

其发生、发展是生活环境等多种因素相互作用的结果,如环境中的有害化学物质 TCDD 的污染。TCDD 主要作用于胃组织的 AHR,通过 AHR 信号转导通路与其他信号通路交叉发挥致癌作用^[13]。研究发现,AHR 不仅在胃癌上皮细胞中有表达^[14],在基质细胞中也有表达^[15]。在胃癌的发生过程中,高水平表达的 AHR 可能被外源性配体 TCDD 激活或处于持续激活状态,AHR 由细胞质转位进入细胞核内,从而调控相关靶基因的表达,促进胃癌的发展。也有研究者发现,AHR 信号转导途径可能通过 c-Jun 介导调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 的表达促进胃癌的侵袭和转移^[16]。MMP 可降解胃基底膜和细胞外基质中的结构蛋白。MMP 是一类高度保守的依赖于锌离子的蛋白内切水解酶家族,MMP-9 是 MMP 的重要成员,其表达与胃癌的生长、血管形成、浸润和转移及预后密切相关。c-Jun 是激活蛋白-1 家族中重要的核转录调控因子,可使多种靶基因失调引起细胞恶化,也可与 MMP-9 的启动子区的结合位点结合,诱导 MMP-9 的表达并促进肿瘤细胞的侵袭、转移。AHR 不仅可参与一系列外源代谢酶基因表达的调控,还可调控许多与外源化合物代谢无关的基因,如核转录基因 c-Jun、多种细胞因子以及参与基质重塑的基因等^[17],从而参与机体的正常发育和胃癌的发生、发展。

3 TCDD 对肝脏的作用

有研究用 TCDD 染毒具有相同 AHR 表型的 BALA/c、CBA/J 和 C3H/He 3 系小鼠,并用 cDNA 微阵列法分析肝脏基因表达的差异;结果发现,AHR 信号转导通路中不同基因的表达发生了变化;在肝脏中,I 相反反应通过引入或脱去功能基因使化合物极性升高,由微阵列分析发现,在 TCDD 染毒情况下,参与 I 相反反应的细胞色素 P450 超家族(cytochrome P450 proteins,CYP)的酶类以及一些结合蛋白在 3 系小鼠中均被显著诱导^[18],提示这些 CYP 基因的调节可能均依赖于化学物对 AHR 的亲性和。不但 I 相反反应的代谢产物可形成致癌物质,而且机体的 II 相反反应也可通过内源性物质与 I 相反反应产物形成的新功能基团结合^[19]。由此可知,TCDD 诱导的毒性反应不仅与 AHR 信号转导通路、机体 I 相反反应有关,还与机体 II 相反反应有关。如 TCDD 染毒 BALA/c、C3H/He 和 CBA/J 小鼠后,AHR 信号转导通路参与 II 相反反应的酶谷胱甘肽 S-转移酶(glutathione s-transferase,GST)在 BALA/c 小鼠中的表达显著

提高,可能提示 BALA/c 小鼠对 TCDD 的毒性反应抗性较 C3H/He 和 CBA/J 小鼠更高,GST 可能作为 TCDD 抗性的生物标志的候补基因^[20-21]。

4 TCDD 对肺的作用

TCDD 是一类毒性极强的化合物,其致癌机制尚未阐明,AHR 是 TCDD 毒性作用的靶点,AHR 被激活后可诱导一系列基因的表达,在肺癌的发生过程中发挥重要的作用。研究发现,TCDD 染毒成功制备了 Sprague Dawley 大鼠肺癌模型,并发现大鼠肺癌发生、发展过程为:正常支气管上皮组织增生异常时可导致异型增生;异型增生是导致上皮组织形态和机能上呈异型性表现的增生性病变,可导致原位癌发生,原位癌如不治疗,又可发展成浸润性癌,且在肺组织癌变过程中,AHR 和 CYP1A1 的表达逐渐升高,同时也证明了 TCDD 既是致癌剂又是促癌剂的事实^[22-23]。

