

# SDF-1-CXCR4 轴在心肌损伤与修复中的作用

李 瑾 于 波

**【摘要】** SDF-1-CXCR4 轴在多种生理和病理过程中,特别在组织损伤与修复时,干细胞动员和归巢中起到关键作用。把 SDF-1-CXCR4 轴与干细胞结合将为心脏病的细胞治疗提供一个新的途径。

**【关键词】** SDF-1; CXCR4; 干细胞; 心肌损伤

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.03.013

心脏病是全球范围内主要的致死原因之一。目前临床广泛应用的药物治疗以及介入治疗手段主要是以改善症状、防止心血管事件再次发生、改善长期生存率为目的。由于心肌没有再生能力,这些方法不能修复或者替换受损心肌及瘢痕组织,其治疗作用有限。

近年来研究显示,细胞归巢信号的激活可以促使干细胞靶向移植到受损心肌,从而有望成为一种治疗选择。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及其受体 CXCR4 趋化因子受体 4(CXCR4)的作用格外引人注目,它可以促进骨髓干细胞归巢到血管及心脏损伤处,在调节心肌缺血损伤修复过程中具有重要作用<sup>[1]</sup>。

## 1 SDF-1-CXCR4 轴概述

SDF-1 是 CXC 家族的小分子趋化因子,在很多组织和器官中都有表达,特别是骨髓、淋巴结、肝脏、肾脏和中枢神经系统等,心肌上也有 SDF-1 的表达<sup>[2]</sup>。其 N 末端可以连接与激活跨膜的 G 蛋白偶联受体<sup>[3]</sup>。CXCR4 是 SDF-1 最主要也是目前研究最多的受体,其在多种类型的细胞表面都有表达,如血细胞(淋巴细胞、单核细胞等)、造血干细胞、胚胎干细胞等<sup>[4]</sup>。SDF-1-CXCR4 轴广泛参与从胚胎发育到出生后的各个重要生理过程,在胚胎发育、细胞趋化、损伤后干细胞的聚集和再分布中都发挥着关键作用<sup>[5]</sup>。

SDF-1-CXCR4 轴的一个主要作用就是调节干细胞的动员,干细胞迁移与 SDF-1 浓度梯度的趋化作用密切相关。生理状态下,骨髓中的缺氧环境使骨髓内皮细胞中 SDF-1 持续表达。在内稳态平衡

的条件下,除了少量的造血干细胞持续地由骨髓释放入外周血循环之外,大部分干细胞在高水平表达的 SDF-1 支持下保留在骨髓中。降低骨髓内 SDF-1 的浓度或提高骨髓外 SDF-1 的浓度,所产生的骨髓内外 SDF-1 浓度梯度可以促进骨髓造血干细胞动员入外周血,再移向靶器官。当 SDF-1 或 CXCR4 被阻断后,这种定向迁移也被阻断<sup>[6]</sup>。

## 2 SDF-1-CXCR4 轴与组织损伤和修复

SDF-1-CXCR4 轴参与多种疾病的发生与发展,包括白血病、肿瘤、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染<sup>[7]</sup>、风湿性关节炎<sup>[8]</sup>、肝病、肾病及一些自身免疫性疾病。SDF-1-CXCR4 轴在损伤和组织修复中的关键作用之一就是启动干细胞归巢。当损伤发生后,SDF-1 水平上调,并从损伤组织中快速释放,形成 SDF-1 的浓度梯度,促使干细胞动员并迁移到损伤组织。干细胞可能通过修复<sup>[9]</sup>和旁分泌<sup>[10]</sup>双重作用保护缺血组织。SDF-1 与其特异性受体 CXCR4 相互作用后,下游信号分子被激活,包括蛋白激酶 C(PKC)、磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶(PI3K/Akt)、信号接头蛋白 c(Crk)、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK-1/2)等,这些下游信号分子可以调节细胞迁移、细胞骨架重构以及细胞外基质细胞黏附,参与到干细胞黏附、存活、增殖的各个步骤<sup>[11]</sup>。在缺血、缺氧条件下,过表达 CXCR4 的间充质干细胞(MSC)释放基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9<sup>[12]</sup>,协助细胞穿过梗死区域,从而减少疤痕形成、改善心功能。SDF-1 同样引起干细胞在梗死区域的聚集,促进血管形成<sup>[13]</sup>,这在下肢缺血损伤模型中得以证明<sup>[14]</sup>。

