

本文引用: 梁子舜, 蔡 晶, 乔 彤. CXCL12/MIF-CXCR4 生物轴在治疗动脉粥样硬化应用中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(9): 821-828. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.09.012.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-09-0821-08

· 文献综述 ·

CXCL12/MIF-CXCR4 生物轴在治疗动脉粥样硬化应用中的研究进展

梁子舜¹, 蔡 晶², 乔 彤¹

1. 南京中医药大学鼓楼临床医学院血管外科, 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院血管外科, 江苏省南京市 210008

[摘 要] 动脉粥样硬化(As)是世界范围内死亡率和发病率高的主要原因之一。趋化因子及其受体参与 As 的发病机制。CXC 趋化因子配体 12(CXCL12)是趋化因子家族的成员,巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)是趋化因子样功能趋化因子,CXCL12 和 MIF 共同通过 CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)在 As 中发挥着重要的作用。CXCL12-CXCR4 生物轴是一条重要的趋化因子/趋化因子受体轴,能够调控细胞增殖、动员、分化、归巢和趋化等多种生物学行为,大量研究发现其广泛影响着与 As 相关的多种细胞,与 As 斑块的形成、发展密切相关。因此,CXCL12/MIF-CXCR4 生物轴有望成为更加精确的 As 治疗靶点,调控 CXCL12/MIF-CXCR4 生物轴策略为 As 的防治提供新的思路。

[关键词] CXCL12/MIF-CXCR4 生物轴; 巨噬细胞迁移抑制因子; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in the CXCL12/MIF-CXCR4 bioaxis for therapeutic atherosclerosis applications

LIANG Zishun¹, CAI Jing², QIAO Tong¹

1. Department of Vascular Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2. Department of Vascular Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is one of the major causes of high mortality and morbidity worldwide. Chemokines and their receptors are involved in the pathogenesis of As. CXC chemokine ligand 12 (CXCL12) is a member of the chemokine family, and macrophage migration inhibition factor (MIF) is a chemokine like functional chemokine, CXCL12 and MIF together play important roles in As through CXC chemokine receptor 4 (CXCR4). The CXCL12-CXCR4 bioaxis is an important chemokine/chemokine receptor axis that can regulate various biological behaviors such as cell proliferation, mobilization, differentiation, homing, and chemotaxis. Numerous studies have found that it widely affects various cells related to As and is closely related to the formation and development of As plaques. Therefore, the CXCL12/MIF-CXCR4 bioaxis is expected to become a more precise target for As treatment, and regulating the CXCL12/MIF-CXCR4 bioaxis strategy provides new ideas for the prevention and treatment of As.

[KEY WORDS] CXCL12/MIF-CXCR4 bioaxis; macrophage migration inhibition factor; atherosclerosis

心血管疾病是世界范围内主要的死亡原因。根据世界卫生组织的数据,每年约有 1 790 万人死于心血管疾病,预计到 2030 年这一数字将增加到

2 360 万人以上^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)广泛存在,是心肌梗死、缺血性心肌病、外周动脉疾病等多种心血管疾病的病理基础。在心脏,As

[收稿日期] 2024-01-13

[修回日期] 2024-03-12

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(82200543);江苏省卫生健康委医学科科研项目(ZD2021056)

[作者简介] 梁子舜,硕士研究生,研究方向为血管外科疾病的基础与临床研究,E-mail:lzs28001x@outlook.com。通信作者 乔彤,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为胸、腹主动脉瘤、主动脉夹层和动脉硬化症的诊断和治疗,E-mail:qiaotong-mail@nju.edu.cn。

致冠状动脉狭窄从而引起心肌梗死和心力衰竭;在大脑,As 斑块引起狭窄或破裂可导致短暂性脑缺血发作、缺血性中风或出血性中风。如果狭窄影响到肾动脉分支,可能会导致肾功能损害和全高血压。在肢体的其他动脉分支上,As 可导致外周动脉闭塞性疾病和严重的肢体缺血。

大量研究发现趋化因子及其受体广泛影响着与 As 相关的多种细胞,与 As 的发生发展密切相关^[2]。调控 CXC 趋化因子配体 12(CXC chemokine ligand 12, CXCL12)/巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibition factor, MIF)-CXC 趋化因子受体 4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)生物轴或许是防治 As 有前景的思路。

