), 特别是 TCDD 与胰岛素抵抗的 T2DM 有关。TCDD 激活 AHR 受体可以预防小鼠糖尿病, 并增加胰腺淋巴结中的 Foxp3⁺T 细胞, 且由生理配体激活的 AHR 应维持一个健康水平, 非降解分子如 TCDD 的持续和强激活会损伤 AHR 的重要功能^[36], 引发糖尿病。与 TCDD 的激活相比, 缺乏 AHR 会影响脂质和葡萄糖代谢, 或代谢综合征的参数, 尤其是在动物衰老的时候, 且 AHR 敲除老鼠的葡萄糖耐量受损, 研究表明 T2DM 随着年龄的增长而发展, 受遗传、环境和不良生活方式的影响。环境因素如与 AHR 激动剂接触的镉^[37]、汞等, 影响胰岛素分泌, 葡萄糖稳态, 并增加 T2DM 的发生率^[38]。在细胞质中 TCDD 与 AHR 结合, TCDD-AHR 复合物转移到细胞核, 与 ANT 形成异质二聚体, 与靶基因启动子的异型区域结合, 加速转录, 导致生物反应或毒性, 并抑制胰岛素的分泌^[39], 对 DN 造成影响。AHR 信号通路调控 TCDD 的暴露, 抑制胰岛素分泌的第二阶段, 使胰岛素含量减少, AHR 在体内可调节葡萄糖、胆固醇、能量和脂质代谢的平衡, 给 DN 治疗提供了新的思路。首先, AHR 在新陈代谢活跃的组织中表达非常强烈, 包括肝脏、脂肪组织和巨噬细胞。其次, 在肥胖老鼠体内, AHR 和它的目标基因的表达增加。第三, AHR 敲除小鼠表现出自发的脂质积累和肝纤维化。此外, 全面分析低剂量 TCDD 处理小鼠的基因表达发现肝脏 AHR 与脂质、葡萄糖和胆固醇代谢有关。最后, 识别出内源性配体或激活物, 如花生四酸代谢物、改良的 LDL 和葡萄糖, 都与能量和脂质代谢有关。因此, 促进 AHR 信号通路能够有效地促进胰岛素分泌, 从而对糖尿病起到治疗的作用。

3 结语

AHR 信号通路在生物体中起到重要作用, 对 OS 所造成的白癜风、糖尿病等疾病也能起到良好的作用。AHR 对新陈代谢、葡萄糖代谢、脂质代谢和线粒体功能、自身免疫调节等正常生理和发育方面具有重要的作用, 因此, 对 AHR 信号通路的了解有助于更加全面的了解其在维持机体氧化还原平衡的作用, 为治疗 OS 引起的疾病供新思路, 为多种疾病的治疗提供新途径。

参 考 文 献:

- [1] FURUE M, KADONO T. Nonsegmental vitiligo update[J]. *Dermatologica Sinica*, 2016, 34(4): 173-176.
- [2] JI H, LI X K. Oxidative stress in atopic dermatitis[J]. *Oxidative Medicine & Cellular Longevity*, 2016, 2016: ID: 2721469.
- [3] PRIE B E, VOICULESCU V M, IONESCUBOZDOG O B, et al. Oxidative stress and alopecia areata[J]. *Journal of Medicine & Life*, 2015, 8(S): 43-46.
- [4] KATTA R, BROWN D N. Diet and skin cancer: The potential role of dietary antioxidants in nonmelanoma skin cancer prevention[J]. *Journal of Skin Cancer*, 2015, 2015: ID: 893149.
- [5] SAEWAN N, JIMTAISONG A. Natural products as photoprotection[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2015, 14(1): 47-63.
- [6] BOSCH R, PHILIPS N, SUÁREZPÉREZ J A, et al. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis and photoprotective strategies with phytochemicals[J]. *Antioxidants*, 2015, 4(2): 248-268.
- [7] GODIC A, POLJŠAK B, ADAMIC M, et al. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment[J]. *Oxidative Medicine & Cellular Longevity*, 2014, 2014: ID: 860479.
- [8] CHUN K S, KUNDU J, KUNDU J K, et al. Targeting Nrf2-Keap1 signaling for chemoprevention of skin carcinogenesis with bioactive phytochemicals[J]. *Toxicology Letters*, 2014, 229(1): 73-84.
- [9] GIAMPIERI F, ALVAREZ-SUAREZ J M, GASPARRINI M, et al. Strawberry consumption alleviates doxorubicin-induced toxicity by suppressing oxidative stress[J]. *Food & Chemical Toxicology*, 2016, 94: 128-137.
- [10] ETO H, TSUJI G, CHIBA T, et al. Non-invasive evaluation of atopic dermatitis based on redox status using in vivo, dynamic nuclear polarization magnetic resonance imaging[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2017, 103: 209-215.
- [11] SEOK S H, LEE W, JIANG L, et al. Structural hierarchy controlling dimerization and target DNA recognition in the AHR transcriptional complex[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(21): 5431-5436.
- [12] PARK I, LEE Y, KIM H D, et al. Effect of resveratrol, a SIRT1 activator, on the interactions of the CLOCK/BMAL1 Complex[J]. *Endocrinology & Metabolism*, 2014, 29(3): 379-387.
- [13] PALATNIK A, HONG X, SU E J. Dichotomous effects of aryl hydrocarbon receptor (AHR) activation on human fetoplacental endothelial cell function[J]. *Placenta*, 2016, 44:61-68.
- [14] CHENG P, YANG Y, HEINTZEN C, et al. When debunking scientific myths fails (and when it does not): the backfire effect in the context of journalistic coverage and immediate judgments as prevention strategy[J]. *Science Communication*, 2016, 38(1): 101-108.
- [15] MEGLIO P D, DUARTE J H, AHLFORS H, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor dampens the severity of inflammatory skin conditions[J]. *Immunity*, 2014, 40(6): 989-

