

基质细胞衍生因子 1 α 与动脉粥样硬化

吕运成 综述, 王佐 审校

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 基质细胞衍生因子 1 α 与动脉粥样硬化; 综述; 基质细胞衍生因子 1 α ; 动脉粥样硬化

[摘要] 基质细胞衍生因子 1 α 及其特异受体 CXCR4 在胚胎发育、肿瘤细胞迁移及介导人类免疫缺陷病毒感染中发挥重要作用, 最近发现在动脉粥样硬化斑块中基质细胞衍生因子 1 α 高表达, 基质细胞衍生因子 1 α /CXCR4 与动脉粥样硬化的关系已经引起重视, 现分别从炎症、血管新生、内膜增生等几个方面加以综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)被公认为是一种复杂的慢性炎症病变, 众多的趋化因子、粘附分子及细胞因子参与其中。基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α) 1 α 是一种强趋化因子, 其对 T 细胞的趋化活性比单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 和巨噬细胞炎性蛋白 1(macrophage inflammatory protein 1, MIP-1) 高 10 倍。且 SDF-1 α 能介导血液中的炎性细胞与内皮细胞的粘附及向内膜下迁移。血管中层平滑肌细胞的激活及其向内膜迁移可能涉及到 SDF-1 α 。此外 SDF-1 α 在动脉粥样硬化斑块内血管新生、血栓形成、再狭窄与内膜增生中亦起着重要作用。深入研究 SDF-1 α /CXCR4 在动脉粥样硬化发生发展中的作用具有重大意义。

1 基质细胞衍生因子 1 α 及其受体 CXCR4 的生物学特性

1.1 基质细胞衍生因子 1 α

基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α) 首先在 P6 系小鼠骨髓基质细胞分泌的细胞因子中发现, 其 cDNA 3' 端非编码区长 1451 bp 和 267 bp 的开放阅读框编码一 89 个氨基酸的多肽, 其基因在人体定位于 10 号染色体长臂。根据其氨基酸序列含有 4 个保守的半胱氨酸及 N 端含 2 个半胱氨酸被 1 个其他氨基酸隔开, 将其归为 CXC 亚家族^[1-3]。SDF-1 α 的三维结构为 3 条反向平行的 β 链外被一个 α 螺旋, 呈希腊钥匙状排列。SDF-1 α 主要在骨髓基质细胞表达, 另外在骨髓、血管内皮细胞和平滑肌细胞及 CD34⁺、CD38⁺ 造血祖细胞中亦有表达。SDF-1 α 对造血干/祖细胞、T 细胞、前 B 细胞、树突状细胞血小板、单核细胞、前体内皮细胞等都能有效地起到趋化作用。SDF-1 α 在细胞迁移、胚胎发育及介导人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 感染中起重要作用。近年来 SDF-1 α 在动脉粥样硬化发生发展中的作用也

逐渐被重视^[4]。

1.2 CXCR4

基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α) 的受体 CXCR4 是一个高度保守的 G 蛋白偶联的 7 次跨膜受体, 首先用 IL-8R 基因探针从人单核细胞基因库中分离提纯出一个新的 cDNA, 编码 352 个氨基酸, 并被命名为白细胞表达的 7 次跨膜受体(LESTR)。后来利用功能 cDNA 的方法在亲 T 细胞 HIV-1 感染的 CD4⁺ T 细胞中分离出一个含有 HIV 辅助受体的 cDNA 质粒, 其中最长的 ORF 编码的 352 个氨基酸, 序列与 LESTR 相同, 因为它是 HIV 的汇合辅因子, 又称之为汇合素(fusin)。随后发现 SDF-1 α 为 LESTR/fusin 的生理配体, 因 SDF-1 α 为 CXC 家族成员, 按 CXC 受体编命名为 CXCR4。它在白细胞上、CD34⁺、造血干细胞(CD34⁺/CD38⁻ 或 CD34⁺/DR⁻) 及 CD34⁺ 祖细胞(BFU2E、CFU2GM 和 CFU2Mix 细胞) 表面及其许多非造血器官均有广泛表达。CXCR4 有多种配体, 除了在造血干细胞的迁移中起重要作用, 在血细胞生成及 B 细胞、粒系祖细胞的发育过程中也起重要作用^[1,4]。