1 CXCR4 及其配体 CXCL12、MIF 概述

趋化因子是小分子分泌蛋白,其通过与相应受体结合,介导细胞活化、分化和运输及组织的形成等过程。根据趋化因子功能的不同,分为炎症趋化因子和稳态趋化因子。由炎症刺激诱导,将白细胞从循环系统吸引到感染或损伤部位,而稳态趋化因子则持续表达并在发育和免疫监视过程中调节细胞迁移和归巢^[3-4]。趋化因子具有共同的基本结构:包含短的 N-末端区域和延伸的 N-环区域,随后是三个 β 链和一个 α 螺旋;趋化因子根据其高度保守的氨基末端半胱氨酸残基分为 CXC、CC、CX3C、XC 四个亚组。在 CXC 趋化因子中,氨基末端半胱氨酸残基由一个氨基酸残基分隔;而在 CC 趋化因子中,半胱氨酸残基是相邻的^[5-6]。根据 CXC 序列之前是否存在谷氨酸-亮氨酸-精氨酸(glutamic acid-leucine-arginine, ELR)三肽基序,CXC 趋化因子可进一步细分为 ELR⁺和 ELR⁻CXC 趋化因子。ELR⁺CXC 趋化因子,例如 CXCL8,倾向于血管生成;大多数 ELR⁻CXC 趋化因子,例如 CXCL4,具有血管抑制作用^[7]。一般来说,ELR⁺CXC 趋化因子对中性粒细胞具有趋化作用,而 ELR⁻CXC 趋化因子主要针对 T 细胞或 B 细胞^[8]。

CXCL12,又被称为基质细胞衍生因子 1(stromal cell derived factor-1, SDF-1),是一种稳态和炎症两用的趋化因子,由基底外侧的基质细胞分泌。在内皮细胞上,它与糖胺聚糖相互作用,保持附着于细胞膜。CXCL12 是 CXC 趋化因子家族的成员,该家族由 17 个成员组成,并可根据 ELR 氨基酸基序分组。CXCL12 属于 ELR⁻CXC 趋化因子,主要

吸引 NK 细胞和 T 淋巴细胞^[9-10]。通过 CXCL12 基因的选择性剪接,CXCL12 可产生 6 种不同的亚型,即 CXCL12- α 、CXCL12- β 、CXCL12- σ 、CXCL12- δ 、CXCL12- ϵ 和 CXCL12- ζ , α 和 β 亚型普遍表达,其余的表达模式为有限的^[11]。CXCL12 在造血、血管生成、免疫生成、干细胞动员和神经发生中发挥着重要的作用,CXCL12 基因敲除小鼠中这些过程的缺陷证明了这一点^[12]。通过 AMD3100(CXCR4 拮抗剂)降低 CXCL12 的水平,使骨髓中动员的干细胞减少,进一步印证了这些发现^[13]。

CXCR4 是 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体,广泛表达于心血管疾病中发挥作用的多种细胞类型,包括内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)、T 细胞、B 细胞、中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞^[14]。CXCR4 与 CXCL12 结合并作为放大器加强 CXCL12 相关信号,CXCR4 受体活化时,通过偶联与质膜内表面相关的细胞内异源三聚体 G 蛋白来介导信号通路,可激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)和核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,在炎症细胞的募集、迁移、增殖、归巢、抗凋亡中发挥重要作用^[15-16]。

MIF 是一种具有趋化因子样功能(chemokine-like function, CLF)和多种生物学功能的炎症细胞因子,在体内普遍表达,由高度保守的 114 个氨基酸构成的分泌蛋白(不包括 N-末端甲硫氨酸,其在后处理中被去除),由于在其 N-末端缺乏特征性半胱氨酸基序,不能被分类为四种典型的趋化因子类别(CXC、CC、CX3C、XC)之一,因此被称为 CLF 趋化因子,归入 CLF 趋化因子类^[17]。CXCR4 也是 MIF 的受体,通过与 CXCR4 的相互作用,参与多种病理过程,例如肿瘤中的趋化性、白细胞募集、炎症和上皮-间充质相互作用等,MIF 也作为 CXCR4 的部分变构激动剂通过与趋化因子受体 CXCR2 和 CXCR4 结合在细胞募集和阻滞中起重要作用^[18](图 1)。与 CXCL12 相反,MIF 受多种炎症刺激而分泌,并且与促炎和促 As 作用相关^[18-19]。此外,MIF 是单跨 II 型膜蛋白 CD74/不变链的唯一配体,对缺血心脏发挥心脏保护作用,如在心肌缺血及再灌注损伤等方面^[20]。

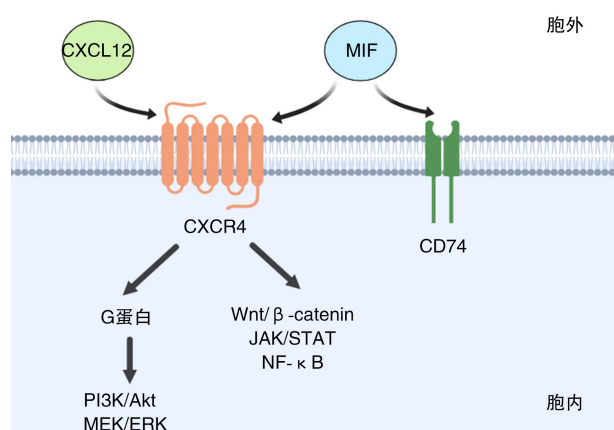


图 1. CXCL12-CXCR4 生物轴及其下游信号传导途径

Figure 1. CXCL12-CXCR4 bioaxis and its downstream signal conduction pathways

2 CXCL12/MIF-CXCR4 生物轴与 As 的关系

内皮细胞、VSMC、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞及调节性 T 细胞等参与 As 斑块形成的细胞中均有 CXCL12 和 CXCR4 的表达,这些细胞在 As 斑块形成过程中具有复杂的细胞生物学效应(表 1)。

