芳香烃受体在心血管疾病中的作用及其机制

The role and mechanism of aryl hydrocarbon receptors in cardiovascular diseases

陈 伟[1],刘 馨[1],魏 榛[1],高伟燕[2],雷 迁[1,3]△

CHEN Wei,LIU Xin,WEI Zhen,GAO Wei-yan,LEI Qian

1.电子科技大学医学院,四川 成都 610054;2.西南医科大学医学院,四川 泸州 646000;3.四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)麻醉科,四川 成都 610072;

【摘要】 心血管疾病是全球死亡的首要原因,进一步探索其发生发展机制对防治工作至关重要。随着环境恶化对心血管系统的危害日益凸显,芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor,AHR)作为环境污染物的关键激活受体受到关注。AHR 被认为是连接环境暴露与多种心血管疾病的桥梁,并在维持心血管系统稳态中起重要作用。本文综述 AHR 在心血管系统中的病理生理作用,分析其在不同内外源性配体激活下参与心血管疾病的作用与通路机制,其作为一个具有潜力的新型治疗靶点,当前临床转化面临的挑战,最后展望人工智能的应用加速 AHR 在不同心血管疾病中机制研究以及开发新的防治方案,为未来研究提供方向。

【关键词】 芳香烃受体;环境污染;心血管疾病;人工智能

【中图分类号】R54 【文献标志码】B 【文章编号】1672-6170(2026)05-0034-04

心血管疾病目前仍是全球首要致死原因,每年约 2000 万人因其死亡[1],进一步探索心血管疾病的发生发展机制对其防治具有重要意义。随着环境和生活方式改变,苯、甲苯等环境污染物暴露对机体产生的危害日益凸显,其激活的芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)逐渐成为研究焦点。AHR 是一种配体依赖性转录因子,属于碱性螺旋-环-螺旋/PER-ARNT-SIM(bHLH/PAS)超家族[2],在感知外源化学物质并调控基因表达中扮演核心角色。AHR 不仅应答多环芳烃、二噁英等外源毒素的代谢,还参与免疫应答调节、肿瘤发生、维持心血管稳态等生理功能[3]。研究发现 AHR 被污染物异常激活在心力衰竭、动脉粥样硬化等心血管疾病的发生发展中具有重要作用,AHR 是连接环境暴露与心血管病理损伤的关键分子桥梁。值得注意的是,AHR 的配体谱系不仅限于环境污染物,还包括许多内源性代谢物和天然化合物,这使其已进入相关心血管疾病的研究。然而,当前对 AHR 在心血管疾病中作用机制的理解不清楚,且 AHR 的临床转化面临挑战。因此,本文旨在综述 AHR 在心血管系统中的病理生理作用,分析其在不同内外源性配体激活下参与相关疾病的作用与分子机制,并展望人工智能靶向 AHR 治疗策略开发中的应用前景,以期为进一步开展相关研究和临床转化工作提供参考。

1 AHR 的结构与信号传导

人源 AHR 是由 849 个氨基酸组成的蛋白质,包含三个功能明确的结构域[4]。位于氨基端的 bHLH 结构域负责 DNA 结合与蛋白二聚化,核定位和核转位信号也位于氨基端。紧接着的 PAS 结构域(PAS-A 与 PAS-B)分别介导与 AHR 核转运蛋白(ARNT)的二聚化以及同热休克蛋白 90 和配体的结合。最新研究发现 AHR 的 PAS-B 结构域内 8 个高度保守的氨基酸残基通过疏水作用、π-π 堆积等构成了一个灵活的结合口袋,首次提供了 AHR 能广谱性结合配体的直接结构证据[5]。最后,羧基端的反式激活结构域招募共激活因子启动转录。无配体时,AHR 与两个热休克蛋白 90、一个芳香烃受体互作蛋白和一个分子伴侣蛋白 23 形成胞质复合物。配体分为内外源性两类[6]。外源性配体既包括多环芳烃、卤代芳烃和多氯联苯等环境污染物,也包含类黄酮、姜黄素、类胡萝卜素等膳食来源物质。内源性配体则以色氨酸代谢产物最为重要。AHR 与配体结合后,通过经典与非经典两种途径传导信号。在经典通路中,配体-AHR 复合物发生构象变化,通过 β-转运蛋白入核,先与伴侣蛋白分离,再与 ARNT 形成异源二聚体,进而结合共有 DNA 序列(5′-GCGTG-3′)的二噁英反应元件上,并招募共激活因子,大量靶基因转录激活,尤其是Ⅰ相和Ⅱ相的代谢酶,引发各种生物学或毒理学效应[7]。而非经典通路则不依赖 ARNT 二聚化,AHR 直接与其他信号分子、转录因子或胞内激酶互作,发挥更快速、多样化的生物学效应。

