

SDF-1/CXCR7 信号通路在缺血性心脏病中的作用机制与意义

张晨 张敏 蒋利

【摘要】 基质细胞源性因子-1(SDF-1)/CXC 趋化因子受体 7(CXCR7)信号通路参与血管新生和炎症反应,在缺血性心脏病的发生发展、缺血部位的血管新生和修复过程中起重要作用。激活此通路,可提高干细胞移植成活率,改善移植治疗的效果,进而可能促进干细胞移植用于缺血性心脏病的治疗。SDF-1/CXCR7 有望成为预防和治疗缺血性心脏病的新靶点。

【关键词】 基质细胞源性因子-1;CXC 趋化因子受体 7;血管新生;缺血性心脏病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.04.006

基质细胞衍生因子(SDF-1)又名趋化因子 12(CXCL12),早期研究发现其在免疫调节、炎症反应和肿瘤生长过程中起重要作用^[1],近年来发现 SDF-1 参与血管新生和心肌细胞修复的过程。目前已发现 SDF-1 有 2 个重要受体——CXC 趋化因子受体(CXCR)4 与 CXCR7,其中 CXCR7 属非经典受体,通过介导 SDF-1/CXCR7 复合物的吞噬和降解,调节胞外 SDF-1 水平并发挥作用^[2]。已有研究显示,CXCR7 对 SDF-1 的亲合力比 CXCR4 高 10 倍,且 CXCR7 的表达水平与缺血性心脏病的血管新生和心肌修复显著相关,故 SDF-1/CXCR7 通路在缺血性心脏病中可能发挥潜在的治疗作用。

1 血管内皮细胞源性血管新生治疗

血管内皮细胞(VEC)在缺血性心脏病的血管新生机制中处于核心地位。内皮细胞既是血管结构的重要组成部分,也是最主要的旁分泌源。CXCR7 对内皮细胞功能与行为的影响首先发现于肿瘤血管新生的过程。CXCR7 对体内肿瘤的血管形成是必需的,通过激活下游胞外信号调节激酶(ERK)、蛋白激酶 B(Akt)、核因子 κ B(NF- κ B)等信号通路,最终加快肿瘤血管生成和肿瘤的生长^[3-4]。

已有多项研究发现 CXCR7 在成熟的内皮细胞源性血管新生过程中起作用。Zhang 等^[5]发现 SDF-1 可激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 通路,并促进人脐静脉内皮细胞(HUVEC)管腔形成,

且 CXCR7 在 SDF-1 诱导 HUVEC 的极化和定向迁移中发挥关键作用。Manayski 等^[6]发现在流体剪切力作用于内皮细胞后 CXCR7 表达上调,进而诱导分化抑制因子-1(ID-1)表达,促进血管新生,CXCR7 还可在转录水平影响白细胞介素(IL)-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、血管内皮生长因子-C(VEGF-C)、胎盘生长因子(PIGF)等一系列炎症反应、血管生成相关的旁分泌因子的表达,并由此在更大范围内调节内皮炎性反应和内皮损伤修复。CXCR7 的表达受到血管内皮生长因子/钙调磷酸酶/活化 T 细胞核因子(VEGF/calcineurin/NFAT)信号通路的调节,而血管内皮细胞 VEGF 的分泌又受到 CXCR7 的影响,这提示 VEGF 和 CXCR7 之间是相互调节的^[7]。以上结果提示 SDF-1/CXCR7 通路对血管内皮细胞的生存、迁移、增殖起关键性的调节作用,是血管损伤后修复、血管新生过程中的重要因子,深入探索其作用机制对明确该通路的作用及探讨血管新生治疗靶点有重要意义。

内皮祖细胞(EPC)是缺血性心脏病治疗领域研究重点关注的细胞之一。当血管内皮损伤后,骨髓内 EPC 会被动员进入外周循环,到达损伤区域并增殖分化,最终参与修复损伤。早期 EPC 的迁移、黏附、再内皮化等功能发生异常已被视为缺血性心脏病发生发展的关键机制之一^[8]。因此,EPC 在缺血性心脏病治疗中具有重大的潜在应用价值。已有研究发现 SDF-1 对 EPC 的存活、黏附、迁移、分化和管腔形成能力具有显著的促进作用^[8]。