5 TCDD 对肾脏的作用

研究发现,TCDD 激活 AHR 信号转导通路可显著改善肾缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury,IRI)小鼠的肾功能,其机制可能与 TCDD 选择性诱导肾调节性 T 细胞(regulatory cells,Treg)亚群的扩增有关^[24]。而 TCDD 激活 AHR 诱导 Treg 细胞扩增涉及多种机制,AHR 可通过结合不同的配体,向不同方向调节 Treg 细胞/辅助性 T 细胞(helper T, Th)17 的平衡,其中 TGF- β 的作用极其重要,有证据显示,Treg 细胞 TGF- β 受体突变可导致 TCDD 的作用丧失^[25]。Th1 和 Th17 型 CD4⁺ 细胞对多个器官均有致病能力,而 Treg 细胞具有强大的负免疫调节能力,可与 Th1 和 Th17 等细胞的致病作用相拮抗,因此,扩增 Treg 细胞有望成为治疗肾 IRI 的重要途径之一^[26]。由此可见,TCDD 可以抑制肾 IRI,减轻其病变损伤程度,其作用机制是 TCDD 通过与 AHR 信号转导通路结合,扩增模型动物外周血和脾 Treg 细胞亚群,对抗致病性免疫因素,从而对 IRI 器官发挥保护作用,但其详细的作用机制仍需进一步研究。

6 TCDD 对卵巢的作用

AHR 可介导多种生理功能,在卵巢的正常发育、异常增生甚至癌变等方面起重要作用,可被外源性和内源性配体激活。外源性配体 TCDD 可使 AHR 在人类卵巢癌中高表达并可刺激卵巢癌细胞系 CAOV-3 的增殖。有研究表明,AHR 信号通路参

与卵巢癌细胞生长的调控,在缺少外源性配体时可通过抑制 TGF- β 的产生来促进肿瘤细胞的生长;长期暴露在 TCDD 下可激活 AHR 信号转导通路并抑制细胞生长,其途径可能是通过影响 TGF- β 信号转导或是诱导 p27 等,也可能是活化的 AHR 与视网膜母细胞瘤抑制蛋白结合后,置换转录因子 E2F 启动子上的 p300,从而抑制细胞生长^[27-28]。体外实验证实,AHR 被外源性配体如 TCDD 激活后,一方面活化的 AHR 与雌激素受体(estrogen receptor,ER)相互交叉发挥作用,另一方面活化的 AHR 将 ER 和雄激素受体(androgen receptor,AR)募集到 CUL4B 蛋白与 AHR 复合物中或自身的靶基因上,前者可起泛素 E3 连接酶的作用,促进 ER 的降解;后者可使 ER 和 AR 对雌激素的应答减弱,进而抑制雌激素诱导的 c-fos 的转录以及 p27、乳腺癌患者肿瘤易感基因 1 (breast and ovarian cancer susceptibility gene 1, BRCA1)等相关基因的下调,造成卵巢功能障碍^[29-31]

7 TCDD 对子宫内膜的作用

子宫内膜异位症(endometriosis,EMT)是指有活性的内膜细胞种植在子宫内膜以外的位置而形成的一种女性常见妇科疾病,其发病机制至今仍不甚清楚。但近年来,越来越多学者发现,EMT 发病率的增高与环境污染物二噁英类化合物升高有关。EMT 是一类雌激素依赖性疾病,而二噁英是典型的内分泌干扰物和免疫毒素,可通过 AHR 与甾体激素受体的相互作用,以种属和组织器官特异性的方式改变雌激素的合成或代谢过程。有研究表明,TCDD 的内分泌毒性和免疫毒性是 AHR 依赖性介导的,推测 TCDD 可通过 AHR 信号途径的激活影响异生物素代谢酶基因的表达,改变雌激素合成或代谢过程,诱导前炎性因子或细胞因子的异常表达等多个环节参与 EMT 的致病^[32-33]。如果妊娠期暴露于 TCDD,TCDD 可能在孕体组织器官蓄积,并通过 AHR 抑制子宫内膜上 ER-Q 蛋白的表达,也可通过 ER 信号转导通路影响雌激素的合成和代谢,改变雌激素调控的基因表达^[34-35]。TCDD 还可抑制黄体酮受体(progesterone receptor,PR)的表达,影响孕激素在分泌期对子宫内膜的分化作用^[36]。此外,TCDD 可能通过 AHR 直接或间接改变 PR 的表达,降低子宫内膜组织对孕激素的反应性和对 MMP 的调控作用,从而增加子宫内膜在异位的种植和侵袭力,促进异位灶的形成^[37-38]。

