

- and new horizons[J]. Kidney Int, 2020, 98(2):323-342.
- [39] COPPOLINO G, CARNEVALI A, GATTI V, et al. OCT angiography metrics predict intradialytic hypotension episodes in chronic hemodialysis patients: a pilot, prospective study[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):7202.
- [40] WU IW, SUN CC, LEE CC, et al. Retinal neurovascular changes in chronic kidney disease[J/OL]. Acta Ophthalmol, 2020, 98(7): e848-e855. DOI: 10.1111/aos.14395.
- [41] CHOW JY, SHE PF, PEE XK, et al. Comparison of peripapillary retinal nerve fiber layer and macular thickness in non-diabetic chronic kidney disease and controls[J/OL]. PLoS One, 2022, 17(4):e266607. DOI: 10.1371/journal.pone.0266607.
- [42] LIU S, WANG W, TAN Y, et al. Correlation between renal function and peripapillary choroidal thickness in treatment-naive diabetic eyes using swept-source optical coherence tomography[J]. Curr Eye Res, 2020, 45(12):1526-1533.
- [43] CHOI JA, KO SH, PARK YR, et al. Retinal nerve fiber layer loss is associated with urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes[J]. Ophthalmology, 2015, 122(5):976-981.
- [44] SPAIDE RF, KLANCNIK JJ, COONEY MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography[J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133(1):45-50.
- [45] SPAIDE RF, KLANCNIK JJ, COONEY MJ. Retinal vascular layers in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomographic angiography[J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133(1):66-73.
- [46] 俞素勤, 李欣馨, 许迅. OCT血流成像技术的现在与未来[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2017, 19(10):577-585.
- (收稿日期:2022-12-20, 修回日期:2023-02-28)

引用本文:屈芸, 孙文恺, 孟颖, 等. 基于色氨酸-芳香烃受体代谢通路探讨溃疡性结肠炎肠屏障修复的研究进展[J]. 安徽医药, 2024, 28(7):1291-1295. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.07.005.

◇综述◇



基于色氨酸-芳香烃受体代谢通路探讨溃疡性结肠炎肠屏障修复的研究进展

屈芸^a, 孙文恺^b, 孟颖^c, 洪新昌^d, 吴晓萍^a

作者单位:南京中医药大学张家港附属医院,^a新生儿科,^b消化科,^c药学部,^d医务处,江苏 张家港 215600

通信作者:吴晓萍,女,主任医师,研究方向为儿科、消化系统疾病,Email:Wu131901207@163.com

基金项目:张家港市社会发展技术创新研究项目(ZKS2124);张家港市卫生青年科技项目(ZJGQNKJ202108, ZJGQNKJ202235);苏州市科技发展计划项目(SKYXD2022066)

摘要 溃疡性结肠炎(UC)是结肠黏膜的一种特发性慢性炎症性疾病,近年来UC的发病率在各国逐渐增加,其发病与肠屏障功能受损密切相关,色氨酸通过多种代谢途径产生芳香烃受体(AhR)的配体,这些配体可以与AhR结合并刺激下游靶基因的表达,从而修复肠屏障的功能。调节Trp-AhR通路可能成为治疗UC的有效途径。该研究就该通路在修复UC肠屏障的研究进展作一综述。

关键词 结肠炎, 溃疡性; 色氨酸; 芳香烃受体; 肠屏障; 功能受损

Research progress on intestinal barrier repair in ulcerative colitis based on the tryptophan-ary1 hydrocarbon receptor metabolic pathway

QU Yun^a, SUN Wenkai^b, MENG Ying^c, HONG Xinchang^d, WU Xiaoping^a

Author Affiliation:^aNeonatology Department, ^bDigestive Department, ^cDepartment of Pharmacy, ^dMedical Affair Department, Zhangjiagang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China

Abstract Ulcerative colitis (UC) is an idiopathic chronic inflammatory disease of colonic mucosa. In recent years, the incidence rate of UC has gradually increased in various countries, and its incidence is closely related to the impairment of intestinal barrier function. Tryptophan (Trp) produces ligands of ary1 hydrocarbon receptor (AhR) through a variety of metabolic pathways. These ligands can bind with AhR and stimulate the expression of downstream target genes, thereby repairing the function of the intestinal barrier. Regulating the Trp-AhR pathway may become an effective way to treat UC. This study reviews the research progress of this pathway in repairing UC intestinal barrier.