1.3 基质细胞衍生因子 1 α 与 CXCR4 相互作用

迄今, SDF-1 α 和 CXCR4 的结合动力学尚未被彻底阐明。基于 SDF-1 α 三维结构的分析, 文献[5-7] 提出了 SDF-1 α 和 CXCR4 相互作用的双位点模型, 即 CXCR4 N 端 Glu15 和 Asp20 通过静电吸引与 SDF-1 α N 端 Arg8 和 Arg12 形成第一相互作用位点后, SDF-1 α N 端处于无序状态的第 1~11 位氨基酸(KPVLSYRCPC) 形成特定构象, 并与 CXCR4 螺旋区的凹槽结合, 从而诱导 CXCR4 跨膜螺旋区的构象变化, CXCR4 从低能量构象状态进入过渡态, 由此产生的静电信号促使 CXCR4 ELC2Arg188 与 ELC3Glu277 通过静电相互作用和氢键形成的盐桥断裂, 暴露出 CXCR4 ELC3Asp262, SDF-1 α Lys1 与 Asp262 的侧链通过两个强氢键结合形成第二结合位点, CXCR4 进入激活状态, 从而启动下游的蛋白激酶(protein kinase, PK) 或 MAPK^[8,9] 信号转导过程。

2 基质细胞衍生因子 1 α /CXCR4 与动脉粥样硬化的可能联系

[收稿日期] 2004-10-18

[修回日期] 2005-04-15

[作者简介] 吕运成, 病理生理学硕士研究生。通讯作者王佐, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化分子标记及药物筛选平台建设工作。

2.1 基质细胞衍生因子 1 α /CXCR4 与粥样硬化斑块

基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α) 在动脉粥样斑块中高表达。Abi-Younes 等^[10] 采用免疫组织化学及 Western blot 检测到 SDF-1 α 仅在斑块中高表达, 而正常动脉壁中未见表达。Andreas Schober 等^[11] 在载脂蛋白 E(-/-) 鼠动脉内膜损伤后恢复覆盖的过程中检测到 SDF-1 α 的高表达, 双荧光染色法证实表达的绝大部分位于平滑肌细胞上, 血浆 SDF-1 α 水平亦升高并在损伤后的第 1 天达到高峰。Dam*s 等^[8] 研究发现心绞痛患者尤其是不稳定型心绞痛患者 SDF-1 α 水平显著降低。外周血单核细胞表面表达的 CXCR4 降低但其转录水平增加。目前缺乏直接对斑块中 CXCR4 表达水平的检测资料, CXCR4 在病灶中的表达情况有待进一步研究。已有文献^[8,9,12-16] 证实 CXCR4 在血管平滑肌细胞、内皮细胞、单核细胞、淋巴细胞等细胞上均有表达, 而这些细胞与动脉粥样硬化的发生发展有着密切的关系。

2.2 基质细胞衍生因子 1 α /CXCR4 与血管壁炎症

SDF-1 α /CXCR4 在粘附、俘获、趋化炎症细胞进入血管壁起着重要的作用。Ute Zeiffer 等^[17] 发现鼠新生内膜的平滑肌细胞表达的 SDF-1 α 趋化 CD4+ T 细胞进入血管壁但不介导单核细胞, 用 CXCR4 的单抗阻断内膜损伤处的 CXCR4 后新生内膜中单核细胞数与对照组无差别。而 Gupta 等^[15] 认为 SDF-1 α 趋化单核细胞进入血管壁, 并发现 SDF-1 α 刺激单核细胞可引起瞬间的钙内流, ox-LDL 可诱导单核细胞上调 CXCR4 mRNA 的表达。研究发现溶血磷脂胆碱呈时间和剂量依赖性地增加 CD4+ T 细胞表达 CXCR4, 且溶血磷脂胆碱增强 SDF-1 α 刺激 CD4+ T 细胞产生细胞因子如白细胞介素 2、干扰素 γ 的作用^[16]。一些炎症因子如干扰素 γ 、白细胞介素 10 等能下调 CD4+ T 细胞表达 CXCR4, 而白细胞介素 4 则上调其表达^[18,19]。血小板亦表达功能性的 CXCR4, SDF-1 α 能趋化其进入病灶而促进血管壁的炎症反应^[20,21]。作为血管壁主要组成部分的平滑肌细胞也参与了血管壁的炎症反应, 但其作用机制不是很清楚。Schechter 等^[12] 发现 HIV 的包膜蛋白 gp120 通过 CXCR4 激活血管平滑肌细胞而诱导其呈现组织因子活性, 平滑肌细胞趋化入病灶的过程中是否涉及到 SDF-1 α /CXCR4 还值得进一步探讨。