## 3 SDF-1-CXCR4 轴与心肌损伤与修复

### 3.1 心肌损伤后 SDF-1-CXCR4 轴的表达

SDF-1-CXCR4 信号轴在损伤和组织修复中有

作者单位:150086 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科,心肌缺血省部共建教育部重点实验室

通信作者:于 波,Email:yubodr@163.com

关键作用。在冠状动脉闭塞后, SDF-1 $\alpha$  在心脏特别是在梗死区边缘中表达上调, 并募集多种干细胞到梗死心脏<sup>[12,13]</sup>。这与心肌组织缺血后急剧下降的氧张力密切相关: 低氧诱导心肌组织中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) 的表达, 上调 SDF-1 $\alpha$  表达。利用 CXCR4 受体拮抗剂 AMD3100 等可以阻断由于 SDF-1 $\alpha$  增高而产生的心脏保护作用<sup>[15]</sup>。SDF-1 的表达水平于急性心肌梗死后短暂升高、再下降, 在 24~48 h 达到高峰, 在心肌梗死后 7 d 内回到正常水平<sup>[12]</sup>。虽然 SDF-1 在心肌梗死后的降解过程仍不明确, 但很可能与 CD26/ 二肽酰多肽酶 IV (CD26/DPP IV) 对 SDF-1 N 末端的裂解作用有关<sup>[16]</sup>。Zaruba 等<sup>[16]</sup>利用 CD26 基因敲除小鼠的体外对照试验证明了 CD26/DPP IV 对 SDF-1 有降解作用。此外, 虽然在缺血心肌中 SDF-1 表达是至关重要的, 然而血清 SDF-1 $\alpha$  水平的作用仍未有定论。Chang 等<sup>[17]</sup>报道急性心肌梗死患者与正常人的血清 SDF-1 $\alpha$  水平无明显差异, 但是病情差的患者相比于稳定患者和正常人, 血浆 SDF-1 $\alpha$  水平显著升高, 增高的血浆 SDF-1 $\alpha$  水平与循环干细胞数量的升高相关。

### 3.2 SDF-1-CXCR4 轴与心脏病的干细胞治疗

近年来, 越来越多的体内、体外实验研究显示 SDF-1-CXCR4 轴在心肌损伤后的心肌存活、新血管形成、逆转心室重构、改善心脏功能中的重要作用, 一系列的临床试验也在开展。

Askari 等<sup>[1]</sup>最早用干预 SDF-1-CXCR4 轴的方法使干细胞靶向迁移到缺血心脏。SDF-1 过表达可能通过两个独立的机制起作用: (1) 增加功能性 SDF-1 $\alpha$  的数量, 从而提高干细胞的归巢。干细胞会分泌前血管生成因子和抗凋亡生长因子包括血管内皮生长因子、干细胞生长因子、胰岛素样生长因子或 SDF-1 等, 且 c-kit<sup>+</sup> 细胞与血管内皮生长因子的协同作用还可以刺激内皮细胞分化<sup>[18]</sup>。(2) SDF-1 与 CXCR4 相互作用激活内皮细胞和心肌内的蛋白激酶 B/Akt(PKB/Akt) 通路, 从而促进新生血管生成和减少凋亡<sup>[19]</sup>。此外, SDF-1-CXCR4 轴可能与内生性谱系抗原阴性/酪氨酸激酶受体阴性 (Lin<sup>-</sup>/c-kit<sup>-</sup>) 心肌干细胞的募集有关<sup>[20]</sup>, 后者可以向内皮细胞、平滑肌和心肌分化。需要特别指出的是, 心肌梗死后干细胞迁移起到的心肌修复作用可以被 AMD3100 阻断, 说明 CXCR4<sup>+</sup> 干细胞的募集在减轻缺血性心肌病中起到关键作用<sup>[15]</sup>。