Keywords Colitis, ulcerative; Tryptophan; Aryl hydrocarbon receptor; Intestinal barrier; Functional impairment

溃疡性结肠炎(UC)是结肠黏膜的一种特发性慢性炎症性疾病,其发病与肠道菌群、遗传学、免疫因素等密切相关,多种因素共同作用,使肠屏障的稳态失衡,从而出现病理改变。流行病学调查结果表明UC的发病率在各国逐渐增加,发达国家尤其明显,这可能与生活方式、环境因素、医疗保健水平等相关^[1]。目前认为UC主要发病机制之一可能与肠屏障受损有关,肠屏障由上皮屏障、黏液屏障以及血管屏障组成^[2]。生理状态下肠屏障可以抵御外源微生物入侵,维持内环境稳定,其中任一组成部分受损,都会导致UC发病。UC病人体内肠道菌群失调,肠道微生物代谢出现紊乱,其中色氨酸(Trp)代谢途径与UC的发生发展密切相关,Trp通过肠道微生物代谢可以直接转化为吲哚及其衍生物,这些代谢物均可作为芳香烃受体(AhR)的配体,诱导AhR激活,从而对宿主发挥效应,促进UC肠屏障的修复^[3]。本研究就Trp-AhR代谢通路对UC肠屏障的修复作一综述。

1 色氨酸代谢

1.1 色氨酸 色氨酸是哺乳动物所需的一种必需氨基酸,其被吸收后转化为一类具有生物活性的多效性小化合物,它们与各种代谢性疾病和综合征密切相关,常涉及到消化系统、免疫系统以及中枢神经系统等。如果机体出现色氨酸代谢紊乱,会干扰相应器官生长、发育过程中区分抗原、营养素、应激源和刺激源的能力^[4]。缺乏色氨酸会使得相应代谢产物减少,使得肠道微生物代谢失衡,影响肠屏障功能,进而导致UC的发生^[5]。

1.2 色氨酸代谢途径 在胃肠道中,色氨酸有多种代谢途径,包括5-羟色胺(5-HT)途径、犬尿氨酸(KYN)途径、蛋白质合成以及微生物介导的降解。5-HT是人体的调节剂,可以调节人体的情绪、食欲、血流动力学等方面,同时也可调节胃肠运动、分泌和感觉功能。KYN途径的代谢物参与了许多胃肠道疾病的发病机制。目前认为KYN途径将成为维持肠道内环境稳定的关键调节器^[6]。

1.2.1 5-HT途径 有1%~2%的膳食色氨酸被转化为5-HT,它是松果体细胞合成褪黑素的前体,可以调节人体许多功能。5-HT是肠道内重要的信号分子之一,主要启动分泌和运动反射等,肠道中包含了人体内大约95%的5-HT。5-HT是以色氨酸为原料,由色氨酸羟化酶(TPH)和芳香酸脱羧酶(AADC)催化,经过羟基化和脱羧反应合成。人体多种功能性胃肠病与肠道内5-HT水平的失衡关系密切,恢复人体内5-HT的平衡可以通过影响肠运动和感觉功能来调节肠道通透性,从而改善病人的症状^[7]。

1.2.2 KYN途径 KYN途径是色氨酸代谢的最重要途径。色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)或吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)是色氨酸催化为KYN途径的起点,它们可以产生具有AhR亲和力的色氨酸代谢物,约有95%摄入的色氨酸以KYN途径进行代谢,产生犬尿胺、犬尿酸、喹啉酸等,它们均具有AhR配体活性^[8]。

1.2.3 蛋白质合成 色氨酸在食品中获得有限,它常常是蛋白质合成中的限速氨基酸,目前关于膳食色氨酸结合到蛋白质中的程度大小,仍存在争议。有些学者认为其占90%的蛋白质合成,有些学者认为其占30%蛋白质合成,其他学者则认为在稳态氮平衡条件下没有合成新的蛋白质,因此认为膳食色氨酸在蛋白质中所占的比例是最低的。