2.1 内皮的损伤与修复

血管内皮损伤是 As 病变发生的起因。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)、平滑肌祖细胞(smooth muscle progenitor cells, SPC)和血管内皮细胞是血管损伤后修复机制的关键调节因子。血管内皮损伤后, EPC 可促进血管修复, 促进血管完整性, 减少新生内膜和 As 斑块的形成。然而, EPC 也参与新生血管生成, 导致斑块不稳定和血栓形成。CXCL12-CXCR4 生物轴在 EPC 的迁移、增殖、存活和黏附中起关键作用。Chen 等^[21]证实 CXCL12 通过 CXCR4/PI3K/Rac1 信号通路降低内皮细胞通透性, 增强内皮细胞完整性, 从而保护内皮细胞。Döring 等^[22]研究发现, CXCL12-CXCR4 生物轴可激活 Akt/Wnt/β-catenin 信号, 从而增强血管内皮钙黏蛋白的表达, 同时通过相关的磷酸酶调节, 增强交界血管内皮钙黏蛋白复合体的稳定性, 以增强内皮屏障功能。在 As 病理变化过程中, VSMC 的增殖、迁移和表型转化是斑块形成的重要机制, 其凋亡与斑块破裂有关。研究发现, VSMC 上 CXCR4 的表达上调, 能维持 VSMC 正常收缩表型来抵抗 As^[22]。VSMC 的表型转换被认为是 As 的重要病理生理机制^[23]。CXCR4 表达的缺失会导致损伤处巨噬细胞样平滑肌细胞增加并损害内皮, 导致胆固醇流出, 促进 ApoE^{-/-}小鼠的 As 进展。在修复方

面, MIF 诱导的平滑肌细胞增殖可能与 CXCR4 有关, 并在新生内膜形成和再狭窄的进展中起重要作用^[24]。此外, CXCL12 与 CXCR4 结合, 通过 PI3K/Akt 途径增加 eNOS 的磷酸化及表达, 导致内皮细胞和 EPC 增殖^[25-26]。在正常生理条件下, eNOS 可防止 As, 但在 As 损伤的血管中会导致血管生成和斑块不稳定^[27-29]。

在 As 进展中, 血小板黏附、聚集, 并释放出血小板活性物质, 又进一步加重了血管内皮的损伤, 从而导致 As 斑块发展。研究发现, 体外 CXCL12 可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路诱导血小板迁移^[30]。在动脉血流下, 低水平的腺苷酸二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)可增强 CXCL12 刺激血小板聚集和黏附的能力^[31], 而血小板活化后, 血小板储存并分泌趋化因子。在炎症情况下或在富含 CXCL12 或 MIF 的 As 斑块部位, 这种迁移可能由旁分泌效应产生或由活化的血小板衍生的 CXCL12 或 MIF 以自分泌方式介导。尽管 CXCL12 和 MIF 都与 CXCR4 结合, 但在血小板中 CXCL12 执行配体特异性 CXCR4 介导的信号传导^[32]。附着于 As 病变的活化血小板可能以不同方式影响斑块进展。血小板通过释放黏附配体(如在其膜上表达的 P 选择素)或结合血浆环境中的分子(如纤维蛋白原), 可为单核细胞和淋巴细胞的募集提供反应性表面^[33]。

2.2 炎症反应

炎症细胞浸润是动脉壁炎症反应的主要参与者^[34], As 病变的进展中包括单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞在内的各种白细胞^[35]。在 As 形成过程中, 循环单核细胞迁移到内膜下, 分化成巨噬细胞并分泌促炎细胞因子, 其主要由细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)介导。CXCL12 通过激活 PI3K 和 p38 依赖性信号传导上调 MCP-1, 导致单核细胞黏附至内皮细胞^[36]。巨噬细胞通过细胞表面清道夫受体摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)后转变成泡沫细胞, 而 ox-LDL 也可以上调 CXCR4 表达并增加巨噬细胞释放 CXCL12, 从而增加泡沫细胞形成。阻断 CXCR4 可减少新生内膜中的巨噬细胞含量^[37]。此外, As 病变动脉壁中的树突状细胞浸润与斑块易损性和炎症反应呈正相关, 是由树突状细胞分泌几种促炎细胞因子引起的^[38]。而 CXCL12 作为刺激物诱导树突状细胞成熟, 然后通过呈递抗

原激活 T 细胞,从而导致分泌炎性细胞因子 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)^[39]。IFN- γ 启动 T 细胞活化和募集进入血管内皮,导致局部炎症^[40]。Döring 等^[41]证明,雌性 ApoE^{-/-}B 细胞特异性 CXCR4 缺陷小鼠经西方饮食喂养后,骨髓 B-1 细胞和 IgM 显著减少,而 CXCL12 没有任何变化。此外,随着斑块中巨噬细胞含量的增加,As 病变的大小随之显著增加。Upadhye 等^[42]还证明了 B-1 细胞介导的 IgM 分泌在斑块进展中的保护作用,并提到 CXCR4 表达是在骨髓 B-1a 细胞定位和 IgM 产生中发挥作用的关键因素。因此,这些研究表明 B-1 细胞特异性