2.3 基质细胞衍生因子 1 α /CXCR4 与血管新生

SDF-1 α /CXCR4 能促进血管新生。研究发现 SDF-1 α 在缺氧组织中早期就表达上调, 这提示它与血管新生有关^[22-24]。有人检测到股动脉结扎引起后肢缺血鼠模型血液中 SDF-1 α 的水平迅速升高^[25]。Jeanne 等^[26] 采用 GeneCalling 技术来探讨内皮细胞分化形成管状结构过程中各种相关基因的表达情况时发现 CXCR4 表达上调 40 倍。有研究证实内皮细胞表达功能性的 CXCR4 且 SDF-1 α 能高效地诱导其迁移和胞内钙离子浓度升高^[13,14]。Yamaguchi 等^[27] 发现 SDF-1 α 能诱导前体内皮细胞的迁移和延缓其凋亡, 且 SDF-1 α 通过增加局部前体内皮细胞的聚集来促进血管新生。用多普勒超声检测灌注 SDF-1 α 和 PBS 两组小鼠缺血后肢的血液灌流情况时发现 SDF-1 α 组的灌流信号强。用罗丹明染色和 FACS 技术形象的证实了 SDF-1 α 诱导 CD34+ 前体细胞内肌动蛋白的聚

集和促进其迁移^[28]。研究还证实 SDF-1 α 是通过增强整合素 a2、a4 和 a5 介导前体内皮细胞与纤维连接蛋白和 iv 型胶原的粘附来促进其迁移, 且 SDF-1 α 与 σ kit+ 细胞联合注射可促进前体内皮细胞形成管样结构^[25]。SDF-1 α 诱导血管新生时内皮细胞的一氧化氮合酶活性增强, 抑制该酶活性可阻断 SDF-1 α 促进血管新生^[29]。

2.4 基质细胞衍生因子 1 α /CXCR4 与内膜增生及再狭窄

SDF-1 α /CXCR4 与内膜增生、再狭窄等亦有密切的关系。有人用 SDF-1 α 单抗中和鼠去内膜的颈动脉所表达的 SDF-1 α , 发现其内膜增生区较之对照组减少 44%, 且细胞成分中平滑肌细胞减少 17% 左右^[11]。SDF-1 α 与再狭窄关系的直接探讨还未见相关文献报道。SDF-1 α 还可刺激单核巨细胞表达基质金属蛋白酶 9 而促进其穿过骨髓基底膜和血小板的释放, 后者通过多种机制促进动脉粥样硬化的进展和血栓的形成^[20]。

总之随着研究的进展, SDF-1 α /CXCR4 在动脉粥样硬化中的作用将会越来越明朗, 并可能成为动脉粥样硬化防治的一个新靶点!

[参考文献]