然而, SDF-1 蛋白极易水解, 限制了它的应用。因此, 一些实验就针对防止 SDF-1 的水解而开展。

干预 CXCR4 表达和功能的实验也在开展。缺氧预处理后的心肌来源的 Lin<sup>-</sup>/c-kit<sup>+</sup> 干细胞表面 CXCR4 表达上调, 增加了其在缺血心肌中的募集, 从而减少了心肌梗死后的梗死面积, 改善了心脏功能<sup>[20]</sup>。通过移植过表达 CXCR4 的间充质干细胞也可以改善心脏功能, 逆转心肌梗死后的心室重构<sup>[21]</sup>。Shiba 等<sup>[22]</sup>将培养后 CXCR4 表达上调的骨髓衍生细胞移植入缺血组织, 发现血管生成增加, 且组织中血流恢复。此外, 一些因子例如 G-CSF、促红细胞生成素等也参与 CXCR4<sup>+</sup> 细胞从骨髓中动员到外周血的过程中, 并对梗死心肌修复起作用<sup>[15,23]</sup>。所以, 通过修饰 CXCR4 表达可能可以提高血管干细胞的归巢能力, 从而参与缺血心肌的修复。

虽然 SDF-1-CXCR4 轴在缺血后的再血管化和功能恢复中起到重要作用, 但是也有一些研究显示了相反的结果。Chen 等<sup>[24]</sup>的缺血再灌注损伤的模型研究显示, CXCR4 受体过表达增加疤痕面积, 其原因可能与其募集炎性细胞和纤维细胞有关。此外, 在心肌梗死模型中, SDF-1 显示出对左室功能起到负性肌力作用<sup>[5]</sup>。Pyo 等<sup>[25]</sup>报道 SDF-1 $\alpha$  信号轴引起了心肌收缩力和心脏功能的下降。CXCR4 受体拮抗剂 AMD3100 却增加了 c-kit<sup>+</sup> 心肌干细胞的数量并改善了心脏功能<sup>[26]</sup>。

随着干细胞领域研究的发展, 心肌再生已不是激进的想法, 各种来源的干细胞已经广泛应用到心脏病治疗的基础和早期临床试验中。然而 SDF-1-CXCR4 轴虽然为心血管病的干细胞治疗提供了一个可能的途径, 但由于其在心脏细胞治疗的确切作用机制仍不明确, 一些实验得出了不确定甚至相反的结果。此外, 仍需要大量实验来确定最佳的供体细胞类型、细胞迁移时机、细胞输送方式<sup>[27]</sup>和细胞预处理<sup>[28]</sup>方法。因此, 在临床应用之前还需要大量的研究工作。

### 参 考 文 献

- [1] Askari A, Unzek S, Popovic ZB, et al. Effect of stromal-cell-derived factor1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischemic cardiomyopathy[J]. Lancet, 2003, 362(9385):697-703.
- [2] Segret A, Rücker-Martin C, Pavoine C, et al. Structural localization and expression of CXCL12 and CXCR4 in rat heart and isolated cardiac myocytes [J]. J Histochem