1.2.4 肠道微生物代谢 4%~6%的色氨酸通过肠道微生物代谢生成吲哚、吲哚酚和吲哚酸衍生物^[9]。吲哚是色氨酸的主要微生物代谢产物,吲哚被吸收后,会被氧化成吲哚基,与硫酸盐结合,以尿液形式排出。

1.3 色氨酸代谢产生内源性AhR配体 内源性AhR配体包括两大类,分别是膳食配体和微生物配体,其中大部分是色氨酸在体内代谢的产物。膳食来源的AhR配体主要来自色氨酸含量丰富的食物,包括花椰菜、蕹菜等^[10]。十字花科蔬菜经代谢产生吲哚-3-甲醇(I3C)和吲哚-3-乙腈(I3AC)^[11]。在人体胃液的酸性环境中,I3C和I3AC可以产生许多高亲和力的AhR配体,包括糖苷衍生物3,3-二吲哚基甲烷(DIM)和吲哚咔唑(ICZ)^[12]。

另一种配体是微生物配体,主要包括吲哚和吲哚酸衍生物^[13]。肠道内的大肠杆菌、变形杆菌、芽孢杆菌等都能将色氨酸代谢成吲哚,吲哚具有抗炎活性,其在肠道内可以保持宿主健康^[14]。

2 AhR的生物学特性

2.1 AhR的结构 芳香烃受体(AhR)是在脊椎动物细胞中普遍表达的一种转录因子,可以介导一系列反应^[15]。AhR作为碱性螺旋-环-螺旋(b-HLH)超家族当中的bHLH-PAS(Pre-Arnt-Sim)亚家族的一员,分布于人体的多种组织中,在肺、脾、卵巢中高表达,同时还高表达于免疫细胞中^[16]。AhR是一种可以识别多种异源和天然小分子的胞质转录因子,以非活性形式存在于细胞质中,与几个辅分子伴侣结合。AhR在与配体结合后,与伴侣解离并移位到细胞核中,与其二聚化搭档AhR核转位蛋白结合,AhR/AhR核转位蛋白复合体通过含有二噁英反应元件序列的启动子启动基因的转录^[17]。

2.2 AhR的功能 AhR在肠道中表达广泛,主要参

与肠道细胞的免疫调节及肠屏障的修复。AhR配体分为外源性和内源性,外源性配体多由人工合成,或是在木材、化石燃烧,金属生产等过程中产生的污染物,内源性配体多由色氨酸代谢产生。AhR作为一种核转录因子,可以对外源和内源性配体产生反应,从而激发细胞特异性的基因调控和细胞功能。AhR配体进入肠道后,通过激活AhR,以AhR依赖的形式缓解肠道炎症并修复受损的肠屏障。在肠道免疫方面,AhR可以调节几种Th细胞系的发育,包括调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)、1型调节性T细胞(Tregulatory1, Tr1)和辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17),协同调节这些细胞产生白细胞介素(IL)-10、IL-17、IL-22等炎症因子。Th17高度表达AhR,而AhR的激活导致Th17细胞的扩增和Th17细胞因子的增加^[18]。此外,肠道微生物还可以通过作用于AhR配体来调节IL-22的产生。AhR的激活负责诱导多个I相和II相的异源化学代谢酶,比如细胞色素P4501A (cytochrome P4501A, CYP1A1)^[19]。肠上皮细胞的完整性是肠道机械屏障的结构基础,激活的AhR通过与营养物质和肠道菌群相互作用来平衡肠上皮细胞的功能,通过维持肠道干细胞稳态、维持肠道通透性,缓解炎症损伤,进而调节肠道内环境平衡并修复肠屏障完整性^[20]。

