

基质细胞衍生因子-1 的介导机制及 心血管疾病干细胞治疗

李雅彬综述 唐俊明审校

【摘要】 目前利用干细胞治疗心血管疾病一个更好的治疗策略就是利用细胞因子动员自体骨髓源干细胞(BMDCs)进入外周血并迁移到心肌梗死部位再生修复受损的心脏。其中一个关键环节就是动员 BMDCs 靶向迁移到心肌梗死部位。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及其配体 CXC 型趋化因子受体 4(CXCR4)所构成的 SDF-1/CXCR4 轴具有调控干细胞迁移及归巢的作用。近来,国内外以 SDF-1/CXCR4 轴为靶点探索 SDF-1 介导的干细胞动员迁移到损伤组织部位作了大量研究。该文就 SDF-1/CXCR4 轴在干细胞动员迁移到损伤部位修复受损的组织器官,尤其 SDF-1/CXCR4 轴介导的干细胞治疗心血管疾病的前景简要综述。

【关键词】 干细胞;基质细胞衍生因子-1;血管新生;迁移;心肌梗死

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.01.013

心肌梗死等心血管疾病是一种严重威胁人类生命健康的疾病。近年研究表明外周/骨髓源干细胞(bone marrow derived-stem cells, BMDCs)治疗心肌梗死是一种很有前景的治疗选择。大多数学者采用心肌梗死部位局部注射、冠脉内、静脉注射移植 BMDCs,发现移植的干细胞通过分化为内皮细胞和心肌样细胞等改善心脏的血液供应和功能^[1]。由于上述治疗方案中 BMDCs 的抽取和移植等操作中的侵害性损伤以及体外干细胞培养污染等问题;同时上述的研究提示通过血管途径移植的干细胞可以迁移到心肌梗死部位参与修复受损的心脏。因此有学者提出一个更好的治疗策略:即利用细胞因子动员自体 BMDCs 进入外周血并迁移到心肌梗死部位再生修复受损的心脏。而已知粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)具有动员骨髓源造血干细胞(HSC)

进入外周血的作用^[2]。进入外周血的 BMDCs 如何迁移至心肌梗死的部位,人们从基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及其配体 CXC 型趋化因子受体(CXCR4)所构成的 SDF-1/CXCR4 轴在 HSC 动员迁移到骨髓中的作用获得启发,研究了 SDF-1/CXCR4 轴在组织损伤修复中的作用。就目前的研究认为:SDF-1/CXCR4 轴介导的干细胞动员迁移到组织损伤部位涉及以下几个环节:(1)干细胞离开骨髓环境进入循环;(2)随着血液循环到达损伤组织部位;(3)黏附到损伤组织部位;(4)栖息于损伤组织;(5)在损伤组织部位增殖分化^[3]。本文就 SDF-1/CXCR4 轴在治疗心血管疾病中的研究进展作一综述。

1 骨髓是机体最大的各种组织干细胞库

骨髓是机体最大的干细胞池,以前的研究证实骨髓包含 HSC、内皮祖细胞(EPC)、间充质干细胞(MSC)。而近来研究发现骨髓存在心脏干细胞、神经干细胞、上皮干细胞、肝干细胞等多种组织特异的干细胞。并且这些干细胞都表达 CXCR4^[3]。在正常的生理状态下,骨髓中的干细胞大部分处于静止期,外周血中的干细胞数目较少。当利用 G-CSF 等可动员 HSC 等干细胞进入外周血。外周血中的干细胞数目明显增加^[4]。当组织损伤如心肌梗死、

基金项目:国家自然科学基金(30700306),邵阳医学院大学生科研项目,湖北省卫生厅(JX3B29),湖北省自然科学基金(2005ABA079)

作者单位:442000 湖北,邵阳医学院附属人民医院临床医学研究所

通讯作者:唐俊明, E-mail: tangjm416@163.com.