- [1] 杨文博, 孔佩艳. 趋化因子基质细胞衍生因子 1(SDF-1) 及其受体 CXCR4. 免疫学杂志, 2003, 19 (3): 142-144
- [2] Rollins BJ. Chemokines. Blood, 1997, 90 (3): 909-928
- [3] Reape TJ, Groot PHE. Chemokines and atherosclerosis. Atherosclerosis, 1999, 147: 213-225
- [4] 王承艳, 苗振川, 丰美福. 基质细胞衍生因子 SDF 及其受体 CXCR4 在造血干/祖细胞动员及归巢过程中的作用. 中国实验血液学杂志, 2004, 12 (1): 115-119
- [5] 谭毅, 蔡绍哲, 马伟峰, 蔡绍晖, 杜军. SDF 1 和及其受体 CXCR4 的结构与功能. 中国生物化学与分子生物学报, 2004, 20 (1): 1-5
- [6] Crump MP, Gong JH, Loetscher P, Rajarathnam K, Amara A, Arenzana-Seisdedos F, et al. Solution structure and basis for functional activity of stromal cell-derived factor-1; dissociation of CXCR4 activation from binding and inhibition of HIV-1. EMBO J, 1997, 16 (23): 6 996-7 007
- [7] Huang X, Shen J, Cui M, Shen L, Luo X, Ling K, et al. Molecular dynamics simulations on SDF-1 α : binding with CXCR4 receptor. Biophys J, 2003, 84 (1): 171-184
- [8] Dam*s JK, Torgun W*hre, Arne Yndestad, Thor Ueland, Fredrik M*ller, Hans Geir Eiken, et al. Stromal cell derived factor-1 in unstable angina potential anti-inflammatory and matrix-stabilizing effects. Circulation, 2002, 106: 36-42
- [9] Schechter AD, Berman AB, Lin Yi, Arevik Moseoian, McManus CM, Joan W, et al. HIV envelope gp120 activates human arterial smooth muscle cells. PNAS, 2001, 98 (18): 10 142-147
- [10] Abi-Younes S, Sauty A, Mach F, Sukhova GK, Libby P, Luster AD. The stromal cell-derived factor-1 chemokine is a potent platelet agonist highly expressed in atherosclerotic plaques. Circulation Research, 1999, 86: 131-138
- [11] Andreas Schober, Sandra Knarren, Micheal Lietz, Lin EA, Christian Weber. Crucial role of stromal cell-derived factor-1 α in neointima formation after vascular injury in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation, 2003, 108: 2 491-497
- [12] Schechter AD, Berman AB, Taubman MB. Microcirculation. Chemokine receptors in vascular smooth muscle. Microcirculation, 2003, 10 (3-4): 265-272
- [13] Gupta SK, Lysko PG, Kodandaram Pillarisetti, Eliot Ohlstein, Stadel JM. Chemokine receptors in human endothelial cells: functional expression of CXCR4 and its transcriptional regulation by inflammatory cytokines. The Journal of Biological Chemistry, 1998, 273 (7): 4 282-287
- [14] Volin MV, Loren Joseph, Shockley MS, Davies PF. Chemokine Receptor CXCR4 Expression in Endothelium. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998, 242: 46-53
- [15] Gupta SK, Pillarisetti K, Lysko PG. Modulation of CXCR4 expression and SDF-1 α functional activity during differentiation of human monocytes and

- macrophages. *J Leukoc Biol*, 1999, **66** (1): 135-143
- [16] Ki Hoon Han1, Kyung Hee Hong, Jesang Ko, Kyong Suk Rhee, Myeong Ki Hong, Jae Joong Kim, et al. Lysophosphatidylcholine upregulates CXCR4 chemokine receptor expression in human CD4 T cells. *J Leukoc Biol*, 2004, **76** (1): 195-202
- [17] Ute Zeiffer, Andreas Schober, Michael Lietz, Liehn EA, Wolfgang Erl, Neil Emans, et al. Neointimal smooth muscle cells display a proinflammatory phenotype resulting in increased leukocyte recruitment mediated by P-selectin and chemokines. *Circ Res*, 2004, **94**: 776-784
- [18] Olson TS, Klaus ley. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 2002, **283**: R7-R28
- [19] 谭锦泉, 胡春松, 黄保军, 刘安全, 李群, 陈静. IL24 与 IL210 调控 CD4+ T 细胞 CXC 趋化性细胞因子受体 4 的研究. 安徽医科大学学报, 2000, **35** (6): 415-421
- [20] Lane WJ, Sergio Dias, Koichi Hattori, Beate Heissig, Margaret Choy, Rabbany SY, et al. Stromal-derived factor 1-induced megakaryocyte migration and platelet production is dependent on matrix metalloproteinases. *Blood*, 2000, **96** (13): 4 152-159
- [21] Clemetson KJ, Clemetson JM, Proudfoot AEL, Power CA, Marco Baggiolini, Wells TNC. Functional expression of CCR1, CCR3, CCR4 and CXCR4 chemokine receptors on human platelets. *Blood*, 2000, **96** (13): 4 046-054
- [22] Lee SH, Wolf PL, Escudero R, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. *N Engl J Med*, 2000, **343** (2): 626-633
- [23] Pillarisetti K, Gupta SK. Cloning and relative expression analysis of rat stromal cell derived factor-1 (SDF-1) 1: SDF-1 alpha mRNA is selectively induced in rat model of myocardial infarction. *Inflammation*, 2001, **25** (1): 293-300
- [24] Christopher Heeschen, Ralf Lehmann, Jürgen Honold, Birgit Assmus, Alexandra Aicher, Walter DH, et al. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation*, 2004, **109**: 1 615-622
- [25] Lena De Falco, Daniele Porcelli, Anna Rita Torella, Stefania Straino, Maria Grazia Iachininoto, Alessia Orlandi, et al. SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells. *Blood*, 2004: [Epub ahead of print]
- [26] Jeanne Kahn, Fuad Mehraban, Gladys Ingle, Xiaohua Xin, Bryant JE, Gordon Vehar, et al. Gene expression profiling in an in vitro model of angiogenesis. *American Journal of Pathology*, 2000, **156** (6): 1 887-900
- [27] Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, Kawamoto A, Silver M, Murasawa S, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation*, 2003, **107**: 1 322-328
- [28] Voemans C, Anthony EC, Mul E, van der Schoot E, Hordijk P. SDF-1-induced actin polymerization and migration in human hematopoietic progenitor cells. *Exp Hematol*, 2001, **29**: 1 456-464
- [29] Kerr-ichi Hiasa, Minako Ishibashi, Kisho Ohtani, Shujiro Inoue, Qingwei Zhao, Shiro Kitamoto, et al. Gene transfer of stromal cell-derived factor-1 enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: Next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization. *Circulation*, 2004, **109**: 2 454-461 (此文编辑 文玉珊)