3 色氨酸-AhR通路与UC肠屏障

UC的发病机制与肠屏障受损密切相关,上皮屏障、黏液屏障以及血管屏障相互作用,共同保护肠黏膜,UC病理状态下,肠屏障受损,外源微生物入侵,肠道内环境失衡,因此,修复肠屏障对治疗UC至关重要。色氨酸代谢途径可以产生AhR配体,通过激活AhR通路,可以促进肠屏障黏液分泌、肠干细胞增殖分化、恢复肠黏膜完整性。色氨酸-AhR通路还参与肠免疫系统的增殖、分化来调控肠道免疫反应,进而维持肠道内环境的稳定,起到修复UC肠屏障的作用。

3.1 色氨酸与UC肠屏障 色氨酸及其代谢产物在调节肠道菌群、促进细胞分泌、维持肠道稳态等方面起到重要作用。机体缺乏色氨酸会导致肠道菌群紊乱,内环境稳态失调,免疫系统失衡。色氨酸作为唯一含吲哚结构的氨基酸,经过结肠时被产生多种吲哚类似物,进食富含色氨酸膳食的结肠炎小鼠的肠道炎症得到缓解,且紧密连接蛋白表达较模型组增加。色氨酸代谢途径通过下调蛋氨酸、苏氨酸的表达,改变大肠杆菌、念珠菌等肠道菌群的丰富度,抑制IL-22的产生来调控肠道免疫功能^[21]。乳杆菌代谢产生色氨酸及其代谢产物通过上调紧密连接蛋白的表达增强紧密连接作用,维持机械屏障的完整

性^[3]。黏液在化学屏障中至关重要,可以阻断病原微生物与肠上皮细胞的接触,UC病人体内黏液表达下降,用色氨酸及其代谢物干预葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的结肠炎小鼠,发现小鼠体内黏液表达增加,还可以激活AhR,促进抗菌肽的表达来维持化学屏障的功能。在肠道中,先天淋巴细胞(innatelymphoidcells, ILCs)可以促进IL-22的分泌,促进黏蛋白及抗菌肽产生。在UC和克罗恩病病人的血清和病变组织中,IL-22高度上调^[22]。IL-22在UC病人和DSS诱导的结肠炎小鼠肠道中都出现升高,虽然IL-22增加了肠上皮细胞中部分促炎细胞因子IL-8、肿瘤坏死因子 α 的表达,但是IL-22通过信号转导因子和转录激活因子3信号来保护宿主的肠肝细胞,保护其免受遗传毒性应激,因此认为IL-22是通过信号转导因子和转录激活因子3介导的机制在肠道炎症中发挥保护作用^[23]。IL-22通过由IL-22R和IL-10R β 组成的异二聚体受体进行信号传递,IL-22R是IL-22受体的 α 链,在结肠和小肠中高度表达,而在其他组织中表达较少^[24]。UC病人体内肠道菌群中厚壁菌门和拟杆菌门等有益菌丰度降低,致病菌相对增多,用色氨酸干预DSS诱导的结肠炎小鼠,发现小鼠体内有益菌丰度上升,致病菌丰度减低,菌群失调得到恢复^[3]。

3.2 AhR与UC肠屏障 AhR通路对调节UC肠屏障至关重要,与肠屏障黏液分泌、肠干细胞增殖分化、肠黏膜功能完整性密不可分。AhR主要通过参与肠免疫系统的增殖、分化来调控肠道免疫反应,进而维持肠道内环境的稳定。在UC炎症条件下,特异性配体激活的AhR可以下调 γ -干扰素、肿瘤坏死因子、IL-6、IL-17,同时减少肠道中的微生物易位和纤维化。UC病人体内色氨酸衍生物水平下降,口服色氨酸衍生物可以激活AhR,肠上皮细胞中IL-10水平上调,缓解炎症水平。AhR被激活后,还可以产生抗菌肽、修复受损的肠上皮以及上调IL-22、叉头蛋白P3抗体等^[25]。在AhR激动剂作用下,UC病人肠道固有层单核细胞可以使IFN- γ 表达下调,减轻炎症反应^[26]。在DSS处理的小鼠体内,AhR的表达比DSS处理的小鼠显著增强,AhR的表达强弱取决于肠道炎症的程度。DSS处理的小鼠中,TCDD激活AhR后,可以恢复Th17/Treg比率,抑制Th17增殖和诱导Treg分化^[27]。