脑缺血、肾脏损伤、肝脏损伤、血管损伤等情况下外周血中的干细胞数目明显增多^[4-6]。可见 BMDCs 是机体最大的各种组织干细胞库,在维持机体正常的生理功能如:造血功能等以及修复损伤的组织发挥了重要作用。

2 SDF-1/CXCR4 轴调控骨髓动员迁移

1997 年, Aiuti 首次发现 SDF-1 α 是 HSCs 的趋化因子, HSCs 能沿 SDF-1 α 浓度梯度向骨髓迁移实现归巢, 并且 SDF-1 α 及其受体 CXCR4 的交互作用在造血干细胞对已知趋化因子的迁移反应中起关键作用; 同时, SDF-1 α 在骨髓动员中也发挥了重要作用, 一方面, 外周血中 SDF-1 α 的浓度增加可直接有效地诱导骨髓动员; 另一方面, 在 G-CSF 动员骨髓的过程中, G-CSF 主要间接通过降低骨髓中 SDF-1 α 的浓度和上调造血干/祖细胞 CXCR4 的表达诱导骨髓动员。而且动员的 HSCs 表达 CXCR4 水平的高低与其动员的效率密切相关。可见, SDF-1 α 及其受体 CXCR4 是 HSCs 动员、迁移归巢到骨髓所必须的信号分子。这为临床骨髓移植治疗血液肿瘤疾病所要求的 HSCs 被充分动员到外周血以解决干/祖细胞供源以及干细胞移植后能否顺利归巢植入奠定基础^[7, 8]。

正是鉴于 SDF-1/CXCR4 轴在 HSCs 迁移归巢到骨髓中的重要作用, 有学者探索了 SDF-1/CXCR4 轴介导的 HSCs 在肝损伤、肾缺血、脑缺血等疾病模型中的作用, 研究发现组织损伤后 SDF-1 表达上调, 并以此调控 HSCs 迁移到损伤部位参与损伤组织的再生修复。因此, 从干细胞在骨髓、外周血及组织器官之间的迁移关系这一角度出发, 探寻调控干细胞在骨髓、外周血及心脏之间的迁移提供了新的实验依据, 并扩展了 SDF-1 潜在的临床应用^[4, 5, 9]。

近年来, 许多学者研究 SDF-1/CXCR4 轴介导的 HSCs 动员迁移的信号分子机制发现: 利用 PI-3K-AKT 途径抑制剂 Ly290042 或渥漫青霉素 (wortmannin) 等时可明显抑制 HSCs 的迁移。此外, SDF-1/CXCR4 轴介导的 HSCs 动员迁移还受到如 MAPKp42/44 等其他信号转导通路的影响^[10]。尤其最近研究发现 PKC ζ 在 HSC 迁移过程中发挥了重要作用^[11]。

3 SDF-1/CXCR4 轴介导干细胞的黏附

循环干细胞要迁移到损伤组织部位首先必须黏附到其将迁移到的组织内膜上。SDF-1 介导的干细胞黏附到纤维连接蛋白、基质、内皮细胞上主要通过激活干细胞表面的整合素等黏附分子而不是增加黏附分子的表达。研究发现一方面 SDF-1 激活了 HSC 表面的 LFA-1、VLA-4、VLA-5, 而激活的黏附分子又通过 VLA-4/VCAM-1、LFA-1/ICAM-1 等之间的交互作用促进了 HSC 黏附和迁移^[12]; 另一方面, L-选择素等黏附分子的激活通过增加干细胞表面 CXCR4 的表达水平而增强 HSC 的迁移能力^[13]。可见, SDF-1/CXCR4 轴与黏附分子之间的相互作用直接调控干细胞黏附到哪个相应的组织器官。