[文章编号] 1007-3949(2005)13-04-0525-01

•你知道吗•

抗衰老，还是饮食营养为先

衰老的过程主要受遗传基因和环境因素的影响，而在诸多环境因素中，营养是其中极为重要的一环。营养与衰老的关系，主要表现为能量摄入及饮食成分两方面。研究认为，限制能量摄入、合理的饮食结构及某些营养素，尤其是抗氧化营养素的摄入，对保持青春、延缓衰老有重要作用。美国研究人员以老年休养所 120 名 65 岁以上的重病男女作观察对象，其中对照组每人每天给蛋白质 50 克，脂肪 40 克；限制热量组每人第一天给蛋白质 50 克，脂肪 40 克；第二天给蛋白质 36 克，脂肪 40 克，交替给予，观察三年中病程延长天数和死亡数。结果发现，限制热量组存活时间为 219 天，对照组仅为 123 天，这些观察对象的病因与死因，大多是心血管疾病。分析发现，限制热量组的体重比对照组轻，细胞免疫增强，所以寿命较长。可见，欲使细胞免疫增强而获得长寿，则以适当限制饮食，保持稍瘦体型为宜。

有人提出抗老食谱的五大原则是：(1) 少吃脂肪，以鱼代肉，以蜂蜜代糖；(2) 高钾低钠；(3) 不吃或少吃精细食粮；(4) 多吃新鲜蔬菜和水果；(5) 增加生食。

总之，吃粗粮、新鲜蔬菜和增加生食，是吃出青春和防衰老的重要措施。例如西瓜籽、葵花籽、芝麻、葡萄、花生等，均具有特别高的营养价值。芝麻含丰富的健脑成分维生素 B 和 E，且钴、硒、钙、镁含量也是同类食品中最高的。

有人总结出十种青春抗衰老蔬果，以为参考：(1) 奇异果能显著延长果蝇的平均寿命，最高可延长 26%；(2) 龙眼肉有一定的抗老作用，因为它能抑制与衰老有密切关系的脑内 B 型单胺氧化酶活性；(3) 菠菜中维生素 E 含量很多，能阻止机体内部氧化过程；(4) 洋葱含有抗衰老物质半胱氨酸，能延缓细胞的衰老，益寿延年；(5) 胡萝卜中富含 β 胡萝卜素，可清除有害自由基，每天吃 100 克萝卜约可得到 15 克 β 胡萝卜素，即能发挥抗老作用；(6) 生姜含姜辣素，在体内能产生抗衰老物质超氧化物歧化酶，抑制体内脂肪褐质色素的产生，其抗氧化作用比目前应用于食品的诸多抗氧化剂更为有效；(7) 番薯(红薯)含类似女性激素的物质，对保持皮肤细腻，延缓衰老有一定作用；(8) 西红柿中的谷胱甘肽可抑制酪氨酸的活性，使沉着色素减退，有葆青春抗衰老作用；(9) 茄子可增强体内抗氧化物质的活性，降低自由基；(10) 辣椒素也是一种抗氧化物质，能中和体内多种有害的含氧自由基的物质。

最后，茶叶中富含锌、硒等微量元素，维生素 C、E、鞣酸和茶黄烷醇等强抗氧化物质，均具有较好的抗衰老作用，其中茶多酚能降血脂、抗血栓形成、抑制多不饱和脂肪酸的脂质过氧化，减少活性氧自由基和羟自由基的产生，可防止细胞及组织被氧化破坏；也能增加体内自由基的消除，延缓衰老。

(胡必利编写)