在UC肠屏障修复方面,AhR可以调节肌球蛋白激酶及紧密连接蛋白,进而影响肌肉收缩和肠细胞通透性。色氨酸代谢产生的代谢物通过与AhR结合,抑制肌球蛋白,降低UC肠屏障的通透性,进而缓解肠道炎症。AhR通过促进黏液分泌,在肠上

皮与肠腔间形成屏障,使得肠黏膜免受病原体侵袭,从而维持肠屏障功能。此外,AhR还可以影响紧密连接蛋白,调节细胞通透性,从而影响肠屏障的完整性^[28]。DSS处理的小鼠体内结肠杯状细胞,紧密连接蛋白如闭合蛋白、闭锁小带蛋白-1的表达降低,通过破坏上皮紧密连接的结构,导致肠道炎症。FICZ激活AhR后,ZO-1的表达得到恢复,重新建立紧密连接,修复结肠炎小鼠肠黏膜屏障^[29]。

3.3 色氨酸-AhR代谢与UC肠屏障 色氨酸代谢产生内源性AhR配体,其中膳食来源的AhR配体可以维持肠道内环境的稳定和保证正常的新陈代谢。通过检测UC病人粪便样品,发现其比健康对照组的粪便样品诱导AhR活化的能力明显减弱^[30]。UC病人肠组织中AhR水平下降,对于DSS诱导的结肠炎小鼠,使用AhR激动剂如吲哚类化合物后,可以促进产生Treg细胞,修复肠屏障,阐明吲哚类化合物作为AhR激动剂,在UC肠黏膜愈合中的作用重大^[31]。I3C及其代谢物DIM可以维持肠上皮淋巴细胞数量,保护肠黏膜屏障,此外,二者还能以激活的AhR依赖方式诱导Tregs的增殖与分化^[32]。ICZ在动物或细胞培养中可以诱导CYP1A1的活性,CYP1A1是一种参与多种药物和致癌物代谢的I相酶,受经典的AhR介导的信号通路控制^[33]。在动物实验中,加入一定浓度的吲哚可以诱导肠上皮细胞紧密连接蛋白、IL-10、IL-22的表达,并且下调IL-8。体内实验证实了吲哚可以降低大肠杆菌的黏附力,消除炎症反应,小部分色氨酸在肠道菌群的作用下可以代谢成吲哚-3-醛、吲哚-丙酸等吲哚酸衍生物。吲哚-3-醛可以通过AhR活化,从而释放IL-22,从而维持肠道内环境的稳定^[34]。肠道微生物可以作为一种特定的AhR配体产生者,通过调节免疫功能实现肠道稳态。

在色氨酸代谢途径中,KYN途径最为重要,色氨酸首先被TDO氧化,主支产生喹啉酸和烟酰胺,侧支产生犬尿酸和黄尿酸。KYN作为一种有效的AhR配体,可以激活AhR,进而诱导调节Tregs、CD4和CD25的增殖,并抑制激活的T细胞的免疫功能^[35]。IDO可能通过抑制T细胞的增殖来增强T细胞的耐受性,进而起到抗炎和免疫抑制作用。UC病人的病变结肠活检组织中IDO表达明显增加^[36],同时在UC病人肠组织中观察到KYN途径代谢物KYN和犬尿酸水平升高,表明KYN在UC肠屏障修复中起到调节作用。

4 小结

一般认为,UC的病理有多种因素,涉及到肠道微生物群、屏障功能和免疫系统等。这些生理成分

中的任何一个功能障碍,都会相互作用,导致UC的发展和恶化。遗传和环境风险因素导致肠道内环境稳态的破坏,遗传风险主要影响免疫系统,环境风险主要影响微生物群落,二者都会影响UC肠屏障功能。

色氨酸作为一种必需氨基酸,在一系列内源酶或微生物作用下产生代谢物,其代谢产物则能够结合和激活AhR家族转录因子,形成色氨酸-AhR途径。激活的色氨酸-AhR通路可刺激下游IL-22、IL-17等细胞因子的表达,从而调节肠道内环境的稳态。IL-22作为一种炎症细胞因子,它的多种下游机制介导了其对先天免疫、获得性免疫和组织稳态的调节,可以在局部诱导各种先天免疫反应、组织保护及再生机制,同时在介导UC病人的炎症反应和维持肠道菌群结构平衡方面具有多方面作用。色氨酸-AhR通路对维持UC肠屏障完整性至关重要,此通路可以作为突破口之一,未来可能在UC的临床治疗方面发挥重要作用。