4 SDF-1/CXCR4 轴介导的干细胞跨越内皮屏障

循环干细胞要迁移到损伤组织部位除了上述所阐述的必须黏附到其将迁移到的组织内膜上外, 还必须跨越内皮屏障才能够迁移到损伤组织部位。研究发现 SDF-1/CXCR4 轴通过激活 NF- κ B 而促进了基质金属蛋白酶 (MMPs)、一氧化氮 (NO)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等。而 HSC 释放的 MMPs、NO、VEGF 等又参与了 HSC 的跨内皮屏障的过程^[14-16]。此外, Netelenbos 等^[17]通过研究 SDF-1/CXCR4 轴诱导的体外迁移实验证实, 内皮细胞表面的蛋白聚糖直接参与了骨髓基质中 SDF-1 浓度梯度的形成, 并最终促进了 HSC 的迁移及归巢^[17]。

5 SDF-1/CXCR4 轴介导的干细胞增殖分化

动员、迁移到损伤组织部位的循环干细胞最终要么在心肌梗死环境凋亡; 要么在损伤组织环境通过增殖分化为心肌细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞等修复受损的心脏。前者研究表明在缺血缺氧的环境下干细胞通过 caspase-8 途径凋亡; 后者在心肌梗死后释放的细胞因子、细胞与细胞直接接触等作用下增殖分化^[1, 4]。从 SDF-1 对 HSC 增殖分化的研究认识到, SDF-1 对 HSC 的增殖、生存能力的调节主要通过 PI-3K-AKT 途径, 此外 MAPKp42/44 等其他信号转导通路也可能参与其中^[18, 19]。而 SDF-1 在正常心肌组织低表达, 心肌组织损伤后表达上调。高表达的 SDF-1 对表达 SDF-

1 的淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞产生趋化作用,使其向损伤部位聚集进一步增加了心肌梗死区域 SDF-1 的水平。基质细胞、内皮细胞可持续合成分泌 SDF-1,在缺氧缺血的诱导下,不仅 VEGF 出现高表达,SDF-1 的表达也明显升高,而 SDF-1 表达增高的趋势明显高于 VEGF,提示 SDF-1/CXCR4 与 VEGF 存在着某种相关性^[20]。Salvucci 等^[21]研究发现 SDF-1 能调节内皮细胞的迁移及其血管的新生。VEGF 能够诱导内皮细胞表达 CXCR4,而 SDF-1 能促进内皮细胞表达 VEGF。通过阻断 SDF-1/CXCR4 的功能,可抑制 VEGF 依赖的血管形成。这些结果表明,VEGF、SDF-1/CXCR4 作用环在调节血管新生的过程中具有重要作用。Hiasa 等^[22]在缺血下肢局部注射 SDF-1 后,发现不仅移植的 EPCs 大量聚集在损伤部位,而且损伤部位毛细血管密度和血液供应明显增加,这些效应可被 VEGF-R 或 NO 合酶抑制剂所阻断。因此,SDF-1/CXCR4 轴介导的血管新生,一方面直接通过促进循环干细胞迁移到血管组织部位,另一方面通过促进细胞释放 VEGF 等促血管生长因子。但是 SDF-1 对心肌细胞的直接作用,或对梗死心肌的直接作用目前还不很清楚。

6 SDF-1/CXCR4 轴介导的干细胞治疗心血管疾病的前景

心肌组织损伤后,外周血中循环干细胞数目明显增多。外周血中的循环干细胞随着血液循环可到达各个组织器官。而最终会在哪个组织器官栖息、增殖分化就目前的研究发现与 SDF-1/CXCR4 轴的作用有关。由于 SDF-1 能特异地对 CXCR4 阳性细胞产生趋化反应,因此表达 CXCR4 的干细胞就能够沿着 SDF-1 α 的浓度梯度迁移实现迁移归巢过程。G-CSF 是临床最常用的骨髓动员剂。研究发现 G-CSF 动员 HSC 的同时,也能动员 MSC。EPC 和 HSC 共同存在于 Lin⁻/c-kit⁺ 细胞群体中,所以动员 HSC 的同时也动员了 EPC^[4]。Brunner 等^[23]在急性心肌梗死小鼠模型注射 SCF 和 G-CSF,发现外周血干细胞数量显著增高,实验组小鼠较对照组存活时间长,心功能明显改善,实验组小鼠心肌梗死部位有新生心肌细胞和内皮细胞。Aicher 等^[24]利用 G-CSF 在体内、体外均可以促进