CXCR4 在 As 中的保护作用。As 过程中的中性粒细胞也起着关键作用。研究证实,通过使用 CXCR4 受体阻断剂(AMD3465)可影响中性粒细胞募集,增加血液中性粒细胞数量,导致 As 血管壁内中性粒细胞蓄积增加,随后促进斑块进展^[43]。CXCR4 的阻断确实加重了斑块进展,这可能是由于循环中性粒细胞与斑块内皮的黏附增加^[44]。MIF 作为一种典型的 CLF 趋化因子,作用于 CXCR4,引起快速整合素活化和钙内流,且可介导单核细胞和 T 细胞募集^[18]。

表 1. 不同细胞 CXCL12-CXCR4 生物轴的作用
Table 1. The role of CXCL12-CXCR4 bioaxis in different cells

细胞	作用通路分子	作用
血管内皮细胞	Akt/Wnt/ β -catenin	增强血管内皮钙黏蛋白的表达 ^[22]
	PI3K/Rac1	降低内皮细胞通透性,增强内皮细胞完整性 ^[21]
	PI3K/Akt	增加 eNOS 磷酸化及表达 ^[25-26]
VSMC	PKC/NF- κ B	促进 ox-LDL 诱导的 VSMC 增殖 ^[22]
	CXCR4 \uparrow	维持 VSMC 正常收缩表型 ^[23]
血小板	PI3K/Akt	诱导血小板迁移 ^[30]
单核细胞	PI3K, p38	上调 MCP-1, 导致单核细胞黏附至内皮细胞 ^[36]
巨噬细胞	CXCR4 \uparrow	增加泡沫细胞形成 ^[37]
树突状细胞	CXCL12 \uparrow	激活 T 细胞分泌炎性细胞因子 IFN- γ ^[39]

3 调控 CXCL12/MIF-CXCR4 生物轴防治 As 策略

3.1 通过 miRNA 调控策略

miRNA 是高度保守的小分子非编码 RNA,其长度约为 22 nt^[45]。尽管 miRNA 只占人类基因组的 1%~5%,但它可以通过降解或抑制 mRNA 的翻译,负调控至少 30% 的蛋白编码基因的表达^[46]。miRNA 在细胞增殖、凋亡、分化、迁移和炎症过程中发挥重要的调控作用^[47],参与 As 和癌症的病理生理机制^[48]。近年来有证据表明,miRNA 调控 As 的发生、发展和预后^[49]。

通过 miRNA 预测,CXCL12 已被确定为 EPC 中 miR-126 的直接靶点,miR-126 通过靶向 CXCL12 改善 EPC 的迁移^[50-51]。因此,miR-126 可能通过靶向 CXCL12 或 CXCR4 来影响 As。只有少数研究表明,miR-126 负向调控 CXCL12 抑制 EPC 介导的血管生成^[50],但其他研究得出了相互矛盾的结果,例如,CXCL12 可促进过表达 miR-126-3p 的 SD 大鼠主动

脉血管生成,通过抑制 miR-126-3p,其作用被消除。这一矛盾现象可能与 miR-126 靶向 SPRED-1(miR-126-3p 靶点之一)进而影响 CXCL12 的功能有关^[52]。因此,需要研究 miR-126 如何通过直接靶向 CXCL12-CXCR4 生物轴影响 As。研究发现,冠心康含药血清能够降低 ox-LDL 损伤模型血管内皮细胞凋亡率,提高增殖率,同时升高血管内皮细胞中 miR-126 的表达,降低血管内皮细胞中 miR-126 下游相关信号 CXCL12、CXCR4、VCAM-1 mRNA 和蛋白的表达^[53]。体内研究也证实冠心康能够上调 ApoE^{-/-}小鼠主动脉 miR-126 的表达量,并降低其下游靶点 CXCL12、CXCR4、VCAM-1 mRNA 和蛋白的表达。

CXCR4/CXCL12 的复杂功能需要在特定细胞类型中进行定制操作,这对利用该途径用于 As 的治疗目的造成了障碍。miR-206-3p 是一种血管特异性 CXCR4 抑制因子,有可能只在血管壁上增加 CXCR4^[54]。miR-206-3p 的靶点阻断剂可以促进保护性 CXCR4 的表达。因此,开发了一种反义寡核苷

酸靶点阻断剂(CXCR4-TSB)特异性地破坏这种相互作用,仅在血管细胞中增加 CXCR4^[55]。事实上,ApoE^{-/-}小鼠的 CXCR4-TSB 增强了血管壁内皮细胞和 VSMC 中的 CXCR4 表达,减少了通透性和单核细胞与内皮细胞的黏附,并减弱了饮食诱导的 As 的发展。由 miR-206-3p-CXCR4 生物轴表达的细胞特异性 miRNA 依赖性调节途径的破坏揭示了一种新的治疗方法,并为定制使用 TSB 治疗 As 疾病和其他疾病铺平了道路。