有关 CXCR4 和 CXCR7 在介导 EPC 源性血管新生过程中所起作用的研究结果并不一致。有作者报道阻滞 CXCR7 可阻断 SDF-1/CXCR4 介导下 EPC 对 HUVEC 的黏附能力以及其跨内皮迁移能力^[9],提示 CXCR7 可能是 SDF-1/CXCR4 通路发挥促黏附、促迁移作用的关键一环。但另一项研究显示 CXCR7 与 CXCR4 对 EPC 的迁移、黏附和管腔形成的作用缺一不可^[10]。因此, SDF-1/CXCR7 通路肯定参与 EPC 源性血管新生,但确切机制有待进一步明确。

有研究发现,将过表达 CXCR7 的 EPC 移植到糖尿病下肢缺血小鼠模型中,可显著加快其血流恢复的速度,且 SDF-1/CXCR7 可通过激活下游的 PI3K/转录因子 NF-E2 相关因子 2(Nrf2)通路,降低氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)对 EPC 造成的氧化应激并减少 EPC 的凋亡,促进其血管形成作用^[10]。这些结果表明通过上调 SDF-1/CXCR7 通路可以提高 EPC 移植效率,可能为治疗缺血性疾病提供潜在途径。

2 缺血性心脏病干细胞治疗

干细胞在组织再生修复中扮演着重要角色,已有研究显示 SDF-1/CXCR7 通路在干细胞分化、迁移、黏附等过程中发挥了重要的作用。

间充质干细胞(MSC)具有广泛的分化潜能,被认为是干细胞再生疗法中极有应用前景的细胞之一。在生理条件下,无论是脂肪、脐带或是骨髓来源的 MSC, SDF-1 均可促进 CXCR4 与 CXCR7 的表达,促进 MSC 的迁移、增殖和旁分泌功能,其中 CXCR4 主要介导 MSC 迁移,而 CXCR7 主要介导 MSC 增殖^[11]。研究还发现对 MSC 进行缺氧预处理可显著提高心肌梗死小鼠模型中移植 MSC 的存活率,其分子机制是通过提高 CXCR4 与 CXCR7 的表达,促进 MSC 迁移、黏附和归巢。小鼠缺血模型的研究进一步证实缺氧预处理主要通过 CXCR4 促进 MSC 的趋化功能,而通过 CXCR7 增加 MSC 的细胞活力^[12]。由此可见, SDF-1/CXCR7 轴是 MSC 存活、迁移、归巢乃至分泌血管生成因子的重要通路,可提高 MSC 在缺血缺氧局部的存活能力,改善 MSC 移植存活率及干细胞移植的疗效。研究证实心肌梗死小鼠模型在体 SDF-1/CXCR7 通路的上调可显著增加 MSC 移植后梗死灶内血管新生,降低梗死灶面积,加速心功能恢复^[13]。这提示激活 SDF-1/CXCR7 通路可以促进缺血性心脏病心肌修

复,改善干细胞移植治疗的疗效,具有潜在的应用前景。

对缺血性心脏病而言,人类诱导多能干细胞源性心肌细胞(hiPSC-CM)为实现心肌再生,修复梗死心肌,恢复心脏功能带来了希望^[14]。Ceholski 等^[15]发现 CXCR7 主要介导 hiPSC-CM 黏附、定植于损伤部位,而 CXCR4 主要介导 hiPSC-CM 自发性收缩与迁移。这提示激活 SDF-1/CXCR7 通路可增加 hiPSC-CM 在损伤部位的黏附与生存能力,提高移植成功率,从而提高 hiPSC-CM 移植治疗缺血性心脏病的疗效。

血管祖细胞(VPC)可迁移并增殖分化为内皮细胞、血管平滑肌细胞等多种不同类型的细胞,在血管重构中发挥重要作用。Issa Bhaloo 等^[16]发现 VPC 细胞群中 CXCR7 表达阳性的细胞数目显著多于 CXCR4 表达阳性的细胞(80.6% 对 1.24%),提示 VPC 主要通过 CXCR7 实现其功能。通过组织工程血管移植实验证明 DKK3/CXCR7 可促进 VPC 分化为血管平滑肌细胞,改善移植血管的连续性和同源性。目前 CXCR7 在 VPC 存活、黏附功能以及在缺血性心脏病再生修复治疗中的作用尚需进一步研究。