EPC 的增殖和迁移,从而增加缺血组织的血管新生。Askari 等^[25]在心肌梗死 2 d 后外周注射 G-CSF 进行骨髓动员,检测发现有 HSC 迁移到心肌梗死部位,心脏功能部分改善,认为是 HSC 的成心肌、成血管的作用。虽然骨髓源 MSC 体内外实验已经证实具有向心肌细胞分化的潜能以及 MSC 移植通过成心肌、成血管的作用改善了心脏的功能,但是 G-CSF 是否动员 MSC 迁移到梗死部位发挥作用还不清楚。尽管如此,目前多数学者还是认为 G-CSF 动员 BMDCs 与 BMDCs 移植治疗心肌梗死,其有效的细胞成分基本相同^[26]。而且心肌梗死后释放的 G-CSF 等细胞因子也是通过 SDF-1/CXCR4 轴动员 BMDCs 迁移到梗死部位分化心肌细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞而改善心脏的功能^[4,20]。而 Abbott 等^[27]研究发现心肌梗死部位注射 Ad-SDF-1 后 SDF-1 高表达诱导 Lin⁻骨髓细胞迁移聚集到心肌梗死部位,而在非缺血梗死心脏注射 Ad-SDF-1 后 SDF-1 高表达并未发现 Lin⁻骨髓细胞迁移聚集到心肌部位。提示心肌梗死后释放的 MMPs、VEGF、G-CSF 等所构成的心肌梗死环境对于 SDF-1/CXCR4 轴介导的干细胞迁移到损伤部位具有重要作用^[4,28,29]。

综上所述,SDF-1/CXCR4 轴在 HSCs、EPCs 迁移到心肌梗死部位的过程中发挥主要作用,是迁移过程所必须的信号分子。这将为以 SDF-1/CXCR4 轴介导的干细胞治疗心血管疾病开辟新的治疗靶点。

参考文献

- [1] Hare JM, Chaparro SV. Cardiac regeneration and stem cell therapy[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2008, 13 (5): 536-542.
- [2] Takano H, Ohtsuka M, Akazawa H, et al. Pleiotropic effects of cytokines on acute myocardial infarction; G-CSF as a novel therapy for acute myocardial infarction[J]. Curr Pharm Des, 2003, 9(14): 1121-1127.
- [3] Ratajczak MZ, Kucia M, Reza R, et al. Stem cell plasticity revisited: CXCR4-positive cells expressing mRNA for early muscle, liver and neural cells "hide out" in the bone marrow [J]. Leukemia, 2004, 18(1): 29-40.
- [4] Vandervelde S, van Luyn MJ, Tio RA, et al. Signaling factors in stem cell-mediated repair of infarcted myocardium[J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 39(2): 363-376.
- [5] Dalakas E, Newsome PN, Harrison DJ, et al. Hematopoietic stem cell trafficking in liver injury [J]. FASEB J, 2005, 19