3.2 靶向 MIF 调控策略

As 是由血管壁的炎症引起及持续的过程。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在内膜中沉积、氧化驱动内皮细胞和平滑肌细胞活化以及白细胞募集和浸润^[56]。MIF 在健康血管中仅以低水平表达,但高脂血症增强了 As 病变中内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞和 T 细胞中的 MIF 表达。此外,参与 As 形成的所有细胞类型,包括单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞和平滑肌细胞等,均表达至少一种 MIF 受体,如 CD74、CXCR2 或 CXCR4,表明这些细胞不仅作为 MIF 储存库,而且对分泌的 MIF 有反应^[57]。

一种治疗策略是直接靶向 MIF 而不是其受体,或者特异性靶向 MIF-CXCR 轴而不是其他 CXCR2 或 CXCR4 介导的信号传导效应的策略,即分别由同源配体 CXCL8 或 CXCL12 刺激。在 As 的情况下,通过使用 MIF 阻断抗体干扰 MIF 与 CXCR2 和 CXCR4 的结合影响了 MIF 的促 As 作用^[18],同时保留了 CXCL12-CXCR4 轴的保护性稳态功能^[58]。特异性靶向 MIF 中的结合基序,例如,与 MIF-CXCR2 相互作用至关重要的 N 样环基序,与 MIF-CXCR4 结合至关重要的 MIF 基序仍有待验证。最重要的是,MIF 可以发挥多效性功能,并在不同的环境中具有保护作用。例如,MIF-CD74 轴在心肌缺血再灌注损伤后促进心脏功能恢复^[20]。

目前,Kontos 等^[54]合作开发了一种治疗方案,CXCR4 胞外域模拟物 msR4M-L1,通过 CXCR4 靶向防治 As,该原理依赖于 MIF 通过与 CXCL12 不一致的结合位点激活 CXCR4 来促进 As。CXCR4 中针对 CXCL12 和 MIF 的不同结合位点[包括 N-末端(CXCL12)与细胞外环(ECL)1 和 2(MIF)]差异性靶向 CXCR4 的致 As 和维持 As 斑块稳定性^[59]。基于结构信息,合成具有不同 CXCR4 细胞外环序列的合成肽,从而产生了 MIF 特异性 CXCR4 模拟物(msR4Ms),并在治疗上区分 CXCR4 的致 As 和 As 防治功能与经由不变链 CD74(msR4M-L1 胞外域模

拟物)介导的 MIF 的备用作用,因此 MIF 充当部分激动剂。其中一种胞外结构域模拟物 msR4M-L1 展示出理想的过程,因其选择性结合 MIF,阻止 CXCR4 的激活,但不影响 CXCL12 介导的信号,也不影响通过 CD74 的心脏保护性 MIF 信号。msR4M-L1 在人和小鼠 As 病变的 MIF 沉积物处积累,减少了动脉白细胞募集,并减轻了炎症反应。

3.3 抑制血小板活化调控策略

As 斑块和内皮剥脱的促血栓成分所暴露的各种刺激可以激活血小板释放包括 CC 趋化因子配体 5(CC chemokine ligand 5, CCL5)和 CXCL12 在内的趋化因子^[60-61]。而来源于活化血小板的 CXCL12 通过 CXCR4 激活血小板导致自分泌向前循环^[62],CCL5 可竞争性阻断这种效应^[63]。研究发现,血小板衍生的 CXCL12 对小鼠 As 血小板活化和动脉血栓形成有重要作用^[31]。CCL5 模拟螺旋肽的支架和改进版本 i[VREY]₄ 与 CXCR4 在高亲和力活化血小板上的复合物中结合 CXCL12,并且通过调节 CXCL12-CXCR4 相互作用来阻断 CXCL12 诱导的小鼠和人体系统中的血小板活化^[64],从而防止动脉血栓形成模型中的血小板 CXCL12 依赖性血管闭塞。与阿司匹林或 P2Y₁₂ 抑制剂等抗血小板治疗不同,i[VREY]₄ 在不延长出血时间的情况下减少了 CXCL12 诱导的血小板聚集和动脉血栓形成。该化合物还抑制 CXCL12 诱导的布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)的激活,作为胶原和 FcR γ 信号传导的汇聚枢纽。除了 As 血栓形成之外,这也可以解释 BTK 抑制剂阻断血小板活化的有效性,涉及疫苗诱导的免疫性血栓形成性血小板减少症患者中的抗 CXCL4 抗体。

4 总结与展望

CXCL12/MIF-CXCR4 生物轴在 As 的病理活动中发挥着复杂的作用,一方面在损伤修复、血管内皮重塑和维持血管稳态过程中发挥保护作用,另一方面通过趋化炎症因子、诱导凋亡等发挥其病理作用。在同一血管细胞中也可能表现不同的生理过程,如血管内皮损伤时,VSMC 可通过 CXCR4 维持收缩表型。但在受损的血管壁中,过度的血管修复,致使新生内膜增生,并导致血管再狭窄,而内膜增生是 As 的一个重要形态学特征^[65-66]。并且,不同细胞来源的 CXCL12 对 As 的作用不同,内皮细胞来源的 CXCL12 占总血浆水平的 25%,促进 As 进展。通过 AMD3100 抑制 CXCR4,并没有展现出其