综上所述,TCDD 具有皮肤毒性、生殖毒性、胎盘毒性,甚至对各种组织器官有致癌作用,而作为

TCDD 的配体,AHR 可介导外源性化学物或物理因素的刺激并影响细胞内相关基因及相关信号通路基因的表达,从而影响免疫系统、干扰内分泌和诱导肿瘤发生等。TCDD 主要通过诱导 AHR 基因表达,改变蛋白质功能及酶活性来发挥作用。然而,动物实验发现,不同种属、不同品系的动物对 TCDD 毒性的易感性有着质和量的差异,且 TCDD 作用于不同组织、器官时,AHR 的作用机制也不完全相同。因而,在研究 TCDD 的作用机制时,大多数研究集中于 AHR 的结构、功能和化学物对 AHR 的亲和性。现实生活中,人类由于各种原因长期低剂量暴露于 TCDD 的环境中,由于 TCDD 具有亲脂性和持久性的特征,可通过食物链在动物和人体各组织器官中蓄积,对人类的生长、发育及疾病的产生造成较大的影响。本文总结了 TCDD 通过 AHR 作用于不同组织器官的机制,但其具体机制仍不甚明确,有待进一步深入研究。

参考文献:

[1] BAK S M,IIDA M,SOSHILOV A A,et al. Auto-induction mechanism of aryl hydrocarbon receptor 2 (AHR2) gene by TCDD-activated AHR1 and AHR2 in the rede seabream (Pagrus major) [J]. Arch Toxicol,2017,91(1):301-312.

[2] SORG O. AHR signalling and dioxin toxicity [J]. Toxicol Lett, 2014,230(2):225-233.

[3] GHOTBADDINI M,POWELL J B. The AHR ligand,TCDD,regulates androgen receptor activity differently in androgen-sensitive versus castration-resistant human prostate cancer cells [J]. Int J Environ Res Public Health,2015,12(7):7506-7518.

[4] 杨永滨,郑明辉,刘征涛. 二恶英类毒理学研究新进展[J]. 生态毒理学报,2006,1(2):105-115.

[5] 鞠强,余茜,宋宁静,等. 芳香烃受体在人表皮、毛囊和皮脂腺上的表达及其意义[J]. 中华皮肤科杂志,2011,44(11):761-764.

[6] 余茜,胡婷婷,莫晓辉,等. 二噁英对人皮脂腺芳香烃受体及芳香烃受体核转运蛋白表达的影响[J]. 环境与健康杂志,2014,31(1):23-26.

[7] HU T,PAN Z,YU Q,et al. Benzo (a) pyrene induces interleukin (IL)-6 production and reduces lipid synthesis in human sz95 sebocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway [J]. Environ Toxicol Pharmacol,2016,43:54-60.

[8] HU T,WANG D,YU Q,et al. Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates lipid synthesis and involves in cell differentiation of sz95 sebocytes in vitro [J]. Chem Biol Interact,2016,258:52-58.

[9] FORRESTER A R. Aryl hydrocarbon receptor activation in primary human keratinocytes and epidermal equivalents: the relevance to chlorance [D]. Newcastle:Newcastle University,2012.

[10] 鞠强,项蕾红,ZOUBOULIS C C,等. 氯痤疮的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志,2008,41(6):413-415.