- 1001.
- [16] BELMONT A, NICOLINI C. Aryl hydrocarbon receptor control of a disease tolerance defence pathway[J]. *Nature*, 2014, 511(7508): 184-190.
- [17] PARAVINA M, LJUBENović M, BINIĆ I, et al. Pityriasis rubra pilaris: A report of two cases and literature review[J]. *Serbian Journal of Dermatology & Venereology*, 2015, 7(4): 181-194.
- [18] FURUE M, TAKAHARA M, NAKAHARA T, et al. Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis[J]. *Archives of Dermatological Research*, 2014, 306(9): 769-779.
- [19] TAKEI K, HASHIMOTO-HACHIYA A, TAKAHARA M, et al. Cynaropicrin attenuates UVB-induced oxidative stress via the AhR-Nrf2-Nqo1 pathway[J]. *Toxicology Letters*, 2015, 234(2): 74-80.
- [20] KENJIRO T, CHIKAGE M, AKIKO H H, et al. Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor[J]. *Journal of Dermatology*, 2015, 42(2): 171-180.
- [21] DOI K, MITOMA C, NAKAHARA T, et al. Antioxidant houttuynia cordata extract upregulates filaggrin expression in an aryl hydrocarbon-dependent manner[J]. *Fukuoka Igaku Zasshi Hukuoka Acta Medica*, 2014, 105(11): 205-213.
- [22] NAKAHARA T, MITOMA C, HASHIMOTO-HACHIYA A, et al. Antioxidant opuntia ficus-indica extract activates AHR-NRF2 signaling and upregulates filaggrin and loricrin expression in human keratinocytes[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2015, 18(10): 1143-1149.
- [23] UCHI H, YASUMATSU M, MORINO-KOGA S, et al. Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2017, 85(1): 36-43.
- [24] FURUE M, TSUJI G, MITOMA C, et al. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2015, 80(2): 83-88.
- [25] JIAN Z, LI K, SONG P, et al. Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway undermines H₂O₂-induced oxidative stress response: a possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014, 134(8): 2221-2230.
- [26] WANG X, LI K, LIU L, et al. AHR promoter variant modulates its transcription and downstream effectors by allele-specific AHR-SP1 interaction functioning as a genetic marker for vitiligo[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5(320): 13542.
- [27] HUBBARD T D, MURRAY I A, PERDEW G H. Indole and tryptophan metabolism: Endogenous and dietary routes to Ah receptor activation[J]. *Drug Metabolism & Disposition*, 2015, 43(10): 1522-1535.
- [28] LV M, CHEN Z, HU G, et al. Therapeutic strategies of diabetic nephropathy: recent progress and future perspectives[J]. *Drug Discovery Today*, 2015, 20(3): 332-346.
- [29] DHINDSA S, JIALAL I. Potential anti-Atherosclerotic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus[J]. *Current Diabetes Reports*, 2014, 14(2): 1-7.
- [30] KAKUDA H, KOBAYASHI J, KAKUDA M, et al. The effect of anagliptin treatment on glucose metabolism and lipid metabolism, and oxidative stress in fasting and postprandial states using a test meal in Japanese men with type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2015, 48(3): 1005-1009.
- [31] ASIH P R, TEGG M L, SOHRABI H, et al. Multiple mechanisms linking type 2 diabetes and alzheimer's disease: Testosterone as a modifier[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2017, 59(2): 1-22.
- [32] BALBAA M, ABDULMALEK S A, KHALIL S. Oxidative stress and expression of insulin signaling proteins in the brain of diabetic rats: Role of Nifella sativa oil and antidiabetic drugs[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0172429.
- [33] BILJES D, HAMMERSCHMIDTKAMPER C, KADOW S, et al. Impaired glucose and lipid metabolism in ageing aryl hydrocarbon receptor deficient mice[J]. *Excli Journal*, 2015, 14: 1153-1163.
- [34] STOCKINGER B, DI M P, GIALITAKIS M, et al. The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system[J]. *Annual Review of Immunology*, 2014, 32(1): 403-432.
- [35] EHRlich A K, PENNINGTON J M, WANG X, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by 10-Cl-BBQ prevents insulinitis and effector T cell development independently of Foxp3+ regulatory T cells in NOD mice[J]. *Journal of Immunology*, 2016, 196(1): 264-273.
- [36] CORSINI E, LOVEREN H V. *Molecular Immunotoxicology* [M]. Hoboken, New Jersey: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014: 117-144.
- [37] MILNEROWICZ H, ŚLIWIŃSKAMOŚSOŃ M, SOBIECH K A. The effect of ozone on the expression of metallothionein in tissues of rats chronically exposed to cadmium[J]. *Environmental Toxicology & Pharmacology*, 2017, 52: 27-37.
- [38] GOODMAN M, NARAYAN K M, FLANDERS D, et al. Dose-response relationship between serum 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2015, 181(6): 374-384.
- [39] FORMOSA R, BORG J, VASSALLO J. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a potential tumour suppressor in pituitary adenomas[J]. *Endocrine-related cancer*, 2017, 24(8): 445-457.

(王荣兵 编辑)