- Cytochem, 2007, 55(2):141-150.
- [3] Sharma M, Afrin F, Satija N, et al. Stromal-derived factor-1/CXCR4 signaling: indispensable role in homing and engraftment of hematopoietic stem cells in bone marrow[J]. Stem Cells Dev, 2011, 20(6):933-946.
- [4] Moll NM, Ransohoff RM. CXCL12 and CXCR4 in bone marrow physiology. Expert Rev Hematol[J]. 2010, 3(3):315-322.
- [5] Ghadge SK, Muhlstedt S, Ozcelik C, et al. SDF-1 alpha as a therapeutic stem cell homing factor in myocardial infarction[J]. Pharmacol Ther, 2011, 129(1):97-108.
- [6] Ponomaryov T, Peled A, Petit I, et al. Induction of the chemokine stromal-derived factor-1 following DNA damage improves human stem cell function[J]. J Clin Invest, 2000, 106(11):1331-1339.
- [7] Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment[J]. Blood, 2006, 107(5):1761-1767.
- [8] Hildebrandt M, Schabath R. SDF-1 (CXCL12) in haematopoiesis and leukaemia: impact of DPP IV/CD26[J]. Front Biosci, 2008, 13:1774-1779.
- [9] Zhao T, Zhang D, Millard RW, et al. Stem cell homing and angiomyogenesis in transplanted hearts are enhanced by combined intramyocardial SDF-1  $\alpha$  delivery and endogenous cytokine signaling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(4):H976-H986.
- [10] Kijowski J, Baj-Krzyworzeka M, Majka M, et al. The SDF-1-CXCR4 axis stimulates VEGF secretion and activates integrins but does not affect proliferation and survival in lymphohematopoietic cells[J]. Stem Cells, 2001, 19(5):453-466.
- [11] Zaruba MM, Franz WM. Role of the SDF-1-CXCR4 axis in stem cell-based therapies for ischemic cardiomyopathy[J]. Expert Opin Biol Ther, 2010, 10(3):321-335.
- [12] Zhang D, Fan GC, Zhou X, et al. Overexpression of CXCR4 on mesenchymal stem cells augments myoangiogenesis in the infarcted myocardium[J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 44(2):281-292.
- [13] Wang Y, Haider H, Ahmad N, et al. Evidence for ischemia induced host-derived bone marrow cell mobilization into cardiac allografts[J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 41(3):478-487.
- [14] Kucia M, Jankowski K, Reza R, et al. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion[J]. J Mol Histol, 2004, 35(3):233-245.
- [15] Misao Y, Takemura G, Arai M, et al. Importance of recruitment of bone marrow-derived CXCR4+ cells in post-infarct cardiac repair mediated by G-CSF[J]. Cardiovasc Res, 2006, 71(3):455-465.
- [16] Zaruba MM, Theiss HD, Vallaster M, et al. Synergy between CD26/DPPIV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction[J]. Cell Stem Cell, 2009, 4(4):313-323.
- [17] Chang LT, Yuen CM, Sun CK, et al. Role of stromal cell-derived factor-1alpha, level and value of circulating interleukin-10 and endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty[J]. Circ J, 2009, 73(6):1097-1104.
- [18] Fazel S, Cimini M, Chen L, et al. Cardioprotective c-kit+ cells are from the bone marrow and regulate the myocardial balance of angiogenic cytokines[J]. J Clin Invest, 2006, 116(7):1865-1877.
- [19] Saxena A, Fish JE, White MD, et al. Stromal cell-derived factor-1alpha is cardioprotective after myocardial infarction[J]. Circulation, 2008, 117(17):2224-2231.
- [20] Tang YL, Zhu W, Cheng M, et al. Hypoxic preconditioning enhances the benefit of cardiac progenitor cell therapy for treatment of myocardial infarction by inducing CXCR4 expression[J]. Circ Res, 2009, 104(10):1209-1216.
- [21] Cheng Z, Ou L, Zhou X, et al. Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 gene to infarcted myocardium improves cardiac performance[J]. Mol Ther, 2008, 16(3):571-579.
- [22] Shiba Y, Takahashi M, Hata T, et al. Bone marrow CXCR4 induction by cultivation enhances therapeutic angiogenesis[J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(1):169-177.
- [23] Brunner S, Winograd J, Huber BC, et al. Erythropoietin administration after myocardial infarction in mice attenuates ischemic cardiomyopathy associated with enhanced homing of bone marrow-derived progenitor cells via the CXCR-4/SDF-1 axis[J]. FASEB J, 2009, 23(2):351-361.
- [24] Chen J, Chemaly E, Liang L, et al. Effects of CXCR4 gene transfer on cardiac function after ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Pathol, 2010, 176(4):1705-1715.
- [25] Pyo RT, Sui J, Dhume A, et al. CXCR4 modulates contractility in adult cardiac myocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 41(5):834-844.
- [26] Dai S, Yuan F, Mu J, et al. Chronic AMD3100 antagonism of SDF-1 $\alpha$ -CXCR4 exacerbates cardiac dysfunction and remodeling after myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 49(4):587-597.
- [27] Schoenhard JA, Hatzopoulos AK. Stem cell therapy: pieces of the puzzle[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2010, 3(1):49-60.
- [28] Cencioni C, Melchionna R, Straino S, et al. Ex vivo acidic preconditioning enhances bone marrow ckit+ cell therapeutic potential via increased CXCR4 expression[J]. Eur Heart J, 2011, Jul 22. [Epub ahead of print].

(收稿:2012-11-15 修回:2013-03-22)

(本文编辑:朱 映)