2 AHR 在心血管生理与病理中的作用

2.1 AHR 在心脏发育、功能维持中的作用 AHR 信号通路的精确调控对于心脏发育与功能维持至关重要,其失调可对心脏健康产生贯穿生命全周期

【基金项目】国家自然科学基金资助项目(编号:82470290);非传染性慢性疾病——国家科技重大专项资助项目(编号:2024ZD0527205-2);四川省自然科学基金资助项目(编号:2024NSFSC1608)

△通讯作者

的负面影响。临床研究表明,即便是幼儿个体单一的 AHR p. Arg554Lys 基因变异,也可能增加先天性心脏病风险。若产前父母还有环境污染物暴露史,风险会进一步加剧[8]。因为环境毒素如 2,3,7,8-四氯二苯并-对-二噁英(TCDD)在胚胎期激活 AHR,会扰乱心脏中胚层分化所依赖的 TGF-β/BMP2/4 和 WNT 等关键信号通路,导致心肌细胞谱系分化异常与收缩功能丧失[9]。这种由 AHR 信号失调带来的风险并未随个体发育成熟而消失,至成年阶段同样可引发病理损害。例如,内源性配体犬尿氨酸(Kyn)激活 AHR 后,能分别经 GATA4 信号轴驱动病理性心肌肥大,或经 p38 MAPK 通路诱发细胞凋亡与自噬[10,11]。由此可见,从心脏发生发育到成熟后的功能维持,AHR 始终发挥着不可忽视的调控作用。

2.2 AHR 在血管生成、血压调节中的作用 除了在心脏发挥作用,AHR 也参与血管生理功能的调节,包括血管生成与血压调节。在血管生成方面,研究发现 AHR 基因敲除小鼠的肝脏、肾脏和眼玻璃体中存在异常血管结构[12]。此外,AHR 还与缺氧诱导因子-1α 共同竞争伴侣蛋白 ARNT,抑制缺氧诱导因子-1α 靶基因血管内皮生长因子的表达,阻碍正常血管生成。在血压调节方面,AHR 的功能呈现氧浓度依赖性。在常氧环境下 AHR 基因敲除小鼠表现为每搏输出量降低和低血压,而高海拔缺氧环境下 AHR 基因敲除小鼠是高血压表型。这种氧浓度不同导致的表型差异是因为 AHR 的缺失会解除对缺氧诱导因子-1α 的抑制,导致缺氧应激下缺氧诱导因子-1α 活性异常增强,大幅上调内皮素-1 和血浆血管紧张素Ⅱ水平,二者协调形成“内皮素-1 与血浆血管紧张素Ⅱ轴”共同驱动并维持高血压型,血管紧张素转换酶抑制剂(如卡托普利)可以缓解高血压[13]。这揭示了不同氧环境下 AHR 对血压的相反调控作用。值得注意的是,AHR 信号的稳态至关重要,其异常激活同样有害。多环芳烃 3-甲基胆蒽激活 AHR 后通过 AHR/PI3K/Akt 通路导致内皮型一氧化氮合酶失活引发高血压[14]。这从正反两方面印证了 AHR 在血压调节中的重要性。总之,AHR 是血管生成及血压调节的关键因子,其作用复杂,涉及的机制仍需深入研究。