3 血小板调节对缺血性心脏病心肌修复治疗

血小板广泛地参与血管损伤后的修复及免疫调节,在缺血性心脏病的发生及转归过程中有重要作用。有研究发现急性冠脉综合征(ACS)患者体内血小板 CXCR7 表达量显著高于稳定性心绞痛患者,提示血小板可能通过激活 CXCR7 参与 ACS 病理过程^[17]。而在体外使用重组 SDF-1 刺激稳定型冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)与 ACS 患者的血小板,可显著提高其 TGF- β 1 表达量,这一作用可被 CXCR7 单克隆抗体削弱,提示血小板通过 TGF- β /CXCR7 通路参与缺血性心脏病患者的心肌再生修复过程^[18]。但目前仍然缺少足够的在体试验阐明血小板中 SDF-1/CXCR7 通路的激活对缺血性心脏病的最终影响。

4 动脉粥样硬化治疗

Chatterjee 等^[19]发现在 SDF-1 促进血小板对 ox-LDL 摄取与转化的过程中, CXCR7 的表达升高,而 CXCR4 表达降低。这提示 SDF-1/CXCR7 和 SDF-1/CXCR4 两条通路在调节血小板摄取、转化 ox-LDL 中作用是不同的,上调 CXCR7 可能促进血小板对 ox-LDL 的摄取与转化。

Li 等^[20]发现 CXCR7 条件性敲除鼠的颈动脉内膜损伤后新生内膜面积、局部巨噬细胞聚集量以及血清总胆固醇和三酰甘油水平均显著升高,抑制 SDF-1/CXCR7 通路可促进内脏脂肪组织对极低密度脂蛋白的摄取,激活 SDF-1/CXCR7 通路可降低脂质沉积、斑块形成及巨噬细胞聚集。这提示激活 SDF-1/CXCR7 通路可以抑制动脉粥样硬化的形成。

5 临床研究进展

有临床试验显示出 SDF-1 对心脏功能的保护作用。Penn 等^[21]的研究显示,17 例缺血性心脏病患者接受了 SDF-1 治疗,4 个月后患者心力衰竭症状、生活质量均有显著改善,且疗效可维持至 12 个月后试验结束。虽然该研究规模较小,但是提示激活 SDF-1 及其受体通路对缺血性心脏病具有治疗价值。

多项研究发现 ACS 患者循环中血小板源性的 CXCR7 水平显著升高。与稳定型冠心病患者相比,ACS 患者的血小板 SDF-1 的受体 CXCR4 水平没有显著变化,而受体 CXCR7 水平明显升高,且其水平升高患者 PCI 术后 3 个月左室射血分数显著改善,表明血小板 SDF-1/CXCR7 通路激活可能促进 ACS 患者心肌修复^[17]。另一项研究显示,稳定型冠心病患者和 ACS 患者中,CXCR4 与 CXCR7 均是外周血小板 TGF- β 1 表达水平的独立预测因子,而 TGF- β 1 是公认的心肌损伤修复的关键因子之一。尽管这两项研究结论并不完全一致,但 SDF-1/CXCR7 通路参与心肌梗死后心肌损伤修复及心功能恢复是肯定的,提示激活 SDF-1/CXCR7 通路对改善缺血性心脏病预后具有一定的临床意义。

6 小结

SDF-1/CXCR7 通路对多种细胞的功能均有调节作用。激活此通路可以抑制动脉粥样斑块形成,促进血管新生,增强心肌损伤修复,改善心脏功能,有利于多种干细胞的生存、迁移、归巢,提高干细胞移植成功率和疗效,因此,在缺血性心脏病治疗中有重要的应用前景。

参 考 文 献

[1] Berahovich RD, Zabel BA, Lewen S, et al. Endothelial expression of CXCR7 and the regulation of systemic CXCL12 levels[J]. *Immunology*, 2014, 141(1):111-122.

[2] Luker KE, Steele JM, Mihalko LA, et al. Constitutive and chemokine-dependent internalization and recycling of CXCR7 in breast cancer cells to degrade chemokine ligands [J]. *Oncogene*, 2010, 29(32):4599-4610.

[3] Zhao K, Yao Y, Luo X, et al. LYG-202 inhibits activation of endothelial cells and angiogenesis through CXCL12/CXCR7 pathway in breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(4): 588-600.

[4] Zheng K, Li HY, Su XL, et al. Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29:31.

[5] Zhang M, Qiu L, Zhang Y, et al. CXCL12 enhances angiogenesis through CXCR7 activation in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8289.