[11] FURUE M,TAKAHARA M,NAKAHARA T,et al. Role of AHR/

- arnt system in skin homeostasis[J]. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(9):769-779.
- [12] 汤乃军,董丽,刘静,等.2,3,7,8-四氯二苯并二噁英对人芳香烃受体和转化生长因子 α mRNA表达的影响[J]. *中华预防医学杂志*, 2008, 42(1):21-24.
- [13] GOTOVDORJ T, LEE E, LIM Y, *et al.* 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced cell-specific drug transporters with acquired cisplatin resistance in cisplatin sensitive cancer cells[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(9):1188-1198.
- [14] BRANDSTATTER O, SCHANZ O, VORAC J, *et al.* Balancing intestinal and systemic inflammation through cell type-specific expression of the aryl hydrocarbon receptor repressor[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26091.
- [15] FRACCHIOLLA N S, ANNALORO C, GUIDOTTI F, *et al.* 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) role in hematopoiesis and in hematologic diseases: a critical review[J]. *Toxicology*, 2016, 374:60-68.
- [16] PENG T L, CHEN J, MAO W, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9[J]. *BMC Cell Biology*, 2009, 10(1):1-7.
- [17] JAEGER C, TISCHKAU S A. Role of aryl hydrocarbon receptor in circadian clock disruption and metabolic dysfunction[J]. *Environ Health Insights*, 2016, 10:133-141.
- [18] HUMPHREY-JOHNSON A, ABUKALAM R, ELTOM S E. Stability of the aryl hydrocarbon receptor and its regulated genes in the low activity variant of hepa-1 cell line[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 233(2):59-67.
- [19] ALEKSUNES L M, KLAASSEN C D. Coordinated regulation of hepatic phase I and II drug-metabolizing genes and transporters using AhR-, CAR-, PXR-, PPAR α -, and Nrf2-null mice[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(7):1366-1379.
- [20] WALKIN L, HERRICK S E, SUMMERS A, *et al.* The role of mouse strain differences in the susceptibility to fibrosis: a systematic review[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2013, 6(1):1-12.
- [21] KRAUS P, XING X, LIM S L, *et al.* Mouse strain specific gene expression differences for illumina microarray expression profiling in embryos[J]. *BMC Res Notes*, 2012, 5(1):1-17.
- [22] DOERING J A, TANG S, PENG H, *et al.* High conservation in transcriptomic and proteomic response of white sturgeon to equipotent concentrations of 2,3,7,8-TCDD, PCB 77, and benzo(a) pyrene[J]. *Environ Sci Technol*, 2016, 50(9):4826-4835.
- [23] MADEEN E P, LOHR C V, YOU H, *et al.* Dibenzo[def,p]chrysene transplacental carcinogenesis in wild-type, *CYP1B1* knockout, and *CYP1B1* humanized mice[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(1):163-171.
- [24] BABAN B, LIU J Y, MOZAFFARI M S. Aryl hydrocarbon receptor agonist, leflunomide, protects the ischemic-reperfused kidney: role of tregs and stem cells[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 303(11):R1136-R1146.
- [25] PARK B V, PAN F. The role of nuclear receptors in regulation of Th17/Treg biology and its implications for diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(5):533-542.
- [26] ALUNNO A, BARTOLONI E, BISTONI O, *et al.* Balance between regulatory T and Th17 cells in systemic lupus erythematosus: the old and the new[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012(4):823085.
- [27] REYES-REYES E M, RAMOS I N, TAVERA-GARCIA M A, *et al.* The aryl hydrocarbon receptor agonist benzo(a) pyrene reactivates LINE-1 in HepG2 cells through canonical TGF- β_1 signaling: implications in hepatocellular carcinogenesis[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(5):1066-1077.
- [28] LUO L J, WANG D D, WANG J, *et al.* Diverse roles of mir-335 in development and progression of cancers[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(12):15399-15410.
- [29] CHEN Y Y, CHAN K M. Regulation of vitellogenin (vtg1) and estrogen receptor(er) gene expression in zebrafish (danio rerio) following the administration of Cd²⁺ and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)[J]. *Chemosphere*, 2016, 147:467-476.
- [30] HELLE J, BADER M I, KEILER A M, *et al.* Cross-talk in the female rat mammary gland: influence of aryl hydrocarbon receptor on estrogen receptor signaling[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(5):601-610.
- [31] LICZNERKA B, BAER-DUBOWSKA W. Indole-3-carbinol and its role in chronic diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 928:131-154.
- [32] CASALS-CASAS C, DESVERGNE B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption[J]. *Annu Rev Physiol*, 2011, 73:135-162.
- [33] LICZNERKA B, SZAEFER H, WIERZCHOWSKI M, *et al.* Resveratrol and its methoxy derivatives modulate the expression of estrogen metabolism enzymes in breast epithelial cells by ahr down-regulation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 425(1/2):169-179.
- [34] HUANG Q, CHEN Y, CHEN Q, *et al.* Dioxin-like rather than non-dioxin-like pcbs promote the development of endometriosis through stimulation of endocrine-inflammation interactions[J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(4):1915-1924.
- [35] BAKER B B, YEE J S, MEYER D N, *et al.* Histological and transcriptomic changes in male zebrafish testes due to early life exposure to low level 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin[J]. *Zebrafish*, 2016, 13(5):413-423.
- [36] CAVALLINI A, LIPPOLIS C, VACCA M, *et al.* The effects of chronic lifelong activation of the ahr pathway by industrial chemical pollutants on female human reproduction[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0152181.
- [37] SOAVE I, CASERTA D, WENGER J, *et al.* Environment and endometriosis: a toxic relationship[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(11):1964-1972.
- [38] CIOFFI M, VIETRI M T. Current insights and future advances in endometriosis diagnostics[J]. *Interferon*, 2012, 51:8.

(本文编辑:杨博)