3 AHR 在心血管疾病中的作用及机制

3.1 AHR 与心肌炎、心肌病和心力衰竭 心肌炎可由多种原因诱发,其中感染最为常见。在不同病原体感染所致的心肌炎中,AHR 可以调控不同免疫细胞亚群的分化和功能,影响疾病结局。在病毒性心肌炎中,心脏前列腺素 E_2 呈浓度依赖性激活 AHR,特异性诱导具有抗炎功能的调节性 B 细胞增殖。该细胞分泌的白细胞介素-10(IL-10)能有效抑制 $CD4^+$ T 细胞向促炎的辅助性 T 细胞 17(细胞分化,从而减轻心肌炎症损伤,促进病毒清除与组织修复[15]。然而,在克氏锥虫感染的急性心肌炎模型中,心脏的 AHR 表达显著增加,进而上调细胞因子信号传导抑制因子,抑制 Th1 细胞分泌干扰素-γ 使巨噬细胞减少,反而削弱了必要的抗寄生虫免疫加重机体感染。在此背景下,进行 AHR 基因敲除反而能减少活性氧和炎症因子产生减轻寄生虫血症、心肌炎症[16]。上述研究表明,AHR 是调节心肌炎免疫反应的重要蛋白,而其在病毒感染与寄生虫感染中表现出的激活效应差异,是由于病原体所要求的特异性免疫应答类型所致。

心肌病是心力衰竭的重要前兆,在众多心肌病的发病机制中都可见 AHR 的身影。糖尿病心肌病中的 GAS5/miR-34b-3p 轴被激活后 AHR 信号增强,负调控 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体的活化,有助于减少心肌细胞焦亡,发挥心脏保护作用[17]。然而在病理环境不同的尿毒症性心肌病中,尿毒症毒素硫酸吲哚酚可刺激心肌细胞内 AHR 核转位,通过 CYP 1 s 触发细胞内活性氧的产生,导致氧化应激刺激延长,从而加速疾病进展[18]。心肌病发展到心力衰竭阶段,AHR 依旧是重要靶点。肠道菌群代谢物 Kyn 激活 AHR 后,诱导心肌肥厚、驱动心肌纤维化、加重氧化应激与炎症,加速心室重构,降低射血分数驱动心力衰竭进展。通过补充益生菌重塑菌群后 Kyn 产生减少,AHR 信号通路得到恢复,心功能得到改善[19]。与之相反,高亲和力配体 6-甲酰基吲哚并[3,2-B]咔唑(FICZ)激活 AHR 后抑制心肌肥厚,减少促纤维化基因的转录,以及通过 NRF2/NQO1 途径介导的抗氧化作用改善压力超负荷早期心脏重构[20]。综上所述,AHR 在心肌病及心力衰竭中的减轻或加重效应来源于配体多样性,这同时也为精准干预提供了契机。因此,及早靶向干预 AHR 信号通路,尤其是通过调节肠道菌群代谢减少 Kyn 产生或直接应用 AHR 激动剂 FICZ 等,可能成为逆转心肌病进展及治疗心力衰竭的新策略。

3.2 AHR 与动脉粥样硬化(Atherosclerosis,AS) AS 是一种涉及血管内皮细胞、白细胞和平滑肌细胞的慢性炎症性疾病,暴露于 TCDD、多氯联苯(PCBs)、颗粒物(PM)等环境污染物中可促进 AS 的发生发展,其机制是介导 AHR 的异常激活打破血管的免疫平衡与代谢稳态,导致内皮功能障碍和泡沫细胞形成。在 AS 的起始阶段,PM 可激活 AHR/