他细胞相应的保护作用^[12]。即其他细胞来源的 CXCL12 可能起着不同程度保护作用,抵消了促 As 现象,从而产生总体中性表型。

在上述防治策略中, CXCR4-TSB 和 msR4M-L1 的开发为治疗 As 疾病提供了更好的思路,一方面特异性增强 CXCR4 的作用,一方面减少 MIF 诱导的炎症影响,并且不以牺牲 MIF-CD74 心脏保护作用为代价。进一步明确 CXCL12/MIF-CXCR4 生物轴在特定环境中的细胞来源、浓度变化、持续时间、作用机制及相互作用等为以后的研究提供了条件,希望可以找到防治 As 疾病更精确的靶向药物。

[参考文献]

- [1] AIFAH A, IWELUNMOR J, AKWANALO C, et al. The Kathmandu Declaration on global CVD/hypertension research and implementation science: a framework to advance implementation research for cardiovascular and other noncommunicable diseases in low- and middle-income countries [J]. *Glob Heart*, 2019, 14(2): 103-107.
- [2] MURAD H A S, RAFEEQ M M, ALQURASHI T M A. Role and implications of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 axis in atherosclerosis: still a debate[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 1598-1612.
- [3] MOSER B, LOETSCHER P. Lymphocyte traffic control by chemokines[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(2): 123-128.
- [4] SALLUSTO F, BAGGIOLINI M. Chemokines and leukocyte traffic[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(9): 949-952.
- [5] ZLOTNIK A, YOSHIE O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity[J]. *Immun*, 2000, 12(2): 121-127.
- [6] MURPHY P M. International union of pharmacology. XXX. update on chemokine receptor nomenclature[J]. *Pharmacol Rev*, 2002, 54(2): 227-229.
- [7] VANDERCAPPELLEN J, VAN DAMME J, STRUYF S. The role of CXC chemokines and their receptors in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2008, 267(2): 226-244.
- [8] LIEKENS S, SCHOLS D, HATSE S. CXCL12-CXCR4 axis in angiogenesis, metastasis and stem cell mobilization[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(35): 3903-3920.
- [9] FUJIWARA K, MATSUKAWA A, OHKAWARA S, et al. Functional distinction between CXC chemokines, interleukin-8 (IL-8), and growth related oncogene (GRO) α in neutrophil infiltration[J]. *Lab Invest*, 2002, 82(1): 15-23.
- [10] IBRAHIM S A, GADALLA R, EL-GHONAIMY E A, et al. Syndecan-1 is a novel molecular marker for triple negative inflammatory breast cancer and modulates the cancer stem cell phenotype via the IL-6/STAT3, Notch and EGFR signaling pathways[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 57.
- [11] YU L, CECIL J, PENG S B, et al. Identification and expression of novel isoforms of human stromal cell-derived factor 1[J]. *Gene*, 2006, 374: 174-179.
- [12] DÖRING Y, VAN DER VORST E P C, DUCHENE J, et al. CXCL12 derived from endothelial cells promotes atherosclerosis to drive coronary artery disease [J]. *Circ*, 2019, 139(10): 1338-1340.
- [13] DAR A, SCHAJNOVITZ A, LAPID K, et al. Rapid mobilization of hematopoietic progenitors by AMD3100 and catecholamines is mediated by CXCR4-dependent SDF-1 release from bone marrow stromal cells [J]. *Leukemia*, 2011, 25(8): 1286-1296.
- [14] POZZOBON T, GOLDONI G, VIOLA A, et al. CXCR4 signaling in health and disease[J]. *Immunol Lett*, 2016, 177: 6-15.
- [15] GAO J H, YU X H, TANG C K. CXC chemokine ligand 12(CXCL12) in atherosclerosis: an underlying therapeutic target[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 538-544.
- [16] KOCH C, ENGELE J. Functions of the CXCL12 receptor ACKR3/CXCR7-what has been perceived and what has been overlooked [J]. *Mol Pharmacol*, 2020, 98(5): 577-585.
- [17] BERNHAGEN J, MITCHELL R A, CALANDRA T, et al. Purification, bioactivity, and secondary structure analysis of mouse and human macrophage migration inhibitory factor (MIF)[J]. *Biochem*, 1994, 33(47): 14144-14155.
- [18] BERNHAGEN J, KROHN R, LUE H Q, et al. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment [J]. *Nat Med*, 2007, 13(5): 587-596.
- [19] PAN J H, SUKHOVA G K, YANG J T, et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency impairs atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Circulation*, 2004, 109(25): 3149-3153.
- [20] QI D K, HU X Y, WU X H, et al. Cardiac macrophage migration inhibitory factor inhibits JNK pathway activation and injury during ischemia/reperfusion[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3807-3816.
- [21] CHEN L H, ADVANI S L, THAI K, et al. SDF-1/CXCR4 signaling preserves microvascular integrity and renal function in chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92227.
- [22] DÖRING Y, NOELS H, VAN DER VORST E P C, et al. Vascular CXCR4 limits atherosclerosis by maintaining arterial integrity: evidence from mouse and human studies [J]. *Circ*, 2017, 136(4): 388-403.
- [23] GOMEZ D, OWENS G K. Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(2): 156-164.