参考文献

- [1] DU L, HA C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(4): 643-654.
- [2] ODENWALD MA, TURNER JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(1): 9-21.
- [3] SHI J, DU P, XIE Q, et al. Protective effects of tryptophan-catabolizing *Lactobacillus plantarum* KLDS 1.0386 against dextran sodium sulfate-induced colitis in mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(12): 10736-10747.
- [4] CHEN LM, BAO CH, WU Y, et al. Tryptophan-kynurenine metabolism: a link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 135.
- [5] JALAL K, KHAN F, NAWAZ S, et al. Anxiolytic, anti-nociceptive and body weight reducing effects of L-lysine in rats: relationship with brain serotonin in an in-vivo and in-silico study [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113235. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113235.
- [6] HAQ S, GRONDIN JA, KHAN WI. Tryptophan-derived serotonin-kynurenine balance in immune activation and intestinal inflammation [J/OL]. *FASEB J*, 2021, 35(10): e21888. DOI: 10.1096/fj.202100702R.
- [7] GAMAL NG, ABD ER, GADELHUB LN, et al. The herbal preparation STW 5 affects serotonergic pathways in the brain and colon as well as stress parameters in experimental irritable bowel syndrome [J/OL]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34(4): e14301. DOI: 10.1111/nmo.14301.
- [8] WANG W, HUANG L, JIN JY, et al. IDO immune status after chemoradiation may predict survival in lung cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(3): 809-816.
- [9] LI J, ZHANG L, WU T, et al. Indole-3-propionic acid improved