NRF2 通路诱发体内氧化应激和炎症反应导致血管内皮功能障碍[21]。同时,PM 还会打破代谢平衡导致血脂异常、糖耐量异常、糖尿病等传统危险因素发生,进一步加速 AS 进程。不仅如此,高脂饮食代谢又与 PM2.5 协同激活巨噬细胞中的 AHR/PKA-C/EBPβ 轴和 NLRP3 炎症小体,促进白细胞介素-1β/白细胞介素-6(IL-1β/IL-6)等炎症因子释放以及 AS 的标志物 S100 钙结合蛋白 A9 等 mRNA 表达,强烈加剧血管炎症和进展斑块形成[22]。随着 AS 进展,其他环境污染物 PCBs 通过激活血管内皮细胞中的 AHR/NF-κB 信号通路上调单核细胞趋化蛋白-1 表达,诱导单核细胞浸润动脉壁[23]。渗入的单核细胞分化为巨噬细胞,大量摄取脂质形成泡沫细胞——这是 AS 最典型的特征细胞。更为重要的是,巨噬细胞和泡沫细胞又可以一起通过 AHR 持续诱导 IL-1β、IL-8 和 TNF 等炎症因子表达,进一步加速 AS 斑块发展[24]。血管平滑肌细胞的加速增殖也是 AS 进展的重要环节。环境毒素 TCCD 激活 AHR 后与转录因子 21 协同激活 血管平滑肌细胞 中的炎症基因表达,直接促进斑块不稳定性[25]。上述研究表明,AHR 是连接环境因素与 AS 病理进程的关键分子枢纽,它们通过诱发氧化应激、放大炎症反应、驱动泡沫细胞形成等多重途径,共同加速了 AS 的发生与发展。

一项临床研究发现吸烟者单核细胞中 AHRR 基因 cg05575921 位点的低甲基化与 AHRR 表达上调显著相关,该表观遗传改变最终表现为亚临床 AS 标志物升高。因此,cg05575921 甲基化水平检测可有效预测吸烟人群血管病变风险,为疾病预警提供新型无创生物标志物,做出早期诊断[26]。治疗方面,AHR 拮抗剂 CH223191 治疗可显著减少 TCDD 诱导的 AS 病变的发展。此外,最新研究提示内源性 AHR 配体 2-(1′ H-吲哚-3 ′-羰基)噻唑-4-羧酸甲酯(ITE)可以减轻 AS,因为其通过 AHR 抑制 NF-κB/LCN 2 途径促进巨噬细胞 M2 型极化[27]。同样,犬尿烯酸可以通过 AHR 抑制巨噬细胞炎症反应和白细胞迁移,从而稳定斑块。如果 KYNA 生成减少,将显著增加罹患有症状不稳定性 AS 疾病的可能性[28]。综上所述,调控 AHR 通路是一个极具潜力的干预策略。监测吸烟人群的 AHR 通路生物标志物(如 AHRR 甲基化水平),开发保护性配体(如 ITE)功能或阻断污染物信号传导的 AHR 调节剂,可能为 AS 的精准防治开辟新的途径。

3.3 AHR 与心肌缺血综合征 心肌缺血综合征包括 ST 段与非 ST 段抬高型心肌梗死、稳定型和不稳定型心绞痛等,其主要原因是冠状动脉粥样硬化引起的闭塞或狭窄导致心肌供氧与需氧失衡所致的一组临床综合征。AHR 在心肌缺血综合征中发挥重要作用,其影响贯穿从遗传易感性、病理损伤机制到治疗干预的多个环节。Huang 等对 AHR 在中国人群冠心病易感性中的研究揭示,冠心病患者血内 AHR 的表达上调。进一步对基因多态性分析发现,AHR rs2066853 与冠状动脉疾病风险显著相关[29]。另一项针对中国人的病例对照研究发现,血液中 AHRR 6p21.33 基因低甲基化与冠心病风险独立正相关,提示 6p21.33 基因位点甲基化与冠心病的发生有密切关系。因此,血液甲基化检测或成为无创、高效的冠心病期筛查工具,用于早期识别高危个体[30]。

在病理机制上,AHR 的过度激活主要通过放大炎症反应和干扰细胞自噬来加重心肌损伤。动物实验表明心肌缺血损伤后,体内 AHR 表达上调,刺激炎症细胞因子(包括 IL-1β、IL-6)和 C 反应蛋白表达,放大炎症反应,直接加重心肌损伤。在心肌梗死情况下,环境毒素 3,4-苯并[a]芘(BaP)可以通过激活 AHR 抑制 PINK 1/Parkin 依赖的线粒体自噬,从而诱导线粒体通透性转换孔开放,激活 NLRP3 炎症小体相关的焦亡加重心肌梗死损伤[31]。此外,BaP 通过 AHR 激活 p53 -BNIP3 途径降低自噬体清除率,以自噬依赖性方式加重心肌梗死后的心肌细胞凋亡[32]。基于 AHR 在心肌缺血中的关键作用,调控 AHR 信号通路已成为富有前景的治疗策略。例如,中药黄芩的主要活性成分黄芩苷可通过抑制 AHR 减轻心肌缺血性炎症反应和心肌损伤[33]。心肌梗死后,内源性 AHR 激动剂 ITE 通过 AKT/P70S6K 信号通路减轻心肌细胞凋亡,并减弱心肌纤维化和线粒体损伤,改善左心室不良重构和功能障碍[34]。这些发现表明 AHR 可能是预防和治疗心肌缺血综合征的重要基因或药物靶点。