[6] Manayski Y, Doddaballapur A, Hu J, et al. Laminar flow and Klf2 regulate the paracrine activity of endothelial cells by modulating the balance of CXCR4 versus CXCR7 expression [J]. *Circulation*, 2014, 130(Suppl 2):18448.

[7] Suehiro J, Kanki Y, Makihara C, et al. Genome-wide approaches reveal functional vascular endothelial growth factor (VEGF)-inducible nuclear factor of activated T cells (NFAT) c1 binding to angiogenesis-related genes in the endothelium[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(42):29044-29059.

[8] Zhang XY, Su C, Cao Z, et al. CXCR7 upregulation is required for early endothelial progenitor cell-mediated endothelial repair in patients with hypertension [J]. *Hypertension*, 2014, 63(2):383-389.

[9] Yan X, Cai S, Xiong X, et al. Chemokine receptor CXCR7 mediates human endothelial progenitor cells survival, angiogenesis, but not proliferation [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(4):1437-1446.

[10] Dai X, Tan Y, Cai S, et al. The role of CXCR7 on the adhesion, proliferation and angiogenesis of endothelial progenitor cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(6): 1299-1309.

[11] Li Q, Zhang A, Tao C, et al. The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in biological behaviors of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(3):675-680.

[12] Liu H, Liu S, Li Y, et al. The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in the therapeutic effects of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells for renal ischemia/reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34608.

[13] Yang LX, Wei CL, Guo ML, et al. Improvement of therapeutic effects of mesenchymal stem cells in myocardial infarction through genetic suppression of microRNA-142[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49):85549-85558.

[14] Shiba Y, Gomibuchi T, Seto T, et al. Allogeneic transplantation of iPSC cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts[J]. *Nature*, 2016, 538(7625):388-391.

[15] Ceholski DK, Tumbull IC, Jarrah AA, et al. A unique network involving CXCR4 and CXCR7 coordinates cardiac lineage specification and mobilization of induced pluripotent stem cells[J]. *Circulation*, 2016, 134(Suppl 1):13277.

[16] Issa Bhaloo S, Wu Y, Le Bras A, et al. Binding of

Dickkopf-3 to CXCR7 enhances vascular progenitor cell migration and degradable graft regeneration[J]. Circ Res, 2018, 123(4):451-466.

[17] Rath D, Chatterjee M, Borst O, et al. Expression of stromal cell-derived factor-1 receptors CXCR4 and CXCR7 on circulating platelets of patients with acute coronary syndrome and association with left ventricular functional recovery[J]. Eur Heart J, 2014, 35(6):386-394.

[18] Rath D, Chatterjee M, Holtkamp A, et al. Evidence of an interaction between TGF- β 1 and the SDF-1/CXCR4/CXCR7 axis in human platelets[J]. Thromb Res, 2016, 144:79-84.

[19] Chatterjee M, Rath D, Schlotterbeck J, et al. Regulation of oxidized platelet lipidome: implications for coronary artery

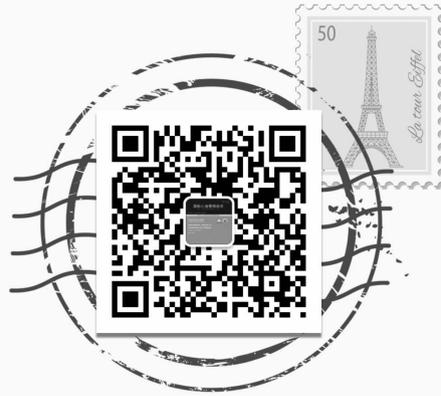
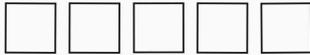
disease[J]. Eur Heart J, 2017, 38(25):1993-2005.

[20] Li X, Zhu M, Penfold ME, et al. Activation of CXCR7 limits atherosclerosis and improves hyperlipidemia by increasing cholesterol uptake in adipose tissue[J]. Circulation, 2014, 129(11):1244-1253.

[21] Penn MS, Mendelsohn FO, Schaer GL, et al. An open-label dose escalation study to evaluate the safety of administration of nonviral stromal cell-derived factor-1 plasmid to treat symptomatic ischemic heart failure[J]. Circ Res, 2013, 112(5):816-825.

(收稿:2019-01-29 修回 2019-05-07)

(本文编辑:丁媛媛)



欢迎关注《国际心血管病杂志》公众号!