- the intestinal barrier by enhancing epithelial barrier and mucus barrier[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(5): 1487-1495.
- [10] HAN H, SAFE S, JAYARAMAN A, et al. Diet-host-microbiota interactions shape aryl hydrocarbon receptor ligand production to modulate intestinal homeostasis [J]. *Annu Rev Nutr*, 2021, 41: 455-478.
 - [11] PAN S, MA Y, YANG R, et al. Indole-3-carbinol selectively prevents chronic stress-induced depression-but not anxiety-like behaviors via suppressing pro-inflammatory cytokine production and oxido-nitrosative stress in the brain [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 829966. DOI: 10.3389/fphar.2022.829966.
 - [12] REBL H, SAWADE M, HEIN M, et al. Publisher correction: synergistic effect of plasma-activated medium and novel indirubin derivatives on human skin cancer cells by activation of the AhR pathway [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4341.
 - [13] ROSSER EC, PIPER C, MATEI DE, et al. Microbiota-derived metabolites suppress arthritis by amplifying aryl-hydrocarbon receptor activation in regulatory B cells [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(4): 837-851.
 - [14] XU Q, ZHAO N, LIU J, et al. Design, synthesis and in vitro biological evaluation of marine phidianidine derivatives as potential anti-inflammatory agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 71: 116936. DOI: 10.1016/j.bmc.2022.116936.
 - [15] CHEN Y, WANG Y, FU Y, et al. Modulating AHR function offers exciting therapeutic potential in gut immunity and inflammation [J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 85.
 - [16] ZHANG W, XIE HQ, LI Y, et al. The aryl hydrocarbon receptor: a predominant mediator for the toxicity of emerging dioxin-like compounds [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 426: 128084. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2021.128084.
 - [17] LI K, HAO Z, DU J, et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* relieves colon inflammation by activating aryl hydrocarbon receptor and modulating CD4(+) T cell homeostasis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107183. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107183.
 - [18] LIU C, LI Y, CHEN Y, et al. Baicalein restores the balance of Th17/Treg cells via aryl hydrocarbon receptor to attenuate colitis [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 5918587. DOI: 10.1155/2020/5918587.
 - [19] METIDJI A, OMENETTI S, CROTTA S, et al. The environmental sensor AHR protects from inflammatory damage by maintaining intestinal stem cell homeostasis and barrier integrity [J]. *Immunity*, 2018, 49(2): 353-362.
 - [20] YANG Y, OSORIO D, DAVIDSON LA, et al. Single-cell RNA sequencing reveals how the aryl hydrocarbon receptor shapes cellular differentiation potency in the mouse colon [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2022, 15(1): 17-28.
 - [21] CHEN S, WANG M, YIN L, et al. Effects of dietary tryptophan supplementation in the acetic acid-induced colitis mouse model [J]. *Food Funct*, 2018, 9(8): 4143-4152.
 - [22] GRONKE K, HERNANDEZ PP, ZIMMERMANN J, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells against genotoxic stress [J]. *Nature*, 2019, 566(7743): 249-253.
 - [23] MIZOGUCHI A, YANO A, HIMURO H, et al. Clinical importance of IL-22 cascade in IBD [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(4): 465-474.
 - [24] HUO HJ, CHEN SN, LAGHARI ZA, et al. Specific bioactivity of IL-22 in intestinal cells as revealed by the expression of IL-22RA1 in mandarin fish, *siniperca chuatsi* [J]. *Dev Comp Immunol*, 2021, 121: 104107. DOI: 10.1016/j.dci.2021.104107.
 - [25] PERNOMIAN L, DUARTE-SILVA M, DE BARROS CC. The aryl hydrocarbon receptor (AHR) as a potential target for the control of intestinal inflammation: insights from an immune and bacteria sensor receptor [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 59(3): 382-390.
 - [26] PENG C, WU C, XU X, et al. Indole-3-carbinol ameliorates necroptosis and inflammation of intestinal epithelial cells in mice with ulcerative colitis by activating aryl hydrocarbon receptor [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 404(2): 112638. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112638.
 - [27] SINGH NP, SINGH UP, SINGH B, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor (AhR) leads to reciprocal epigenetic regulation of FoxP3 and IL-17 expression and amelioration of experimental colitis [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23522. DOI: 10.1371/journal.pone.0023522.
 - [28] SUN M, MA N, HE T, et al. Tryptophan (Trp) modulates gut homeostasis via aryl hydrocarbon receptor (AhR) [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(10): 1760-1768.
 - [29] WANG X, HUANG S, ZHANG M, et al. Gegen Qinlian decoction activates AhR/IL-22 to repair intestinal barrier by modulating gut microbiota-related tryptophan metabolism in ulcerative colitis mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt B): 115919. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115919.
 - [30] GAO J, XU K, LIU H, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 13.
 - [31] ALEXEEV EE, LANIS JM, KAO DJ, et al. Microbiota-derived indole metabolites promote human and murine intestinal homeostasis through regulation of interleukin-10 receptor [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(5): 1183-1194.
 - [32] SINGH NP, SINGH UP, ROUSE M, et al. Dietary indoles suppress delayed-type hypersensitivity by inducing a switch from pro-inflammatory Th17 cells to anti-inflammatory regulatory T cells through regulation of MicroRNA [J]. *J Immunol*, 2016, 196(3): 1108-1122.
 - [33] MAGIATIS P, PAPPAS P, GAITANIS G, et al. Malassezia yeasts produce a collection of exceptionally potent activators of the Ah (dioxin) receptor detected in diseased human skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(8): 2023-2030.
 - [34] MAR JS, OTA N, POKORZYNSKI ND, et al. IL-22 alters gut microbiota composition and function to increase aryl hydrocarbon receptor activity in mice and humans [J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 47.
 - [35] RIAZATI N, KABLE ME, NEWMAN JW, et al. Associations of microbial and indoleamine-2, 3-dioxygenase-derived tryptophan metabolites with immune activation in healthy adults [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 917966. DOI: 10.3389/fimmu.2022.917966.
 - [36] ZHANG S, FANG J, LIU Z, et al. Inflammatory cytokines-stimulated human muscle stem cells ameliorate ulcerative colitis via the IDO-TSG6 axis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 50.

(收稿日期: 2023-04-09, 修回日期: 2023-05-18)