4 总结与展望

随着对环境污染物与心血管疾病关联研究的深入,异常激活的 AHR 信号通路已被认为是破坏心血管稳态、驱动疾病进展的关键因素。AHR 成为治疗心血管疾病极具潜力的靶点。然而,目前还面临许多困难,高特异性、安全性的 AHR 配体缺乏;不同心血管疾病中 AHR 的动态作用机制尚不明确;大规模、前瞻性的内源性配体临床研究证据不足,相关配体的临床转化面临挑战。不过,随着人工智能(artificial intelligence,AI)快速发展,有望借助其处理和分析海量数据的能力为医学研究与临床实践赋能。在医药研发领域,AI 能大幅提升药物研发效率和成效,正系统性重塑药物研发范式。例如,Mosa 等运用计算模型从大规模 DrugBank 药物库中虚

拟筛选出 10 种高特异性 AHR 调节剂候选物,打破药物依次传统实验验证的方法,大幅缩短周期[35]。未来还可以借助 AI 整合多组学数据构建 AHR 调控网络,系统解析其在心血管疾病中的复杂互作,阐明机制并精准识别干预靶点。在临床转化方面,AI 的应用前景广阔。AI 可以整合患者多维数据构建生物标志物识别和个体化医疗决策支持系统,有望实现包括调控代谢物质(调控 KYNA 和 ITE 等)、药物选择(CH223191)和肠道菌群管理在内的个性化诊疗,以及实现诊断-治疗-预后动态监测。

【参考文献】

[1] Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050[J]. Eur J Prev Cardiol, 2025, 32(11): 1001-1015.

[2] Vogel CFA, Van Winkle LS, Esser C, et al. The aryl hydrocarbon receptor as a target of environmental stressors-Implications for pollution mediated stress and inflammatory responses[J]. Redox Biol, 2020, 34: 101530.

[3] Kou Z, Dai W. Aryl hydrocarbon receptor: its roles in physiology [J]. Biochem Pharmacol, 2021, 185: 114428.

[4] Nebert DW. Aryl hydrocarbon receptor (AHR): "pioneer member" of the basic-helix/loop/helix per-Arnt-sim (bHLH/PAS) family of "sensors" of foreign and endogenous signals[J]. Prog Lipid Res, 2017, 67: 38-57.

[5] Diao X, Shang Q, Guo M, et al. Structural basis for the ligand-dependent activation of heterodimeric AHR-ARNT complex[J]. Nat Commun, 2025, 16: 1282.

[6] Liu Y, Wei Y, Zhang S, et al. Regulation of aryl hydrocarbon receptor signaling pathway and dioxin toxicity by novel agonists and antagonists[J]. Chem Res Toxicol, 2020, 33(2): 614-624.

[7] Roman ńC, Carvajal-Gonzalez JM, Merino JM, et al. The aryl hydrocarbon receptor in the crossroad of signalling networks with therapeutic value[J]. Pharmacol Ther, 2018, 185: 50-63.

[8] Pulignani S, Borghini A, Vecoli C, et al. A functional aryl hydrocarbon receptor genetic variant, alone and in combination with parental exposure, is a risk factor for congenital heart disease[J]. Cardiovasc Toxicol, 2018, 18(3): 261-267.

[9] Wang Q, Kurita H, Carreira V, et al. Ah receptor activation by dioxin disrupts activin, BMP, and WNT signals during the early differentiation of mouse embryonic stem cells and inhibits cardiomyocyte functions[J]. Toxicol Sci, 2016, 149(2): 346-357.