- [24] ZERNECKE A, BERNHAGEN J, WEBER C. Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease[J]. *Circ*, 2008, 117(12): 1594-1602.
- [25] ZHENG H, FU G S, DAI T, et al. Migration of endothelial progenitor cells mediated by stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 via PI3K/Akt/eNOS signal transduction pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50(3): 274-280.
- [26] ZHAO Z H, MA X L, MA J X, et al. Naringin enhances endothelial progenitor cell (EPC) proliferation and tube formation capacity through the CXCL12/CXCR4/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 286: 45-51.
- [27] 董国华, 杜银苹, 耿猛, 等. AntagomiR-21 上调 SIRT1 激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路改善 T2DM 大鼠冠状动脉内皮依赖性舒张[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(9): 771-778.
- DONG G H, DU Y P, GENG M, et al. AntagomiR-21 upregulates SIRT1 to activate PI3K/Akt/eNOS signal pathway and improves endothelium-dependent relaxation of coronary arteries in T2DM rats[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(9): 771-778.
- [28] KAWASHIMA S, YOKOYAMA M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(6): 998-1005.
- [29] PARK S, SORENSON C M, SHEIBANI N. PECAM-1 isoforms, eNOS and endoglin axis in regulation of angiogenesis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(3): 217-234.
- [30] KRAEMER B F, BORST O, GEHRING E M, et al. PI3 kinase-dependent stimulation of platelet migration by stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(12): 1277-1288.
- [31] GEAR A R, SUTTITANAMONGKOL S, VIISOREANU D, et al. Adenosine diphosphate strongly potentiates the ability of the chemokines MDC, TARC, and SDF-1 to stimulate platelet function[J]. *Blood*, 2001, 97(4): 937-945.
- [32] CHATTERJEE M, RATH D, GAWAZ M. Role of chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 for platelet function [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4): 720-726.
- [33] RUGGERI Z M. Platelets in atherothrombosis [J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1227-1234.
- [34] HILGENDORF I, SWIRSKI F K, ROBBINS C S. Monocyte fate in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 272-279.
- [35] WU M Y, LI C J, HOU M F, et al. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2034.
- [36] CHATTERJEE M, VON UNGERN-STERMBERG S N I, SEIZER P, et al. Platelet-derived CXCL12 regulates monocyte function, survival, differentiation into macrophages and foam cells through differential involvement of CXCR4-CXCR7[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(11): e1989.
- [37] OLIVE M, MELLAD J A, BELTRAN L E, et al. p21Cip1 modulates arterial wound repair through the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 2050-2061.
- [38] AIT-OUFELLA H, SAGE A P, MALLAT Z, et al. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2014, 114(10): 1640-1660.
- [39] NANKI T, LIPSKY P E. Cutting edge: stromal cell-derived factor-1 is a costimulator for CD4⁺ T cell activation [J]. *J Immunol*, 2000, 164(10): 5010-5014.
- [40] LIU K K Y, DOROVINI-ZIS K. Regulation of CXCL12 and CXCR4 expression by human brain endothelial cells and their role in CD4⁺ and CD8⁺ T cell adhesion and transendothelial migration [J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 215(1/2): 49-64.
- [41] DÖRING Y, JANSEN Y, CIMEN I, et al. B-cell-specific CXCR4 protects against atherosclerosis development and increases plasma IgM levels [J]. *Circ Res*, 2020, 126(6): 787-788.
- [42] UPADHYE A, SRIKAKULAPU P, GONEN A, et al. Diversification and CXCR4-dependent establishment of the bone marrow B-1a cell pool governs atheroprotective IgM production linked to human coronary atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2019, 125(10): e55-e70.
- [43] ZERNECKE A, BOT I, DJALALI-TALAB Y, et al. Protective role of CXC receptor 4/CXC ligand 12 unveils the importance of neutrophils in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2008, 102(2): 209-217.
- [44] BOT I, DAISSORMONT I T M N, ZERNECKE A, et al. CXCR4 blockade induces atherosclerosis by affecting neutrophil function[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74: 44-52.
- [45] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [46] STASZEL T, ZAPALA B, POLUS A, et al. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2011, 121(10): 361-366.
- [47] WANG X M, MENG K, WANG H Q, et al. Identification of small extracellular vesicle subtypes in follicular fluid; insights into the function and miRNA profiles [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(8): 5633-5645.
- [48] GINCKELS P, HOLVOET P. Oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases and cancer: role of non-coding RNAs [J]. *Yale J Biol Med*, 2022, 95(1): 129-152.
- [49] LOU X Q, WANG D W, GU Z H, et al. Mechanism of microRNA regulating the progress of atherosclerosis in apoE-