- (10);1225-1231.
- [6] Claps CM, Corcoran KE, Cho KJ, et al. Stromal derived growth factor-1alpha as a beacon for stem cell homing in development and injury [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2005, 2(4): 319-329.
 - [7] Aiuti A, Webb IJ, Bleul C, et al. The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34+ hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34+ progenitors to peripheral blood [J]. *J Exp Med*, 1997, 185(1):111-120.
 - [8] Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4 [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(7): 687-694.
 - [9] Shyu WC, Lee YJ, Liu DD, et al. Homing genes, cell therapy and stroke[J]. *Front Biosci*, 2006, 11:899-907.
 - [10] Ganju RK, Brubaker SA, Meyer J, et al. The α -chemokine stromal cell-derived factor-1 α binds to the transmembrane G-protein-coupled CXCR-4 receptor and activates multiple signal transduction pathways [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(36): 23169-23175.
 - [11] Petit I, Goichberg P, Spiegel A, et al. Atypical PKC-zeta regulates SDF-1-mediated migration and development of human CD34+ progenitor cells [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(1):168-176.
 - [12] Peled A, Kollet O, Ponomaryov T, et al. The chemokine SDF-1 activates the integrins LFA-1, VLA-4, and VLA-5 on immature human CD34(+) cells: role in transendothelial/stromal migration and engraftment of NOD/SCID mice[J]. *Blood*, 2000, 95(11):3289-3296.
 - [13] Ding Z, Issekutz TB, Downey GP, et al. L-selectin stimulation enhances functional expression of surface CXCR4 in lymphocytes; implications for cellular activation during adhesion and migration[J]. *Blood*, 2003, 101(11):4245-4252.
 - [14] Avecilla ST, Hattori K, Heissig B, et al. Chemokine-mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis[J]. *Nat Med*, 2004, 10(1):64-71.
 - [15] Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche [J]. *Cell*, 2004, 116(6): 769-778.
 - [16] Janowska-Wieczorek A, Marquez LA, Dobrowsky A, et al. Differential MMP and TIMP production by human marrow and peripheral blood CD34(+) cells in response to chemokines[J]. *Exp Hematol*, 2000, 28(11):1274-1285.
 - [17] Netelenbos T, Zuijderduijn S, Van Den Born J, et al. Proteoglycans guide SDF-1-induced migration of hematopoietic progenitor cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 72(2):353-362.
 - [18] Vlahakis SR, Villasis-Keever A, Gomez T, et al. G protein-coupled chemokine receptors induced both survival and apoptotic signaling pathways[J]. *J Immunol*, 2002, 169(10): 5546-5554.
 - [19] Majka M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J, et al. Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34(+) cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner [J]. *Blood*, 2001, 97(10): 3075-3085.
 - [20] Jin DK, Shido K, Kopp HG, et al. Cytokine-mediated deployment of SDF-1 induces revascularization through recruitment of CXCR4+ hemangiocytes [J]. *Nat Med*, 2006, 12(5): 557-67.
 - [21] Salvucci O, Yao L, Villalba S, et al. Regulation of endothelial cell branching morphogenesis by endogenous chemokine stromal-derived factor-1 [J]. *Blood*, 2002, 99(8): 2703-2711.
 - [22] Hiasa K, Ishibashi M, Ohtani K, et al. Gene transfer of stromal cell-derived factor-1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization [J]. *Circulation*, 2004, 109(20):2454-2461.
 - [23] Brunner S, Engelmann MG, Franz WM. Stem cell mobilisation for myocardial repair [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2008, 8(11):1675-1690.
 - [24] Aicher A, Zeiher AM, Dimmeler S. Mobilizing endothelial progenitor cells [J]. *Hypertension*, 2005, 45(3):321-325.
 - [25] Askari AT, Unzek S, Popovic ZB, et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in 'ischemic cardiomyopathy' [J]. *Lancet*, 2003, 362(9385):697-703.
 - [26] 唐俊明, 王家宁. 粒系集落刺激因子动员骨髓源干细胞治疗心血管疾病的研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2007, 34(1): 27-30.
 - [27] Abbott JD, Huang Y, Liu D, et al. Stromal cell-derived factor-1alpha plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury [J]. *Circulation*, 2004, 110(21): 3300-3305.
 - [28] Tang J, Wang J, Kong X, et al. Vascular endothelial growth factor promotes cardiac stem cell migration via the PI3K/Akt pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(20):3521-3531.
 - [29] Tang J, Wang J, Song H, et al. Adenovirus-mediated stromal cell-derived factor-1 alpha gene transfer improves cardiac structure and function after experimental myocardial infarction through angiogenic and antifibrotic actions [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, [Epub ahead of print]

(收稿:2009-09-27 修回:2009-12-21)

(本文编辑 金谷英)