[10] Wang Y, Song J, Yu K, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 deletion-mediated kynurenine insufficiency inhibits pathological cardiac hypertrophy[J]. Hypertension, 2023, 80(10): 2099-2111.

[11] Mohiti S, Alizadeh E, Bisgaard LS, et al. The AhR/P38 MAPK pathway mediates kynurenine-induced cardiomyocyte damage: the dual role of resveratrol in apoptosis and autophagy[J]. Biomed Pharmacother, 2025, 186: 118015.

[12] Harrill JA, Hukkanen RR, Lawson M, et al. Knockout of the aryl hydrocarbon receptor results in distinct hepatic and renal phenotypes in rats and mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 272 (2): 503-518.

[13] Zhang N, Agbor LN, Scott JA, et al. An activated renin-angiotensin system maintains normal blood pressure in aryl hydrocarbon receptor heterozygous mice but not in null mice[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(2): 197-204.

[14] Chang CC, Hsu YH, Chou HC, et al. 3-methylcholanthrene/aryl-hydrocarbon receptor-mediated hypertension through eNOS inactivation[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(5): 1020-1029.

[15] Chen R, Cao Y, Tian Y, et al. PGE2 ameliorated viral myocarditis development and promoted IL-10-producing regulatory B cell expansion via MAPKs/AKT-AP1 axis or AhR signaling[J]. Cell Immunol, 2020, 347: 104025.

[16] Barroso A, Gualdrón-López M, Esper L, et al. The aryl hydrocarbon receptor modulates production of cytokines and reactive oxygen species and development of myocarditis during trypanosoma cruzi infection[J]. Infect Immun, 2016, 84(10): 3071-3082.

[17] Xu Y, Fang H, Xu Q, et al. LncRNA GAS5 inhibits NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis in diabetic cardiomyopathy by targeting miR-34b-3p/AHR[J]. Cell Cycle, 2020, 19 (22): 3054-3065.

[18] Lu W, Cheng S, Xu J, et al. Roles of AhR/CYP1s signaling pathway mediated ROS production in uremic cardiomyopathy[J]. Toxicol Lett, 2024, 396: 81-93.

[19] Shi B, Zhang X, Song Z, et al. Targeting gut microbiota-derived kynurenine to predict and protect the remodeling of the pressure-overloaded young heart[J]. Sci Adv, 2023, 9(28): eadg7417.

[20] Tamayo M, Martín-Nunes L, Piedras MJ, et al. The aryl hydrocarbon receptor ligand FICZ improves left ventricular remodeling and cardiac function at the onset of pressure overload-induced heart failure in mice[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5403.

[21] Lawal AO. Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis: the role of Nrf2 and AhR-mediated pathways[J]. Toxicol Lett, 2017, 270: 88-95.

[22] Dahlem C, Kado SY, He Y, et al. AHR signaling interacting with nutritional factors regulating the expression of markers in vascular inflammation and atherogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (21): 8287.

[23] Majkova Z, Smart E, Toborek M, et al. Up-regulation of endothelial monocyte chemoattractant protein-1 by coplanar PCB77 is caveolin-1-dependent[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 237(1): 1-7.

[24] Bock KW. Human AHR functions in vascular tissue: pro- and anti-inflammatory responses of AHR agonists in atherosclerosis[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 159: 116-120.

[25] Kim JB, Pjanic M, Nguyen T, et al. TCF21 and the environmental sensor aryl-hydrocarbon receptor cooperate to activate a pro-inflammatory gene expression program in coronary artery smooth muscle cells[J]. PLoS Genet, 2017, 13(5): e1006750.

[26] Reynolds LM, Wan M, Ding J, et al. DNA methylation of the aryl hydrocarbon receptor repressor associations with cigarette smoking and subclinical atherosclerosis[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2015, 8(5): 707-716.

[27] Zheng Q, Lin Y, Zeng L, et al. ITE-mediated AhR activation attenuates atherosclerosis by promoting macrophage M2-like polarization through NF-κB/LCN2 pathway suppression[J]. Life Sci, 2025, 375: 123715.