- deficient mice[J]. *Bioeng*, 2021, 12(2): 10994-11006.
- [50] VAN SOLINGEN C, DE BOER H C, BIJKERK R, et al. MicroRNA-126 modulates endothelial SDF-1 expression and mobilization of Sca-1⁺/Lin⁻ progenitor cells in ischaemia[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(3): 449-455.
- [51] EVANS W S, SAPP R M, KIM K I, et al. Effects of exercise training on the paracrine function of circulating angiogenic cells[J]. *Int J Sports Med*, 2021, 42(12): 1047-1057.
- [52] BASSAND K, METZINGER L, NAÏM M, et al. MiR-126-3p is essential for CXCL12-induced angiogenesis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(13): 6032-6045.
- [53] 秦合伟, 李彦杰, 任 锐, 等. 冠心康对 microRNA-126 和 VEC 的调控及抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(8): 1813-1818.
- QIN H W, LI Y J, REN K, et al. Research of mechanism in guanxikang anti-atherosclerosis based on regulation of microRNA-126 and VEC[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2019, 37(8): 1813-1818.
- [54] KONTOS C, EL BOUNKARI O, KRAMMER C, et al. Designed CXCR4 mimic acts as a soluble chemokine receptor that blocks atherogenic inflammation by agonist-specific targeting[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5981.
- [55] CIMEN I, NATARELLI L, ABEDI KICHI Z, et al. Targeting a cell-specific microRNA repressor of CXCR4 ameliorates atherosclerosis in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(720): ead3357.
- [56] WEBER C, NOELS H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [57] TILLMANN S, BERNHAGEN J, NOELS H. Arrest functions of the MIF ligand/receptor axes in atherogenesis[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 115.
- [58] KOENEN R R, WEBER C. Therapeutic targeting of chemokine interactions in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(2): 141-153.
- [59] LACY M, KONTOS C, BRANDHOFER M, et al. Identification of an Arg-Leu-Arg tripeptide that contributes to the binding interface between the cytokine MIF and the chemokine receptor CXCR4[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5171.
- [60] KARSHOVSKA E, WEBER C, VON HUNDELSHAUSEN P. Platelet chemokines in health and disease[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110(5): 894-902.
- [61] BLANCHET X, CESAREK K, BRANDT J, et al. Inflammatory role and prognostic value of platelet chemokines in acute coronary syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(6): 1277-1287.
- [62] WALSH T G, HARPER M T, POOLE A W. SDF-1 α is a novel autocrine activator of platelets operating through its receptor CXCR4[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(1): 37-46.
- [63] SHENKMAN B, BRILL A, BRILL G, et al. Differential response of platelets to chemokines: RANTES non-competitively inhibits stimulatory effect of SDF-1 α [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(1): 154-160.
- [64] LEBERZAMMER J, AGTEN S M, BLANCHET X, et al. Targeting platelet-derived CXCL12 impedes arterial thrombosis[J]. *Blood*, 2022, 139(17): 2691-2705.
- [65] DZAU V J, BRAUN-DULLAEUS R C, SEDDING D G. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies[J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1249-1256.
- [66] SHI W B, PEI H, FISCHER J J, et al. Neointimal formation in two apolipoprotein E-deficient mouse strains with different atherosclerosis susceptibility[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(11): 2008-2014.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 820 页)

- [43] 程慧娟, 陈永忠, 林倩倩, 等. 从 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路探讨健心颗粒对糖尿病心脏病大鼠心肌焦亡的影响[J]. *福建中医药*, 2023, 54(9): 56-59.
- CHENG H J, CHEN Y Z, LIN Q Q, et al. Effect of Jianxin granule on myocardial scorch death in rats with diabetes cardiomyopathy from NLRP3/Caspase-1/GSDMD signal pathway[J]. *Fujian J Tradit Chin Med*, 2023, 54(9): 56-59.
- [44] 冯祯祺. 基于 Nrf2/HO-1/NLRP3 信号通路的朝医方万金文武汤对糖尿病心脏病大鼠心肌保护作用的研究[D]. 延吉: 延边大学, 2022.
- FENG Z Q. Study on myocardial protective effect of Wanjin Wenwu decoction of the tradition Chinese korean medicine in diabetes cardiomyopathy rats based on Nrf2/HO-1/NLRP3 signaling pathway[D]. Yanji: Yanbian University, 2022.
- [45] 施凯佳, 罗 才, 赵阳阳, 等. 基于网络药理学和细胞学实验探讨黄芩对糖尿病心肌纤维化的保护作用及机制[J/OL]. *中国动脉硬化杂志*, 2024: 1-16 (2024-03-08) [2024-03-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.r.20240306.1036.012.html>.
- SHI K J, LUO C, ZHAO Y Y, et al. Protective effect and mechanism of Scutellariae radix on fibrosis in diabetic cardiomyopathy based on network pharmacology and cytology experiments[J/OL]. *Chin J Arterioscler*, 2024: 1-16 (2024-03-08) [2024-03-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.r.20240306.1036.012.html>.
- [46] SFLAKIDOU E, LEONIDIS G, FOROGLIOU E, et al. Recent advances in natural product-based hybrids as anti-canceragents[J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6632.
- (此文编辑 许雪梅)